Fisiología humana

DECIMOTERCERA EDICIÓN

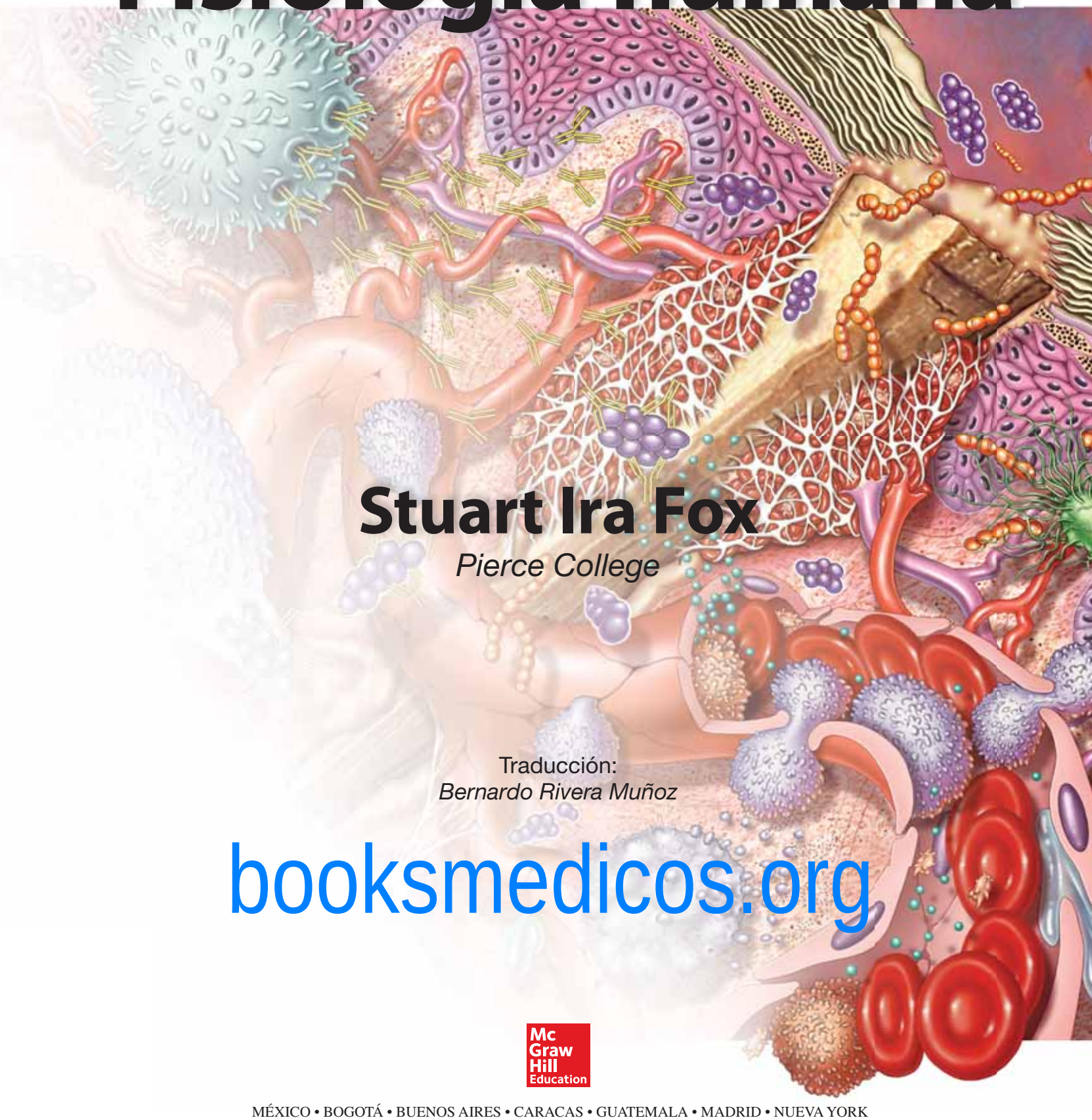


Mc Graw Hill Education

Stuart Ira Fox

DECIMOTERCERA EDICIÓN

Fisiología humana



Stuart Ira Fox

Pierce College

Traducción:
Bernardo Rivera Muñoz

booksmedicos.org

Mc Graw Hill Education

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

Director editorial: Javier de León Fraga
Editor de desarrollo: Manuel Bernal Pérez
Supervisor de producción: José Luis González Huerta

NOTA

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

FISIOLOGÍA HUMANA.
Decimotercera edición

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.



DERECHOS RESERVADOS © 2014, 2011, 2008, 2003, respecto a la cuarta edición en español por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C. P. 01376, México, D. F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana Reg. Núm. 736

ISBN: 978-607-15-1151-5

Translated from the thirteenth English edition of: *Human Physiology*
Copyright © 2013 by McGraw-Hill Companies, Inc.
Previous editions © 2011, 2009 and 2008
All Rights Reserved
ISBN: 978-0-07-340362-5

ARR 02/14

1234567890
Impreso en China

2356789014
Printed in China



Contenido resumido

1 Estudio de la función del cuerpo 1

2 Composición química del cuerpo 24

3 Estructura y control genético celulares 50

4 Enzimas y energía 88

5 Respiración y metabolismo celulares 106

6 Interacciones entre células y el ambiente extracelular 130

7 Sistema nervioso: Neuronas y sinapsis 162

8 Sistema nervioso central 206

9 Sistema nervioso autónomo 243

10 Fisiología sensorial 266

11 Glándulas endocrinas: Secreción y acción de hormonas 316

12 Músculo: Mecanismos de contracción y control neural 359

13 Sangre, corazón y circulación 404

14 Gasto cardiaco, flujo sanguíneo y presión arterial 450

15 Sistema inmunitario 493

16 Fisiología respiratoria 532

17 Fisiología de los riñones 581

18 Sistema digestivo 619

19 Regulación del metabolismo 660

20 Reproducción 700

Apéndice
Respuestas a las preguntas de Pruebe su conocimiento A-1

Glosario G-1

Créditos C-1

Índice alfabético I-1

Acerca del autor

Stuart Ira Fox obtuvo un Ph.D. en fisiología humana en el Department of Physiology, School of Medicine, en la University of Southern California, después de obtener títulos en la University of California at Los Angeles (UCLA); la California State University, Los Angeles, y la UC Santa Barbara. Ha pasado la mayor parte de su vida profesional enseñando en el Los Angeles City College; la California State University, Northridge, y el Pierce College, donde ha ganado numerosos premios de enseñanza, incluso varias Golden Apples. Stuart ha escrito 38 ediciones de siete libros, que se usan en todo el mundo y se han traducido a varios idiomas. Cuando no está desempeñando actividades profesionales, le gusta el excursionismo, la pesca con mosca y el esquí de fondo en las montañas de Sierra Nevada.



Escribí la primera edición de *Fisiología humana* con la idea de proporcionar a mis estudiantes un libro de fácil lectura para apoyar el material de las conferencias y ayudarles a entender conceptos de fisiología que más tarde necesitarían en sus planes de estudios y sus profesiones de la salud. Este método resultó tener un gran atractivo, lo que me dio la oportunidad de perfeccionar el texto y actualizarlo con cada nueva edición. Escribir nuevas ediciones es una experiencia educativa desafiante y una actividad que me parece muy agradable. Si bien han ocurrido cambios en el entendimiento científico y las aplicaciones de conceptos fisiológicos, los estudiantes que usen esta decimotercera edición tienen las mismas necesidades que quienes utilizaron la primera, de modo que mis objetivos al escribir siguen siendo los mismos. Estoy agradecido por el privilegio de ser capaz de servir a los estudiantes y a sus instructores por medio de estas 13 ediciones de *Fisiología humana*.

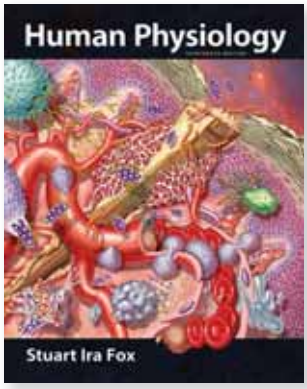
—Stuart Ira Fox

A mi esposa, Ellen;
y a Laura, Eric, Kayleigh y Jacob Van Gilder, por todas las razones importantes.

Prefacio

CARACTERÍSTICAS

Portada



La ilustración de la portada por William B. Westwood describe una batalla librada en múltiples frentes en respuesta a una invasión. Una astilla ha puncionado la piel y permitido la entrada de bacterias al tejido subyacente. Esto ha puesto en marcha muchos mecanismos de defensa para taponar el tejido y los vasos sanguíneos desgarrados, además de combatir las bacterias. Cuando se consideran los eventos fisiológicos implicados, la experiencia común de astillarse se aprecia correctamente como un verdadero drama.

La astilla ha perforado la epidermis y la dermis de la piel, así como vasos sanguíneos en la dermis. Esto ha iniciado una cascada de reacciones que involucran plaquetas sanguíneas (esferas pequeñas de color canela) y factores de la coagulación que producen una red de proteínas de fibrina que forman un coágulo en la herida. Las bacterias (los *Staphylococcus* se muestran como agrupaciones parecidas a uvas de color púrpura y los *Streptococcus* como cadenas cortas de óvalos de color anaranjado-pardo) invaden el cuerpo a través de esta brecha en la barrera epidérmica. Los neutrófilos (las muchas células de color púrpura grandes cubiertas con abultamientos que representan microvellosidades) salen de vasos sanguíneos de pequeño calibre y entran a los tejidos circundantes junto con líquido, que causa hinchazón en el área. Los neutrófilos pueden "comer" bacterias mediante fagocitosis, como se muestra en esta ilustración por dos neutrófilos que están engullendo bacterias de estafilococos. Los neutrófilos también atrapan bacterias en NET (trampas extracelulares de neutrófilos) tipo red secretadas, y liberan enzimas y otras moléculas que matan bacterias.

Los macrófagos (células verdes) también son fagocíticos y atrapan bacterias en sus extensiones de seudópodos filamentosos. Los linfocitos (otro tipo de leucocito que se representa aquí de color azul verdoso; se muestra uno en la posición de las 12:00 de la carátula del reloj) secretan anticuerpos, que son representados como moléculas de proteína en forma de Y amarillas. Los anticuerpos inician eventos que activan proteínas del complemento (esferas de color azul turquesa pequeñas) y que estimulan mastocitos (células grises) para que liberen histamina (óvalos grises pequeños) y otros mediadores de inflamación. Los anticuerpos promueven la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos, y proteínas del complemento ayudan a los anticuerpos a destruir células bacterianas.

Todo esto no es sino una instantánea de eventos continuos que normalmente dan lugar a la erradicación de las bacterias y la curación de la herida. La experiencia común de astillarse y recuperarse de ello representa un ejemplo fino de homeostasis, de cómo mecanismos fisiológicos actúan para restablecer un estado de salud después de que se perturba el estado normal.

¿Qué distingue a este libro?

El estudio de la fisiología humana proporciona el fundamento científico para el campo de la medicina y todas las otras profesiones relacionadas con la salud y el rendimiento físico del ser humano. Por ende, los temas incluidos en un curso de fisiología humana son de gran alcance, pero cada tema debe cubrirse con suficiente detalle como para proporcionar una base firme para expansión y aplicación futuras.

> "Sin embargo, el rigor de este curso no necesita disminuir la fascinación inicial del estudiante con la manera en que el cuerpo funciona. Por el contrario, un entendimiento básico de mecanismos fisiológicos puede inculcar una apreciación más profunda de la complejidad y la belleza del cuerpo humano, y motivar a los estudiantes a seguir aprendiendo más"
>
> —Stuart Fox

Fisiología humana, en su decimotercera edición, está escrita para el curso introductorio de fisiología humana para estudiantes de pregrado. Con base en la extensa experiencia del autor en la enseñanza de este curso, el marco del libro está diseñado para proporcionar aspectos básicos de biología y química (capítulos 2 a 5) antes de profundizar en procesos fisiológicos más complejos. Este método es apreciado tanto por instructores como por estudiantes; referencias específicas en capítulos posteriores dirigen a los lectores de regreso al material fundamental según se requiere, lo cual presenta un estudio independiente de la fisiología humana.

Además de no presuponer la preparación de los estudiantes, este libro popular se conoce por su redacción clara y accesible, ilustraciones realistas y detalladas, e información clínica sin igual.

www.mhhe.com/fox13

connect®

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA



McGraw-Hill Connect® Anatomy & Physiology

es una plataforma de aprendizaje interactiva que proporciona tareas, evaluaciones autocalificadas, una herramienta de diagnóstico adaptable, captura de clases, acceso a diversos recursos para el instructor y emisión de informes de gran alcance —todo ello en una interfaz fácil de usar.

Obtenga más información en
www.mcgrawhillconnect.com
y **www.mhhe.com/fox13**



¡McGraw-Hill Higher Education y Blackboard® han formado un equipo!

¿Qué significa esto para usted?

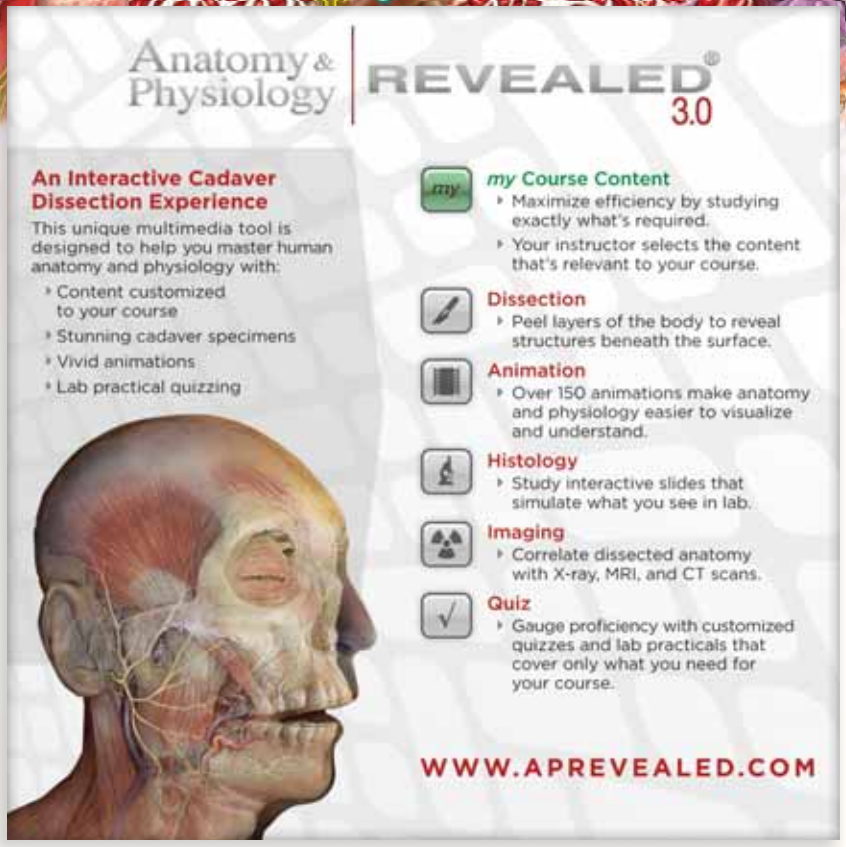
- **Vida simplificada.** Ahora, es posible tener acceso de manera directa a todo el contenido de McGraw-Hill (texto, herramientas y tareas) desde dentro de su curso de Blackboard. Todo con un inicio de sesión único.
- **Integración profunda.** El contenido y los motores de contenido de McGraw-Hill están entretejidos a la perfección dentro de su curso de Blackboard.
- **¡No más sincronización manual!** Las tareas de Connect® dentro de Blackboard alimentan las calificaciones automáticamente (y de manera instantánea) directamente a su centro de calificaciones de Blackboard. ¡No más seguimiento de dos libretas de calificaciones!
- **Una solución para todos.** Incluso si su institución en la actualidad no está usando Blackboard, tenemos una solución para usted. Pida detalles a su representante de McGraw-Hill.

Esta herramienta tiene costo adicional.

Aprenda rápido, aprenda fácilmente, aprenda de modo inteligente.

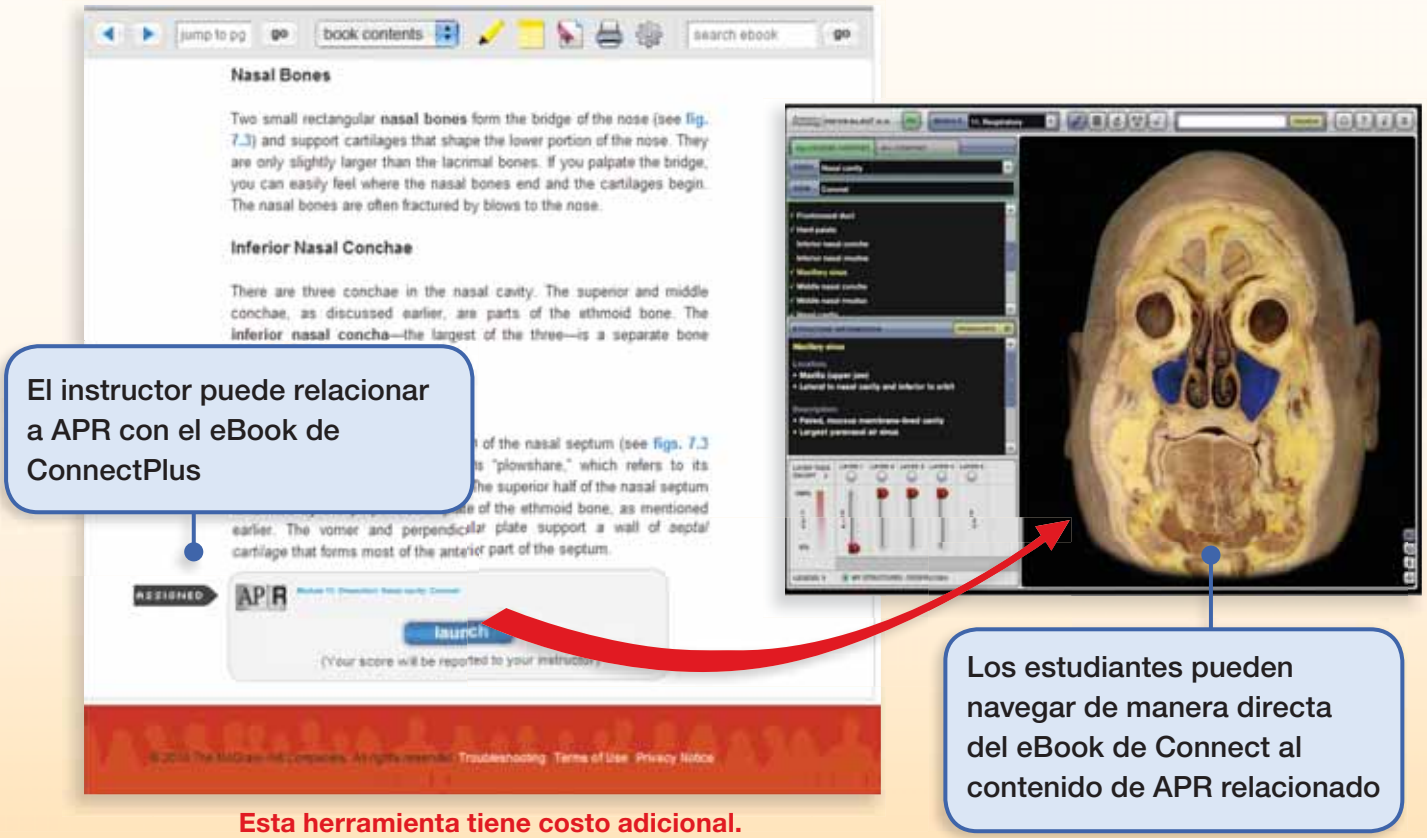


McGraw-Hill LearnSmart™ es una herramienta diagnóstica adaptativa que evalúa constantemente el conocimiento de los estudiantes respecto al material del curso. Diagnósticos sofisticados se adaptan a la base de conocimientos individual de cada estudiante y varían las preguntas para determinar lo que el estudiante sabe, lo que no sabe, lo que sabe pero ha olvidado y cómo aumentar mejor su conocimiento. Los estudiantes aprenden de manera activa los conceptos del curso requeridos y los instructores pueden tener acceso a reportes de LearnSmart específicos para vigilar el progreso. Para obtener más información, visite **www.mhlearnsmart.com**



¡Integración completa del libro! APR

A lo largo de todo el libro se incluyen iconos que indican contenido específico disponible en McGraw-Hill Anatomy & Physiology | Revealed® 3.0, una herramienta digital con costo adicional e interrelación con el texto y las figuras de la obra.



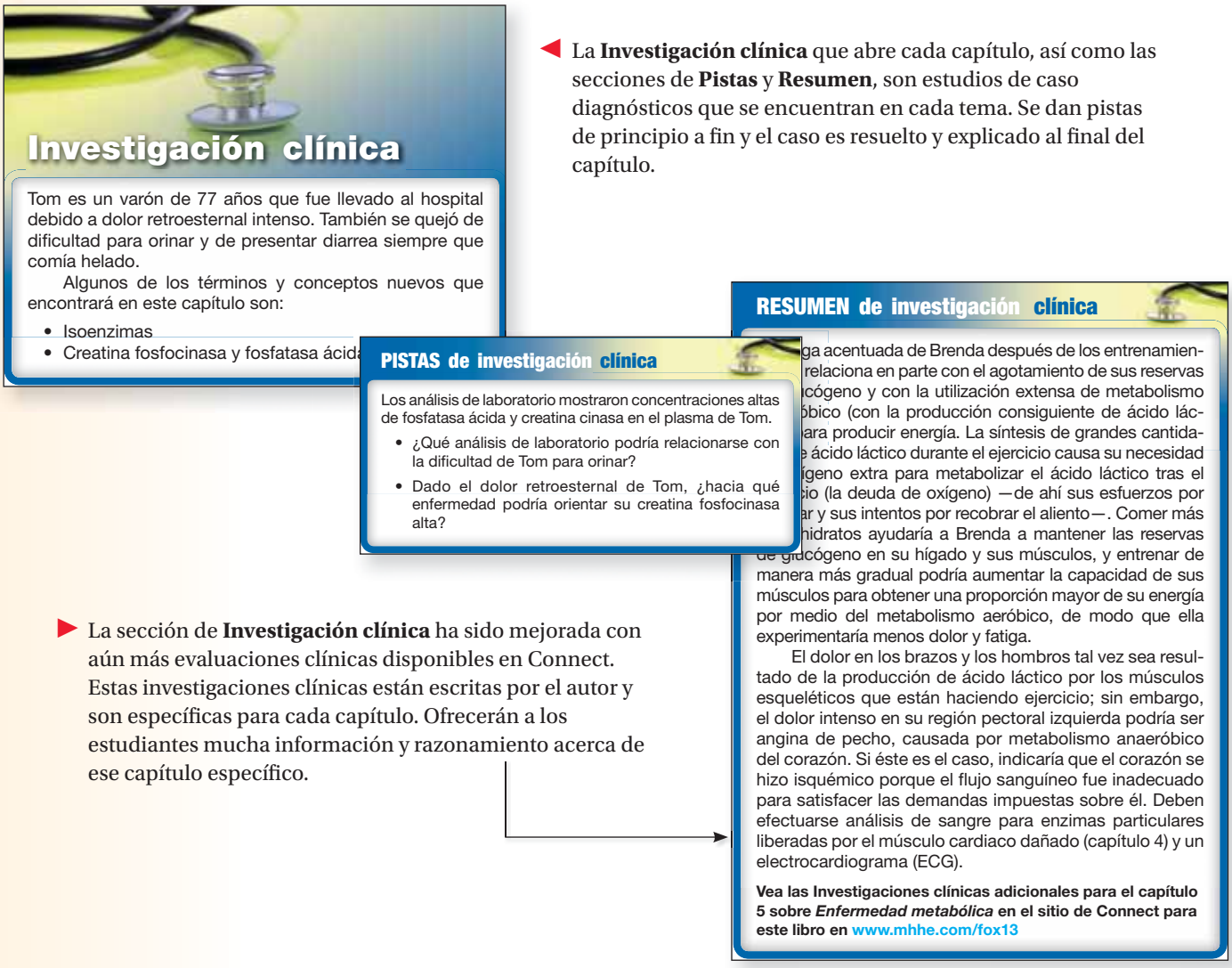
Esta herramienta tiene costo adicional.

VISITA GUIADA

¿Qué hace de este libro un líder en el mercado?

Aplicaciones clínicas —¡ningún otro libro de fisiología humana tiene más!

El marco de este libro está basado en integrar información pertinente en clínica con el conocimiento de los procesos fisiológicos del cuerpo; hay una cantidad abundante de ejemplos de esto en todo el libro. Por ejemplo, en una situación clínica se registra la actividad eléctrica del cuerpo: esto incluye potenciales de acción (sección 7.2); EEG (sección 8.2) y ECG (sección 13.5). También se registra la fuerza mecánica en contracciones musculares (sección 12.3). Se notan las mediciones de muchas sustancias químicas en el plasma sanguíneo para evaluar estados internos del organismo, entre ellas se incluyen mediciones de la glucosa en sangre (sección 1.2), la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral (sección 19.4) y mediciones del perfil de colesterol en sangre (sección 13.7). Se trata sólo de una muestra que el autor incluye centrada en las conexiones entre el estudio de la fisiología y la industria de la salud.



◀ La **Investigación clínica** que abre cada capítulo, así como las secciones de **Pistas** y **Resumen**, son estudios de caso diagnósticos que se encuentran en cada tema. Se dan pistas de principio a fin y el caso es resuelto y explicado al final del capítulo.

▶ La sección de **Investigación clínica** ha sido mejorada con aún más evaluaciones clínicas disponibles en Connect. Estas investigaciones clínicas están escritas por el autor y son específicas para cada capítulo. Ofrecerán a los estudiantes mucha información y razonamiento acerca de ese capítulo específico.



- Los recuadros de **Aplicación clínica** son ensayos profundos presentados en apartados que exponen temas importantes de interés clínico y son colocados en sitios clave en el capítulo para apoyar el material circundante. Los temas cubiertos comprenden enfermedades, investigación actual, farmacología y diversas enfermedades clínicas.

APLICACIÓN CLÍNICA

Cuando los tejidos quedan dañados como resultado de enfermedades, algunas de las células muertas se desintegran y liberan sus enzimas hacia la sangre. Casi ninguna de estas enzimas es activa en la sangre por falta de sus sustratos específicos, pero la actividad enzimática puede medirse en un tubo de ensayo mediante la adición de los sustratos apropiados a muestras de plasma. Desde el punto de vista clínico, esas mediciones son útiles porque las concentraciones plasmáticas anormalmente altas de enzimas particulares son características de ciertas enfermedades (cuadro 4-1).

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

La ingestión de calorías excesivas aumenta la producción de grasa. El incremento de la glucosa en sangre que sigue a comidas ricas en carbohidratos estimula la secreción de insulina que, a su vez, promueve la entrada de glucosa hacia células adiposas. La disponibilidad aumentada de glucosa dentro de células adiposas, en condiciones de secreción alta de insulina, promueve la conversión de glucosa en grasa (figuras 5-12 y 5-13); por el contrario, la disminución de la secreción de insulina promueve la desintegración de grasa. Estos hechos se utilizan para reducir peso mediante dietas bajas en carbohidratos. Ha habido preocupación de que demasiado consumo de azúcar, sea como sacarosa o como *jarabe de maíz alto en fructosa* (que contiene cantidades casi iguales de glucosa y fructosa), podría promover la obesidad y el **síndrome metabólico** —una combinación de obesidad central, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión (sección 19.2).

- Los recuadros de **Aplicación para una buena forma física** son lecturas que exploran principios fisiológicos según se aplican al bienestar, la medicina del deporte, los aspectos fisiológicos del ejercicio y el envejecimiento. También están colocados en puntos importantes en el texto para poner de relieve conceptos que acaban de cubrirse en el capítulo.

Nuevas características

- Los **Resultados del aprendizaje** ahora están numerados para fácil referencia en el material digital

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

2. Describir la respiración celular aeróbica de glucosa por medio del ciclo del ácido cítrico (de Krebs).
3. Describir el sistema de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa, explicando el papel del oxígeno en este proceso.

- Los números de Resultados del aprendizaje ahora están enlazados directamente a los números de los recuadros **Puntos de control**

PUNTOS DE CONTROL

2a. Compare el destino del piruvato en la respiración celular aeróbica y anaeróbica.
2b. Dibuje un ciclo del ácido cítrico (de Krebs) simplificado e indique los productos de alta energía.
3a. Explique cómo el NADH y el $FADH_2$ contribuyen a la fosforilación oxidativa.
3b. Explique cómo se produce ATP en la fosforilación oxidativa.



VISITA GUIADA

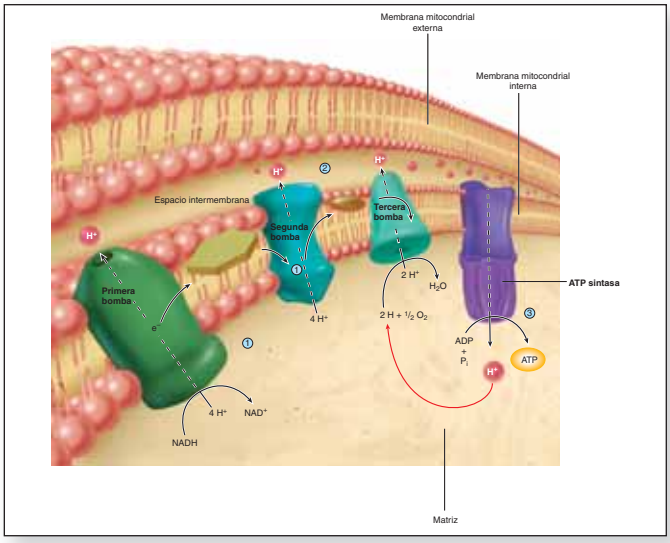
¿Qué hace de este libro un líder en el mercado?

La redacción: fluida, lógica y concisa

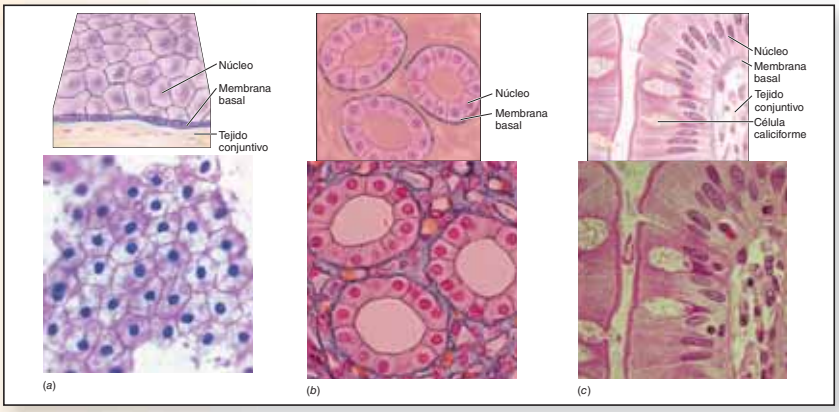
Fisiología humana, en su decimotercera edición, se lee como si el autor estuviera explicando conceptos al lector en una conversación cara a cara, haciendo pausas aquí y allá para verificar y asegurarse de que usted entiende lo que él le está diciendo. Cada sección importante empieza con una perspectiva general breve de la información que se presenta a continuación. Muchas **comparaciones** ("a diferencia de la vida de un organismo, que puede verse como una progresión lineal desde el nacimiento hasta la muerte, la vida de una célula sigue un patrón cíclico"), **ejemplos** ("por ejemplo, un callo en la mano comprende engrosamiento de la piel por hiperplasia debida a abrasión frecuente"), **recordatorios** ("recuerde que cada miembro de un par homólogo provino de un progenitor diferente") y **analogías** ("además de este 'barajado del mazo' de cromosomas [...]") dan al estilo del autor una gracia confortable que permite a los lectores fluir con facilidad de un tema al siguiente.

Ilustraciones excepcionales —diseñadas desde el punto de vista del estudiante

¿Qué mejor manera de apoyar esa redacción sin igual que con ilustraciones de alta calidad? Ilustraciones grandes y brillantes demuestran muy bien y de diversas maneras los procesos fisiológicos del cuerpo humano.

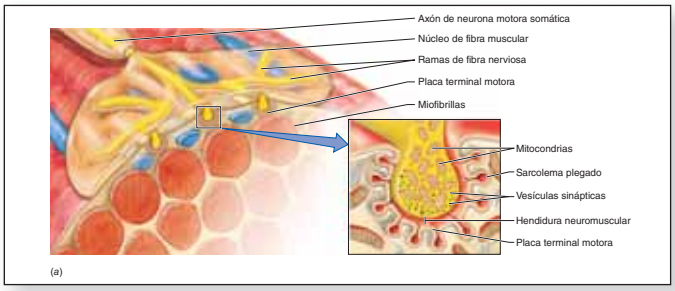


Ilustraciones que van "paso a paso" y representan con claridad diversas etapas o movimientos con explicaciones numeradas.



Fotografías colocadas junto a ilustraciones con leyendas permiten detalle esquemático y aplicación realista.

Ilustraciones de lo macroscópico a lo microscópico ayudan a los estudiantes a colocar contexto alrededor de conceptos detallados.





Cambios en la decimotercera edición

¿Qué es nuevo?

Fisiología humana, en su decimotercera edición, incorpora varios conceptos fisiológicos nuevos y recientemente modificados. Esto quizá sorprenda a personas que no están familiarizadas con el tema, de hecho, a veces hay quienes preguntan al autor si el campo en realidad cambia mucho de una edición a la siguiente. La respuesta es "sí" y esa es una de las razones por las cuales el estudio de la fisiología es tan divertido. Stuart ha tratado de transmitir este sentido de emoción y diversión en el libro al indicar —de una manera apropiada para este nivel de estudiante— en qué campos el conocimiento es nuevo y dónde persisten brechas en el conocimiento.

La lista que sigue indica sólo las áreas más grandes de revisiones y actualizaciones de texto y figuras. No indica casos en los cuales se reescribieron pasajes a fin de mejorar la claridad o la exactitud del material existente ni cambios menores hechos en respuesta a información que se encuentra en revistas recientemente publicadas, así como información proporcionada por los revisores de la edición anterior.

CAMBIOS GLOBALES

- La Investigación de caso se renombró a Investigación clínica.
- Los Resultados del aprendizaje ahora están numerados de manera consecutiva en cada capítulo.
- Ahora se indica cuáles son las figuras a las que se hace referencia en la sección de Pruebe su habilidad cuantitativa de las Actividades de revisión.
- Los recuadros de Resumen de investigación clínica ahora especifican Investigación clínica adicional disponible en Connect para este libro.
- Los colores de las figuras se hicieron más brillantes en todos los capítulos.

CAMBIOS IMPORTANTES EN LOS CAPÍTULOS

Capítulo 1. Estudio de la función del cuerpo

- Incluye una nueva Investigación clínica con instrucciones sobre cómo proceder y dónde encontrar investigaciones clínicas adicionales en Connect.
- Creció la exposición sobre el síndrome de Goodpasture.

Capítulo 2. Composición química del cuerpo

- Se extendió la exposición sobre estereoisómeros.
- Es nueva la figura 2-13 sobre estereoisómeros.

Capítulo 3. Estructura y control genético celulares

- Creció la exposición sobre el centrosoma y el cuerpo basal.
- Hay una actualización de la exposición sobre autofagia y nueva información sobre el autofagosoma.
- La exposición sobre DNA mitocondrial fue actualizada.
- El recuadro de Aplicación clínica ahora incluye la descripción del HapMap Project.
- Se extendió y actualizó la explicación sobre el microRNA (miRNA).
- La descripción de la herencia epigenética fue ampliada y actualizada.

Capítulo 4. Enzimas y energía

- Las figuras 4-1 y 4-17 fueron modificadas y varias leyendas añadidas.

Capítulo 5. Respiración y metabolismo celulares

- Revisión de la perspectiva general del metabolismo a fin de mejorar la claridad de la información.
- Fue reorganizado el capítulo para mantener la respiración aeróbica de glucosa en una sección.
- Hay una nueva sección: "Interconversión de glucosa, ácido láctico y glucógeno".
- El cuadro de rendimientos de ATP fue modificado, con pies de cuadro para mayor claridad.
- Se añadió una nueva descripción del síndrome metabólico.
- Hay un nuevo recuadro de Aplicación clínica sobre análisis de enzimas hepáticas.

Capítulo 6. Interacciones entre células y el ambiente extracelular

- Fue revisada la exposición sobre diabetes mellitus en el recuadro de Aplicación clínica a fin de mejorar la claridad.
- Fue actualizada y extendida la exposición sobre la familia GLUT de transportadores de glucosa.
- Hay nueva información sobre transportadores de membrana para ácidos grasos.
- La exposición sobre transporte paracelular a través de membranas epiteliales fue actualizada.
- La descripción de la solución ORT para terapia de rehidratación contiene material nuevo y actualizado.

Capítulo 7. Sistema nervioso: Neuronas y sinapsis

- La descripción de la estructura de la neurona fue ampliada.
- La exposición sobre la microglía y sus funciones ha sido actualizada y extendida.
- La explicación acerca de astrocitos y sus funciones fue puesta al día.
- El apartado referente a gliotransmisores contiene información más reciente.
- Fue actualizada la exposición sobre el inicio del potencial de acción, con descripción nueva de la propagación retrógrada de potenciales de acción.
- Hay una nueva exposición sobre transportadores de serotonina y se actualizó la acción de fármacos SSRI.
- La descripción de los efectos inhibidores del GABA y la glicina fue revisada.
- La descripción de las sumas espacial y temporal ha sido clarificada.
- El análisis de excitotoxicidad recibió una actualización.

Capítulo 8. Sistema nervioso central

- Hay una nueva exposición sobre la estructura y la función de los plexos coroides.
- El análisis de las neuronas espejo ha sido ampliado.
- La explicación sobre exámenes con PET fue actualizada.
- Los efectos de las fases del sueño sobre la memoria son explicados en detalle.
- La enfermedad de Parkinson es explicada más ampliamente.
- Se actualizó y amplió la descripción de la consolidación de la memoria.
- Hay una nueva sección acerca de la enfermedad de Alzheimer, con información actualizada y ampliada.
- Incluye una nueva explicación sobre la función del CREB en la plasticidad sináptica.





- El análisis acerca de la neurogénesis es más detallado.
- La explicación sobre el núcleo supraquiasmático y los ritmos circadianos es mayor y más actualizada.
- Incluye nueva información acerca del núcleo accumbens en el sistema mesolímbico y su relación con el abuso de drogas.
- Fue actualizada y ampliada la explicación sobre neuronas orexina y narcolepsia.

Capítulo 9. Sistema nervioso autónomo

- Hay información nueva acerca de la activación masiva del sistema simpático.
- Incluye una explicación más amplia sobre receptores adrenérgicos.
- El cuadro 9-5 sobre agonistas y antagonistas de receptores adrenérgicos y colinérgicos es nuevo.
- Hay información nueva en el cuadro 9-7 de efectos adrenérgicos y colinérgicos.
- Se actualizó la regulación neural de la micción.

Capítulo 10. Fisiología sensorial

- Nueva exposición sobre recepción de dolor y picazón.
- Hay información nueva acerca de las vías neurales de sensación somática.
- La explicación al respecto de vías neurales del gusto y el olfato ha sido actualizada.
- Incluye un análisis ampliado de la función de los estereocilios del oído interno.
- Nueva información sobre vías neurales de la audición. Se añadió una nueva exposición sobre la localización del sonido.
- Se añadió una nueva exposición sobre las células del tallo corneal.
- El análisis acerca de la estructura y función del cristalino es más detallado.
- La explicación sobre el epitelio pigmentado retiniano ha sido actualizada.
- Los aspectos fisiológicos de los conos son explicados de manera más amplia.
- Se actualizó la exposición sobre degeneración macular.

Capítulo 11. Glándulas endocrinas: Secreción y acción de hormonas

- Hay nuevos datos relacionados con el mecanismo de acción de las metilxantinas.
- Crece y se actualiza la descripción de la regulación de la secreción de prolactina.
- La explicación acerca de los efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo ha sido ampliada.
- Se actualizó la exposición sobre los efectos de las hormonas de estrés sobre la función del cerebro y la memoria.
- El análisis acerca de la enfermedad de Graves es más detallado.
- La descripción de la melatonina y los ritmos circadianos ha sido actualizada.

Capítulo 12. Músculo: Mecanismos de contracción y control neural

- Se actualizó y amplió la exposición sobre la titina.
- Los eventos que ocurren durante la contracción y la suma son analizados de manera más amplia.
- La figura 12-18 sobre contracción y suma es nueva.
- La explicación sobre la relación longitud-tensión incluye nuevos datos.
- La captación de glucosa y el metabolismo del músculo esquelético son explicados de manera más amplia.
- Hay un análisis más detallado del papel de la fosfocreatina en el metabolismo del músculo esquelético.
- Mayor descripción de los tipos de fibra muscular y sus funciones.
- La fatiga muscular es explicada con mayor amplitud.
- Crece y se actualiza la descripción de los efectos del entrenamiento con ejercicio sobre los músculos y la salud.
- Hay más detalles relacionados con la oscurina y la nebulina.
- Crece la sección acerca de músculos lisos.
- Se actualizó la exposición sobre la regulación de la contracción y relajación del músculo liso.

Capítulo 13. Sangre, corazón y circulación

- Ampliación de la sección sobre células madre hematopoyéticas.
- Nueva información acerca de la coagulación de la sangre y prevención de la formación de coágulo.
- Detalles adicionales que se encuentran relacionados con soplos cardiacos.
- Crece la exposición sobre el ciclo cardiaco para incluir variaciones de la presión arterial y la muesca dicrótica.
- Ajustes a la figura 13-17 para mostrar los cambios de la presión arterial durante el ciclo cardiaco.
- Descripción más amplia del acoplamiento excitación-contracción en células miocárdicas.
- Nuevo recuadro de Aplicación clínica que aborda los aneurismas.
- Actualización de la información sobre angiogénesis.
- Nueva exposición sobre trombosis venosa profunda.
- Descripción más amplia de los transportadores de colesterol y de la aterosclerosis.
- Se actualizó y amplió la descripción del infarto de miocardio.

Capítulo 14. Gasto cardiaco, flujo sanguíneo y presión arterial

- Explicación más detallada del mecanismo de la relación de Frank-Starling.
- Descripción actualizada del retorno de líquido intersticial por el sistema linfático.
- Nueva descripción de la regulación del volumen sanguíneo por el sistema simpático.
- Se actualizó y amplió la descripción del recambio miocárdico de ATP.
- Los ajustes cardiovasculares durante el ejercicio son descritos de manera más amplia.
- La explicación acerca de la regulación del flujo sanguíneo cerebral es más detallada.
- Hay nueva información sobre hipertensión.
- Se actualizó y extendió la exposición de los fármacos antihipertensores.

Capítulo 15. Sistema inmunitario

- Crece y se actualiza el tema de receptores de reconocimiento de agente patógeno.
- Nueva exposición sobre los patrones moleculares asociados con peligro (DAMP).
- Nueva exposición acerca de citocinas y quimiocinas.
- La descripción de mastocitos ha sido actualizada.
- Nueva exposición sobre trampas extracelulares de neutrófilos (NET).





- Los eventos en una inflamación local son descritos de manera más amplia.
- Se actualizó y amplió la exposición sobre el HIV y SIDA.
- La descripción de interleucinas es más detallada.
- Explicación más detallada de la exposición sobre adyuvantes.
- Ampliación de la sección acerca de los usos clínicos de anticuerpos monoclonales.
- El tema del factor nuclear κB ha sido actualizado.
- Incluye más información acerca de las células asesinas naturales (NK).
- La explicación sobre la inmunoterapia para cáncer contiene nuevos datos.
- El tema de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (SLE) se aborda de manera más detallada.

Capítulo 16. Fisiología respiratoria

- Se actualizó y extendió la exposición sobre asma.
- Fue revisada la descripción de mediciones de presión parcial.
- Nueva exposición de la cardiopatía pulmonar (*cor pulmonale*).
- Nueva explicación sobre los núcleos motores frénicos y su función en la regulación de la respiración.
- Exposición actualizada del efecto de la presión parcial de oxígeno en la regulación de la respiración.
- Crece la explicación acerca de la apnea obstructiva del sueño.
- El tema de β-talasemia se aborda de manera más detallada.
- Crece la exposición sobre ácidos volátiles y no volátiles.
- La explicación sobre policitemia a altitudes elevadas contiene nuevos datos.

Capítulo 17. Fisiología de los riñones

- La descripción de los cálculos renales ha sido actualizada.
- El tema de nefropatía poliquística se aborda de manera más detallada.
- Fue revisada la explicación de la retroacción tubuloglomerular.
- Hay información más amplia sobre transportadores de aniones y cationes orgánicos.
- Nueva descripción de la resorción de sulfato y fosfato.
- Se actualizó la exposición sobre el aparato yuxtaglomerular.
- El tema de la mácula densa ha sido actualizado.
- Revisión del recuadro de Aplicación clínica que aborda la enfermedad de Addison y el síndrome de Conn.
- Descripción más detallada de la generación de bicarbonato y amoniaco por los túbulos renales.

Capítulo 18. Sistema digestivo

- Exposición actualizada de la estimulación de la secreción de ácido gástrico por gastrina.
- La explicación acerca de las úlceras pépticas es más detallada.
- Las funciones de las células de Paneth son descritas de manera más amplia.
- Se amplió y actualizó la consideración acerca de la microbiota intestinal.
- Nuevo recuadro de Aplicación clínica sobre enfermedad inflamatoria intestinal.
- Detalles adicionales relacionados con la absorción de líquidos y electrólitos por el intestino.
- Nueva exposición sobre la emulsificación por ácidos biliares.
- El cuadro 18-6 sobre la regulación de la secreción gástrica contiene mayor información.
- El sistema nervioso entérico es analizado de manera más detallada.
- Actualización en la exposición de la absorción intestinal de glucosa y aminoácidos.
- Nueva figura 18-37 que muestra el efecto de los triglicéridos unidos a proteína sobre la turbidez del plasma.

Capítulo 19. Regulación del metabolismo

- Hay una actualización sobre ácidos grasos esenciales.
- Nuevo recuadro de Aplicación clínica sobre el síndrome de Wernicke-Korsakoff y el beriberi.
- Nueva exposición sobre la esteatosis hepática y las afecciones relacionadas.
- Revisión del tema de la regulación hipotalámica del hambre.
- La descripción de la regulación del hambre y el metabolismo por la leptina contiene material nuevo y actualizado.
- La explicación acerca del papel de la insulina en la regulación del hambre fue puesta al día.
- El apartado referente a termogénesis inducida por la dieta contiene información más reciente.
- El análisis de las respuestas hormonales al ayuno se amplió.
- La explicación sobre los efectos de los ácidos grasos durante el ayuno ha sido actualizada.
- Hay una consideración más detallada de la diabetes mellitus tipo 1.
- Incluye una descripción más amplia sobre la diabetes mellitus tipo 2.
- Se actualizó y extendió el apartado de la hipoglucemia reactiva.
- Nueva exposición sobre mediciones de hemoglobina glicada (Hgb A1c).
- Incluye un análisis de los fármacos usados para tratar diabetes mellitus.
- La regulación hormonal de la función del hueso se expone de manera más amplia.
- Crece y se actualiza la descripción de la función de la vitamina D.

Capítulo 20. Reproducción

- Hay una actualización acerca de la impronta genómica.
- Revisión del tema sobre la determinación del sexo.
- Nueva exposición del efecto de la testosterona en la función cerebral.
- Incluye una descripción más amplia sobre la estructura de los espermatozoides.
- Se actualizó y extendió la exposición de eventos en el momento de la fecundación.
- Nueva exposición sobre gemelos monocigóticos y dicigóticos.
- Más detalle en la descripción del destino de las mitocondrias de los espermatozoides.
- La pluripotencia se expone de manera más amplia.
- Crece y se actualiza el tema de células IPS y células madre de adulto.
- Nueva exposición sobre la determinación del sexo fetal no invasiva.
- Nueva información sobre el metabolismo placentario de esteroides.
- Detalles adicionales relacionados con la estructura y función de la glándula mamaria.



Integración de material

Interesantes materiales de presentación para conferencias y laboratorio

connect®
ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

► **McGraw-Hill Connect® Anatomy & Physiology** es una plataforma de aprendizaje y evaluación en la Red que da a los estudiantes el mejor medio para conectarse con sus tareas del curso, con sus instructores, así como con los conceptos importantes que necesitarán saber para tener éxito ahora y en el futuro. Con Connect® Anatomy & Physiology, los instructores pueden proporcionar tareas, exámenes y pruebas fácilmente en línea. Los estudiantes pueden practicar importantes habilidades a su propio ritmo y con su propio horario.
www.mhhe.com/fox13



¡NUEVO! **Connect® con LearnSmart™** hace más fácil la enseñanza y más inteligente el aprendizaje.

¡NUEVO! ¡Todo el contenido en Connect® está correlacionado con **HAPS Learning Outcomes!**



◄ **McGraw-Hill LearnSmart™** es un sistema de aprendizaje diagnóstico en línea que determina el conocimiento del estudiante y le brinda contenido idóneo para el curso de anatomía y fisiología. Los estudiantes aprenden más rápido y estudian con mayor eficiencia. A medida que un estudiante trabaja dentro del sistema, LearnSmart desarrolla un plan de aprendizaje personal adaptado a lo que el estudiante ha aprendido y retenido. LearnSmart puede recomendar recursos de estudio adicionales para ayudar al estudiante a dominar temas. Esta herramienta de estudio innovadora y sobresaliente también tiene características para instructores donde pueden ver exactamente lo que los estudiantes han logrado, y una herramienta de evaluación integrada para tareas calificadas. Usted puede tener acceso a LearnSmart por medio de Connect.



¡McGraw-Hill Higher Education y Blackboard® han formado un equipo!

¿Qué significa esto para usted?

- Vida simplificada. Ahora es posible tener acceso de manera directa a todo el contenido de McGraw-Hill (texto, herramientas y tareas) desde dentro de su curso de Blackboard. Todo con un inicio de sesión único.
- Integración profunda. El contenido y los motores de contenido de McGraw-Hill están entretejidos a la perfección dentro de su curso de Blackboard.
- ¡No más sincronización manual! Las tareas de Connect® dentro de Blackboard alimentan las calificaciones automáticamente (y de manera instantánea) de manera directa a su centro de calificaciones de Blackboard. ¡No más seguimiento de dos libretas de calificaciones!
- Una solución para todos. Incluso si su institución en la actualidad no está usando Blackboard, tenemos una solución para usted. Pida detalles a su representante de McGraw-Hill.

Esta herramienta tiene costo adicional.

impreso y digital

¡NUEVO! **Iconos de Anatomy & Physiology Revealed 3.0** aparecen en las figuras que tienen una imagen correspondiente en APR 3.0.

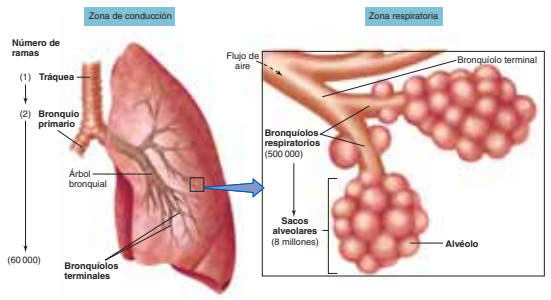


Figura 16-4 **Zonas de conducción y respiratoria del sistema respiratorio.** La zona de conducción consta de vías respiratorias que conducen el aire hacia la zona respiratoria, que es la región donde ocurre el intercambio de gases. Los números de cada miembro de las vías respiratorias y el número total de sacos alveolares se muestran entre paréntesis. APR

Sitio web del libro www.mhhe.com/foxl3

Usted encontrará lo que sigue en el sitio web del libro:

- **Ilustraciones** Archivos digitales a todo color de todas las ilustraciones del libro, y versiones sin leyendas de la misma ilustración pueden incorporarse fácilmente en presentaciones de conferencias, exámenes o materiales para el aula personalizados.
- **Fotografías** Archivos digitales de todas las fotografías del libro pueden reproducirse para múltiples usos en el aula.
- **Cuadros** Cada cuadro que aparece en el texto está disponible para los instructores en forma electrónica.
- **Animaciones** Se proporcionan muchas animaciones a todo color que ilustran procesos fisiológicos. Aproveche el impacto visual de procesos en movimiento al importar esos archivos hacia presentaciones en el aula o materiales de curso en línea.
- **PPT de conferencia** Tres diferentes grupos de PPT ahora están disponibles para instructores, incluso uno con animaciones incrustadas. ¿Más bien desea construir la suya propia? ¡No hay problema! Todas las ilustraciones de McGraw-Hill están a su disposición con un motor de búsqueda fácil de usar.

Herramientas de presentación de McGraw-Hill

Materiales de presentación para conferencias y laboratorio incorporan conferencias personalizadas, pruebas y exámenes mejorados visualmente, sitios web del curso convincentes, o materiales de apoyo impresos atractivos.

- Ahora está disponible un juego completo de diapositivas en PowerPoint integradas en animación.
- Junto con nuestra biblioteca digital en línea que contiene fotografías, ilustraciones y animaciones, ahora también ofrecemos **FlexArt.** FlexArt permite al instructor personalizar las ilustraciones.
- El programa de pruebas electrónicas flexible de McGraw-Hill EZ Test Online maneja el banco de pruebas computarizado.

Información adicional disponible en el
Centro de aprendizaje en línea
(On-line Learning Center)

www.mhhe.com/medicina/fox_fh13e

Aquí el lector encontrará *Simple quizz* en español, un cuestionario preliminar que le permitirá autoevaluar sus conocimientos sobre el tema antes del inicio del capítulo.

Contiene ejercicios de *Labeling* en español, para realizar un repaso dinámico de las principales estructuras del cuerpo humano por medio de etiquetas e imágenes.

Incluye un miniatlas sobre Anatomía que muestra diferentes cortes hechos mediante tomografía computarizada correlacionados con una breve descripción de sus elementos.

Videos y animaciones que describen los principales procesos fisiológicos del organismo.

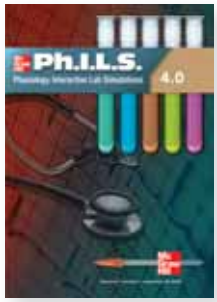
La decimotercera edición de *Fisiología humana* incluye contenido digital en español para complementar el aprendizaje, al cual también se puede acceder mediante descargar una aplicación para escanear el código QR que aparece aquí.

En su Smartphone escriba en la barra de direcciones de su Browser de Internet lo siguiente.

Para iOS: www.scanlife.com

Para Android: http://qr.ai

En Windows Mobile busque "QR Reader"



¡NUEVO! **Ph.I.L.S. 4.0** ha sido actualizado. Ahora el lector encontrará **cinco ejercicios nuevos** (Cociente respiratorio, Peso y contracción, Insulina y tolerancia a la glucosa, Tipificación de sangre y Hormona antidiurética). **Ph.I.L.S. 4.0** es la manera perfecta de reforzar conceptos de fisiología clave con experimentos de laboratorio de gran alcance. Creado por el Dr. Phil Stephens en la Villanova University, este programa ofrece ***42 simulaciones de laboratorio*** que pueden usarse para complementar laboratorios de práctica o sustituirlos. Las 42 simulaciones de laboratorio son experimentos autónomos, de modo que no se requiere un manual de instrucciones extenso. Los usuarios pueden ajustar variables, ver resultados, hacer predicciones, emitir conclusiones e imprimir reportes de laboratorio.

Esta herramienta tiene costo adicional.

¡NUEVO! **Tegrity App.** La Tegrity App permite a los estudiantes transferir las grabaciones a demanda a su dispositivo iPod Touch®, iPhone, iPad® o Android™. Esta app es gratuita para estudiantes que están tomando cualquier curso en el cual se esté usando el servicio Tegrity.

Esta herramienta tiene costo adicional.



Agradecimientos

La decimotercera edición de *Fisiología humana* es el resultado del análisis extenso de investigación nueva en el campo de la fisiología, y la evaluación de las aportaciones de instructores que han revisado a fondo los capítulos. Agradezco a estos colegas y he usado su retroalimentación constructiva para actualizar y mejorar características y puntos fuertes de este libro.
—Stuart Ira Fox

Los Resultados del aprendizaje constituyen un aspecto fuerte en este libro. Permiten a los estudiantes saber exactamente qué deben haber aprendido y los impulsará a regresar y estudiar lo que no aprendieron.
—Nick Ritucci
Wright State University

Doy al autor una calificación de "A" general por las explicaciones, los ejemplos, las analogías y la construcción de conceptos.
—Barbara Davis
Eastern Kentucky University

Creo que el autor ha dado en el blanco con las explicaciones y los ejemplos. Un ejemplo perfecto aparece en el capítulo 2: la estructura del átomo, incluso el número de masa y el número atómico se explican en dos párrafos cortos y concisos con un cuadro y una figura que recalcan los conceptos.
—Sheryl Ribbing
Shawnee Community College

El libro de Fox está en el nivel correcto de estudiantes universitarios. He revisado muchos libros y el de Fox figura entre los mejores.
—Robert E. Farrell, Jr.
Penn State University

Revisores

Paige J. Baugher, *Pacific University*
Gerrit J. Bouma, *Colorado State University*
Barbara Davis, *Eastern Kentucky University*
Robert E. Farrell, Jr., *Penn State University*
Cindy L. Hansen, *Community College of Rhode Island*
Kelly Johnson, *University of Kansas*
Susannah Nelson Longenbaker, *Columbus State Community College*
Royal A. McGraw, *University of Georgia*
Randy Mogg, *Columbus State Community College*
Richard G. Mynark, *Indiana University School of Medicine*
Jon S. Powell, *Southwest Colorado Community College*
Sheryl Ribbing, *Shawnee Community College*
Nick Ritucci, *Wright State University*
Katharina Rodriguez, *Pasadena City College*
Amber D. Ruskell, *Southeastern Community College*
Merideth Sellars, *Columbus State Community College*
Joseph Shostell, *Penn State University–Uniontown*

Comité asesor para la revisión científica de la edición en español

Dra. Miriam Fernández
Profesora de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Castilla La-Mancha

Dr. en C. Juan Manuel Solís Soto
Jefe del Departamento de Fisiología
Facultad de Odontología
Universidad Autónoma de Nuevo León



Contenido

Prefacio V

CAPÍTULO 1

Estudio de la función del cuerpo 1

1.1 Introducción a la fisiología 2
Método científico 2
1.2 Homeostasis y control por retroalimentación 4
Historia de la fisiología 4
Asas de retroalimentación negativa 6
Retroalimentación positiva 8
Regulación neural y endocrina 8
Control por retroalimentación de la secreción de hormona 9
1.3 Tejidos primarios 10
Tejido muscular 11
Tejido nervioso 12
Tejido epitelial 13
Tejido conjuntivo 16
1.4 Órganos y sistemas 19
Ejemplo de un órgano: la piel 19
Sistemas 20
Compartimientos de líquidos corporales 21
Resumen 22
Actividades de revisión 23

CAPÍTULO 2

Composición química del cuerpo 24

2.1 Átomos, iones y enlaces químicos 25
Átomos 25
Enlaces químicos, moléculas y compuestos iónicos 26
Ácidos, bases y la escala de pH 29
Moléculas orgánicas 30
2.2 Carbohidratos y lípidos 33
Carbohidratos 33
Lípidos 36
2.3 Proteínas 41
Estructura de las proteínas 41
Funciones de las proteínas 44
2.4 Ácidos nucleicos 44
Ácido desoxirribonucleico 44
Ácido ribonucleico 46
Resumen 47
Actividades de revisión 48

CAPÍTULO 3

Estructura y control genético celulares 50

3.1 Membrana plasmática y estructuras relacionadas 51
Estructura de la membrana plasmática 52
Fagocitosis 54
Endocitosis 55
Exocitosis 56
Cilios y flagelos 56
Microvellosidades 57
3.2 Citoplasma y sus organelos 57
Citoplasma y citoesqueleto 57
Lisosomas 58
Peroxisomas 59
Mitocondrias 60
Ribosomas 60
Retículo endoplasmático 60
Complejo de Golgi 61
3.3 Núcleo celular y expresión de genes 62
Genoma y proteoma 63
Cromatina 64
Síntesis de RNA 65
Tipos de RNA 66
Interferencia por RNA 67
3.4 Síntesis y secreción de proteína 68
RNA de transferencia 70
Formación de un polipéptido 70
Funciones del retículo endoplasmático y del complejo de Golgi 71
Degradación de proteína 72

3.5 Síntesis de DNA y división celular 73
Replicación del DNA 73
Ciclo celular 73
Mitosis 76
Meiosis 79
Herencia epigenética 81
Interacciones 83
Resumen 84
Actividades de revisión 85

CAPÍTULO 4
Enzimas y energía 88

4.1 Enzimas como catalíticos 89
Mecanismos de acción de las enzimas 89
Nomenclatura de las enzimas 91
4.2 Control de la actividad enzimática 92
Efectos de la temperatura y el pH 92
Cofactores y coenzimas 93
Activación de las enzimas 94
Concentración de sustrato y reacciones reversibles 94
Vías metabólicas 95
4.3 Bioenergética 97
Reacciones endergónicas y exergónicas 98
Reacciones acopladas: ATP 98
Reacciones acopladas: oxidación-reducción 99
Resumen 102
Actividades de revisión 104

CAPÍTULO 5
Respiración y metabolismo celulares 106

5.1 Glucólisis y la vía del ácido láctico 107
Glucólisis 107
Vía del ácido láctico 109
5.2 Respiración aeróbica 111
Ciclo del ácido cítrico (de Krebs) 111
Transporte de electrones y fosforilación oxidativa 112
Acoplamiento del transporte de electrones a la producción de ATP 113
Hoja de equilibrio de ATP 116
5.3 Interconversión de glucosa, ácido láctico y glucógeno 117
Glucogénesis y glucogenólisis 117
Ciclo de Cori 118
5.4 Metabolismo de lípidos y proteínas 119
Metabolismo de lípidos 119
Metabolismo de aminoácidos 122
Uso de diferentes fuentes de energía 124
Interacciones 126
Resumen 127
Actividades de revisión 128

CAPÍTULO 6
Interacciones entre células y el ambiente extracelular 130

6.1 Ambiente extracelular 131
Líquidos corporales 131
Matriz extracelular 132
Categorías de transporte a través de la membrana plasmática 132
6.2 Difusión y ósmosis 133
Difusión a través de la membrana plasmática 135
Índice de difusión 136
Ósmosis 136
Regulación de la osmolalidad de la sangre 141
6.3 Transporte mediado por transportador 142
Difusión facilitada 143
Transporte activo 144
Transporte de volumen 148
6.4 Potencial de membrana 149
Potenciales de equilibrio 150
Potencial de membrana en reposo 152
6.5 Emisión de señales celulares 153
Segundos mensajeros 155
Proteínas G 155
Interacciones 157
Resumen 158
Actividades de revisión 160

CAPÍTULO 7
Sistema nervioso: Neuronas y sinapsis 162

7.1 Neuronas y células neurogliales 163
Neuronas 163
Clasificación de neuronas y nervios 165
Células neurogliales 166
Neurilema y vaina de mielina 167
Funciones de los astrocitos 170

7.2 Actividad eléctrica en los axones 172
Compuertas de iones en axones 173
Potenciales de acción 174
Conducción de impulsos nerviosos 178
7.3 Sinapsis 180
Sinapsis eléctricas: uniones intercelulares comunicantes 181
Sinapsis químicas 182
7.4 Acetilcolina como un neurotransmisor 185
Canales regulados químicamente 185
Acetilcolinesterasa (AChe) 189
Acetilcolina en el PNS 189
Acetilcolina en el CNS 190
7.5 Monoaminas como neurotransmisores 191
Serotonina como neurotransmisor 192
Dopamina como neurotransmisor 192
Noradrenalina como neurotransmisor 194
7.6 Otros neurotransmisores 194
Aminoácidos como neurotransmisores 194
Polipéptidos como neurotransmisores 196
Endocannabinoides como neurotransmisores 197
Óxido nítrico y monóxido de carbono como neurotransmisores 198
ATP y adenosina como neurotransmisores 198
7.7 Integración sináptica 199
Plasticidad sináptica 199
Inhibición sináptica 200
Resumen 202
Actividades de revisión 203

CAPÍTULO 8
Sistema nervioso central 206

8.1 Organización estructural del encéfalo 207
8.2 Cerebro 209
Corteza cerebral 210
Núcleos basales 215
Lateralización cerebral 217
Lenguaje 218
Sistema límbico y emoción 219
Memoria 220
Emoción y memoria 224
8.3 Diencéfalo 226
Tálamo y epitálamo 226
Hipotálamo y glándula hipófisis 227
8.4 Mesencéfalo y rombencéfalo 229
Mesencéfalo 229
Rombencéfalo 230
Sistema activador reticular 231
8.5 Tractos de la médula espinal 232
Tractos ascendentes 233
Tractos descendentes 233
8.6 Pares craneales y nervios espinales 236
Pares craneales 236
Nervios espinales 236
Resumen 240
Actividades de revisión 241

CAPÍTULO 9
Sistema nervioso autónomo 243

9.1 Control neural de efectores involuntarios 244
Neuronas del sistema nervioso autónomo 244
Órganos efectores viscerales 245
9.2 Divisiones del sistema nervioso autónomo 246
División simpática 246
División parasimpática 247
9.3 Funciones del sistema nervioso autónomo 251
Transmisión sináptica adrenérgica y colinérgica 251
Respuestas a la estimulación adrenérgica 252
Respuestas a la estimulación colinérgica 256
Otros neurotransmisores del sistema nervioso autónomo 258
Órganos con inervación doble 258
Órganos sin inervación doble 260
Control del sistema nervioso autónomo por centros encefálicos superiores 260
Interacciones 262
Resumen 263
Actividades de revisión 264

CAPÍTULO 10
Fisiología sensorial 266

10.1 Características de los receptores sensoriales 267
Categorías de receptores sensoriales 267
Ley de energías nerviosas específicas 268
Potencial generador (de receptor) 269
10.2 Sensaciones cutáneas 270
Vías neurales para sensaciones somatoestésicas 271
Campos receptivos y agudeza sensorial 272
Inhibición lateral 273

10.3 Gusto y olfato 274
Gusto 274
Olfato 276
10.4 Aparato vestibular y equilibrio 278
Células pilosas sensoriales del aparato vestibular 279
Utrículo y sáculo 280
Canales semicirculares 280
10.5 Los oídos y la audición 282
Oído externo 283
Oído medio 283
Cóclea 284
Órgano espiral (órgano de Corti) 286
10.6 Los ojos y la visión 290
Refracción 294
Acomodación 295
Agudeza visual 296
10.7 Retina 298
Efecto de la luz sobre los bastones 299
Actividad eléctrica de células retinianas 300
Conos y visión en color 301
Agudeza y sensibilidad visuales 304
Vías neurales desde la retina 304
10.8 Procesamiento neural de la información visual 307
Campos receptivos de células ganglionares 307
Núcleos geniculados laterales 308
Corteza cerebral 308
Interacciones 310
Resumen 311
Actividades de revisión 314

CAPÍTULO **11**

Glándulas endocrinas: Secreción y acción de hormonas 316

11.1 Glándulas endocrinas y hormonas 317
Clasificación química de las hormonas 319
Prohormonas y prehormonas 320
Aspectos comunes de las regulaciones neural y endocrina 320
Interacciones hormonales 321
Efectos de las concentraciones de hormonas sobre la respuesta tisular 322
11.2 Mecanismos de acción de las hormonas 323
Hormonas que se unen a proteínas receptoras nucleares 323
Hormonas que usan segundos mensajeros 326
11.3 Glándula hipófisis 331
Hormonas hipofisarias 332
Control hipotalámico de la parte posterior de la hipófisis 333
Control hipotalámico de la parte anterior de la hipófisis 334
Control de la hipófisis anterior por retroalimentación 336
Función superior del encéfalo y secreción hipofisaria 337
11.4 Glándulas suprarrenales 338
Funciones de la corteza suprarrenal 338
Funciones de la médula suprarrenal 340
Estrés y la glándula suprarrenal 340
11.5 Glándulas tiroides y paratiroides 342
Producción y acción de hormonas tiroideas 342
Glándulas paratiroides 345
11.6 Páncreas y otras glándulas endocrinas 346
Islotes pancreáticos (islotes de Langerhans) 346
Glándula pineal 348
Tracto gastrointestinal 350
Gónadas y placenta 350
11.7 Regulación paracrina y autocrina 350
Ejemplos de regulación paracrina y autocrina 351
Prostaglandinas 352
Interacciones 354
Resumen 355
Actividades de revisión 356

CAPÍTULO **12**

Músculo: Mecanismos de contracción y control neural 359

12.1 Músculos esqueléticos 360
Estructura de los músculos esqueléticos 360
Unidades motoras 363
12.2 Mecanismos de contracción 364
Teoría del filamento deslizante de la contracción 367
Regulación de la contracción 370
12.3 Contracción de músculos esqueléticos 374
Contracción espasmódica, suma y tétanos 374
Tipos de contracciones musculares 376
Componente elástico-de serie 376
Relación entre longitud y tensión 377
12.4 Requerimientos de energía de los músculos esqueléticos 378
Metabolismo de músculos esqueléticos 379
Fibras de contracción lenta y rápida 380
Fatiga muscular 382

Adaptaciones de los músculos al entrenamiento con ejercicio 383
Daño y reparación musculares 384
12.5 Control neural de los músculos esqueléticos 385
Aparato del huso muscular 386
Motoneuronas alfa y gamma 387
Coactivación de motoneuronas alfa y gamma 387
Reflejos de músculos esqueléticos 387
Control de los músculos esqueléticos por neurona motora superior 390
12.6 Músculos cardiaco y liso 391
Músculo cardiaco 392
Músculo liso 393
Interacciones 398
Resumen 399
Actividades de revisión 402

CAPÍTULO 13

Sangre, corazón y circulación 404

13.1 Funciones y componentes del sistema circulatorio 405
Funciones del sistema circulatorio 405
Principales componentes del sistema circulatorio 405
13.2 Composición de la sangre 406
Plasma 407
Elementos formes de la sangre 407
Hematopoyesis 409
Antígenos eritrocíticos y tipificación de la sangre 412
Coagulación de la sangre 414
Disolución de coágulos 417
13.3 Estructura del corazón 418
Circulaciones pulmonar y sistémica 418
Válvulas auriculoventriculares y semilunares 419
Ruidos cardiacos 420
13.4 Ciclo cardiaco 422
Cambios de presión durante el ciclo cardiaco 423
13.5 Actividad eléctrica del corazón y electrocardiograma 425
Actividad eléctrica del corazón 425
Electrocardiograma 428
13.6 Vasos sanguíneos 431
Arterias 432
Capilares 433
Venas 435
13.7 Aterosclerosis y arritmias cardiacas 436
Aterosclerosis 437
Arritmias detectadas mediante el electrocardiógrafo 440
13.8 Sistema linfático 442
Resumen 445
Actividades de revisión 447

CAPÍTULO 14

Gasto cardiaco, flujo sanguíneo y presión arterial 450

14.1 Gasto cardiaco 451
Regulación de la frecuencia cardiaca 451
Regulación del volumen sistólico 452
Retorno venoso 455
14.2 Volumen sanguíneo 456
Intercambio de líquido entre capilares y tejidos 457
Regulación del volumen sanguíneo por los riñones 459
14.3 Resistencia vascular al flujo sanguíneo 462
Leyes físicas que describen el flujo sanguíneo 463
Regulación extrínseca del flujo sanguíneo 466
Regulación paracrina del flujo sanguíneo 466
Regulación intrínseca del flujo sanguíneo 467
14.4 Flujo sanguíneo hacia el corazón y los músculos esqueléticos 468
Requerimientos aeróbicos del corazón 468
Regulación del flujo sanguíneo coronario 469
Regulación del flujo sanguíneo a través de músculos esqueléticos 470
Cambios circulatorios durante el ejercicio 470
14.5 Flujo sanguíneo hacia el encéfalo y la piel 473
Circulación cerebral 473
Flujo sanguíneo cutáneo 474
14.6 Presión arterial 475
Reflejo barorreceptor 477
Reflejos de distensión auricular 479
Medición de la presión arterial 479
Presión del pulso y presión arterial media 481
14.7 Hipertensión, choque e insuficiencia cardiaca congestiva 482
Hipertensión 482
Choque circulatorio 485
Insuficiencia cardiaca congestiva 486

Interacciones 488
Resumen 489
Actividades de revisión 490

CAPÍTULO 15
Sistema inmunitario 493

15.1 Mecanismos de defensa 494
Inmunidad innata (inespecífica) 495
Inmunidad adaptativa (específica) 498
Linfocitos y órganos linfoides 498
Inflamación local 500
15.2 Funciones de los linfocitos B 503
Anticuerpos 503
Sistema de complemento 506
15.3 Funciones de los linfocitos T 507
Linfocitos T asesinos, auxiliares y reguladores 507
Interacciones entre células presentadoras de antígeno y linfocitos T 511
15.4 Inmunidad activa y pasiva 515
Inmunidad activa y la teoría de la selección clonal 515
Tolerancia inmunitaria 518
Inmunidad pasiva 518
15.5 Inmunología de los tumores 519
Células asesinas naturales 520
Inmunoterapia para cáncer 521
Efectos del envejecimiento y el estrés 521
15.6 Enfermedades causadas por el sistema inmunitario 522
Autoinmunidad 522
Enfermedades por inmunocomplejos 523
Alergia 524
Interacciones 527
Resumen 528
Actividades de revisión 530

CAPÍTULO 16
Fisiología respiratoria 532

16.1 Sistema respiratorio 533
Estructura del sistema respiratorio 533
Cavidad torácica 536
16.2 Aspectos físicos de la ventilación 536
Presiones intrapulmonar e intrapleural 537
Propiedades físicas de los pulmones 538
Surfactante y síndrome de dificultad respiratoria 540
16.3 Mecánica de la respiración 541
Inspiración y espiración 541
Pruebas de función pulmonar 542
Trastornos pulmonares 544
16.4 Intercambio de gases en los pulmones 547
Cálculo de la P_{O_2} 547
Presiones parciales de los gases en sangre 548
Importancia de las mediciones de la P_{O_2} y la P_{CO_2} en sangre 549
Circulación pulmonar y relación ventilación/perfusión 551
Trastornos causados por presiones parciales altas de gases 552
16.5 Regulación de la respiración 553
Centros respiratorios del tallo encefálico 553
Efectos de la P_{CO_2} y el pH en sangre sobre la ventilación 555
Efectos de la P_{O_2} en sangre sobre la ventilación 557
Efectos de los receptores pulmonares sobre la ventilación 558
16.6 Hemoglobina y transporte de oxígeno 558
Hemoglobina 559
Curva de disociación de oxihemoglobina 561
Efecto del pH y la temperatura sobre el transporte de oxígeno 561
Efecto del 2,3-DPG sobre el transporte de oxígeno 562
Defectos hereditarios de la estructura y función de la hemoglobina 563
Mioglobina muscular 564
16.7 Transporte de dióxido de carbono 565
Cambio de cloruro 565
Cambio de cloruro inverso 566
16.8 Equilibrio acidobásico de la sangre 567
Principios del equilibrio acidobásico 567
Ventilación y equilibrio acidobásico 568
16.9 Efectos del ejercicio y de la altitud elevada sobre la función respiratoria 570
Ventilación durante el ejercicio 570
Aclimatación a altitud elevada 571
Interacciones 574
Resumen 575
Actividades de revisión 578

CAPÍTULO 17

Fisiología de los riñones 581

17.1 Estructura y función de los riñones 582
Estructura macroscópica del sistema urinario 582
Control de la micción 584
Estructura microscópica del riñón 585

17.2 Filtración glomerular 587
Ultrafiltrado glomerular 588
Regulación de la tasa de filtración glomerular 589

17.3 Reabsorción de sal y agua 590
Reabsorción en el túbulo contorneado proximal 590
Sistema multiplicador contracorriente 592
Tubo colector: efecto de la hormona antidiurética (ADH) 595

17.4 Depuración plasmática renal 598
Procesos de transporte que afectan la depuración renal 598
Depuración renal de inulina: medición de la GFR 600
Depuración de PAH: medición del flujo sanguíneo renal 602
Reabsorción de glucosa 603

17.5 Control renal de electrólitos y equilibrio acidobásico 604
Función de la aldosterona en el equilibrio de Na^+/K^+ 604
Control de la secreción de aldosterona 606
Aparato yuxtaglomerular 606
Péptido natriurético auricular 608
Interrelación entre Na^+, K^+ y H^+ 608
Regulación acidobásica renal 608

17.6 Aplicaciones clínicas 610
Uso de diuréticos 611
Pruebas funcionales renales y enfermedad renal 612

Interacciones 614
Resumen 615
Actividades de revisión 616

CAPÍTULO 18

Sistema digestivo 619

18.1 Introducción al sistema digestivo 620
Capas del tubo digestivo 622
Regulación del tubo digestivo 623

18.2 De la boca al estómago 623
Esófago 624
Estómago 624
Secreción de pepsina y ácido clorhídrico 625

18.3 Intestino delgado 628
Vellosidades y microvellosidades 629
Enzimas intestinales 630
Contracciones intestinales y motilidad 631

18.4 Intestino grueso 632
Microbiota intestinal 633
Absorción en el intestino de líquidos y electrólitos 634
Defecación 634

18.5 Hígado, vesícula biliar y páncreas 635
Estructura del hígado 635
Funciones del hígado 637
Vesícula biliar 640
Páncreas 642

18.6 Regulación del sistema digestivo 644
Regulación de la función gástrica 644
Regulación de la función intestinal 647
Regulación del jugo pancreático y de la secreción biliar 648
Efectos tróficos de las hormonas gastrointestinales 649

18.7 Digestión y absorción de los alimentos 649
Digestión y absorción de carbohidratos 650
Digestión y absorción de proteínas 650
Digestión y absorción de lípidos 652

Interacciones 655
Resumen 656
Actividades de revisión 658

CAPÍTULO 19

Regulación del metabolismo 660

19.1 Requerimientos nutricionales 661
Índice metabólico y requerimientos calóricos 661
Requerimientos anabólicos 662
Vitaminas y minerales 663
Radicales libres y antioxidantes 667

19.2 Regulación del metabolismo de energía 668
Funciones reguladoras del tejido adiposo 669
Regulación del hambre e índice metabólico 671
Gastos calóricos 674
Regulación hormonal del metabolismo 675

19.3 Regulación de energía por los islotes pancreáticos 677
Regulación de la secreción de insulina y glucagon 677
Insulina y glucagon: estado absortivo 679
Insulina y glucagon: estado posabsortivo 639
19.4 Diabetes mellitus e hipoglucemia 681
Diabetes mellitus tipo 1 681
Diabetes mellitus tipo 2 683
Hipoglucemia 685
19.5 Regulación metabólica por hormonas suprarrenales, tiroxina y hormona de crecimiento 685
Hormonas suprarrenales 685
Tiroxina 687
Hormona de crecimiento 687
19.6 Regulación del equilibrio de calcio y fosfato 690
Depósito y resorción óseos 690
Regulación hormonal del hueso 691
1,25-Dihidroxivitamina D_3 693
Control del equilibrio de calcio y fosfato por retroalimentación negativa 695
Resumen 696
Actividades de revisión 698

CAPÍTULO 20
Reproducción 700

20.1 Reproducción sexual 701
Determinación del sexo 701
Desarrollo de los órganos sexuales accesorios y los genitales externos 705
Trastornos del desarrollo sexual embrionario 706
20.2 Regulación endocrina de la reproducción 707
Interacciones entre el hipotálamo, la hipófisis y las gónadas 708
Inicio de la pubertad 709
Glándula pineal 710
Respuesta sexual humana 711
20.3 Sistema reproductor masculino 711
Control de la secreción de gonadotropina 712
Funciones endocrinas de los testículos 713
Espermatogénesis 714
Órganos sexuales accesorios masculinos 717
Erección, emisión y eyaculación 718
Fecundidad masculina 721
20.4 Sistema reproductor femenino 722
Ciclo ovárico 723
Ovulación 724
Eje hipofisario-ovárico 726
20.5 Ciclo menstrual 727
Fases del ciclo menstrual: cambios cíclicos en los ovarios 727
Cambios cíclicos en el endometrio 730
Efectos de feromonas, estrés y tejido adiposo corporal 731
Métodos anticonceptivos 732
Menopausia 733
20.6 Fecundación, embarazo y parto 733
Fecundación 734
Desdoblamiento y formación del blastocisto 736
Implantación del blastocisto y formación de la placenta 739
Intercambio de moléculas a través de la placenta 742
Funciones endocrinas de la placenta 742
Trabajo de parto y parto 742
Lactación 745
Recapitulación 747
Interacciones 748
Resumen 749
Actividades de revisión 751

Apéndice
Respuestas a las preguntas de Pruebe su conocimiento A-1

Glosario G-1

Créditos C-1

Índice alfabético I-1

CAPÍTULO

1

Estudio de la función del cuerpo

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

1.1 Introducción a la fisiología 2
Método científico 2

1.2 Homeostasis y control por retroalimentación 4
Historia de la fisiología 4
Asas de retroalimentación negativa 6
Retroalimentación positiva 8
Regulación neural y endocrina 8
Control por retroalimentación de la secreción de hormona 9

1.3 Tejidos primarios 10
Tejido muscular 11
Tejido nervioso 12
Tejido epitelial 12
Tejido conjuntivo 16

1.4 Órganos y sistemas 19
Ejemplo de un órgano: la piel 19
Sistemas 20
Compartimientos de líquidos corporales 21

Resumen 22

Actividades de revisión 23



Investigación clínica

A medida que usted aprenda el material que se presenta en el capítulo 1, empezará a ver cómo su nuevo conocimiento puede aplicarse a temas de salud que ya ahora le son de interés y que son de importancia en su proyectada carrera relacionada con la salud. Esto añadirá entusiasmo a sus estudios y aumentará su motivación para entender por completo conceptos fisiológicos, más que sólo memorizar material para aprobar exámenes.

En cada uno de los capítulos posteriores, este recuadro contiene un misterio médico que podrá resolver usando las pistas proporcionadas a lo largo del capítulo. La sección "Pistas de investigación clínica" está situada inmediatamente después de las explicaciones con texto importantes para cada pista. Al final de cada capítulo se presenta un "Resumen de investigación clínica" que le será útil con el fin de verificar su capacidad para resolver el misterio médico usando la información proporcionada en el capítulo.

1.1 INTRODUCCIÓN A LA FISIOLOGÍA

La fisiología humana es el estudio de cómo funciona el cuerpo humano, con énfasis en los mecanismos específicos de causa y efecto. El conocimiento de estos mecanismos se ha obtenido experimentalmente por medio de aplicaciones del método científico.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. **Describir el estudio científico de la fisiología humana.**
2. **Describir las características del método científico.**

La **fisiología** (del griego *physis*, "naturaleza"; *logos*, "estudio") es el estudio de la función biológica —cómo funciona el cuerpo, desde los mecanismos moleculares dentro de las células hasta las acciones de tejidos, órganos y sistemas, y cómo el organismo en conjunto lleva a cabo tareas particulares esenciales para la vida—. En el estudio de la fisiología se hace hincapié en los mecanismos —con preguntas que empiezan con la palabra *cómo,* y respuestas que comprenden secuencias de causa y efecto—. Tales secuencias pueden entrelazarse hacia historias cada vez más grandes que incluyen descripciones de las estructuras implicadas (anatomía) y que se superponen con las ciencias de la química y la física.

Los hechos y relaciones separados de estas secuencias de causa y efecto derivan de manera empírica de evidencia experimental. Las explicaciones que parecen lógicas no necesariamente son verdaderas; sólo son tan válidas como los datos en los cuales se basan y suelen cambiar a medida que se crean nuevas técnicas y se efectúan más experimentos. El objetivo final de la investigación fisiológica es entender el funcionamiento normal de células, órganos y sistemas. Una ciencia relacionada —la *fisiopatología*— estudia cómo se alteran los procesos fisiológicos en presencia de enfermedad o lesión.

La fisiopatología y el estudio de la fisiología normal se complementan entre sí; por ejemplo, una técnica estándar para investigar el funcionamiento de un órgano es observar lo que sucede cuando el órgano se extirpa quirúrgicamente de un animal de experimentación o cuando su función se altera de una manera específica. Este estudio a menudo es auxiliado por "experimentos de la Naturaleza" —enfermedades— que comprenden daño específico del funcionamiento de un órgano. De este modo, el estudio de procesos morbosos ha ayudado a entender el funcionamiento normal y el estudio de la fisiología normal ha proporcionado gran parte de la base científica de la medicina moderna. Esta relación es reconocida por el comité del premio Nobel, cuyos miembros otorgan premios en la categoría de "Fisiología o Medicina".

La fisiología de invertebrados y de diferentes grupos de vertebrados se estudia en la ciencia de la *fisiología comparada*. Gran parte del conocimiento que se obtiene a partir de la fisiología comparada ha logrado beneficiar el estudio de la fisiología humana, lo cual ocurre porque los animales, incluyendo a los humanos, tienen más similitudes que diferencias. Esto es en especial cierto cuando se compara a las personas con otros mamíferos. Las pequeñas diferencias de la fisiología entre humanos y otros mamíferos pueden tener importancia crucial en la creación de fármacos (aspecto que se comenta más adelante en esta sección), pero tales diferencias son relativamente menores en el estudio general de la fisiología.

Método científico

Toda la información que aparece en este texto ha sido obtenida de personas que aplican el **método científico**. Aunque la aplicación de dicho método comprende técnicas diferentes, todas comparten tres atributos: 1) confianza en que el mundo natural, incluso los humanos, es explicable en términos entendibles; 2) descripciones y explicaciones del mundo natural que se basan en observaciones y que podrían ser modificadas o refutadas por otras observaciones, y 3) humildad, o la disposición a aceptar errores. Si el estudio adicional diera conclusiones que refutaran toda una idea o parte de la misma, la idea tendría que modificarse en consecuencia. En resumen, el método científico se basa en una confianza en la capacidad racional, honestidad y humildad. Los científicos en ejercicio profesional quizá no siempre muestren estos atributos, pero la validez de la gran cantidad de conocimiento científico que se ha acumulado —según se muestra por las aplicaciones tecnológicas y el valor predictivo de hipótesis científicas— son un amplio testimonio de que el método científico funciona.

El método científico comprende pasos específicos. Después de que se hacen ciertas observaciones respecto al mundo natural, se formula una **hipótesis**. Para que esta hipótesis sea científica, debe prevalecer tras ser puesta a prueba mediante experimentos u otras observaciones del mundo natural. Así, podría elaborarse la hipótesis de que las personas que hacen ejercicio con regularidad tienen una frecuencia del pulso en reposo más baja que otras personas. Se realizan experimentos

u otras observaciones y se analizan los resultados. A continuación se emiten conclusiones respecto a si los nuevos datos refutan la hipótesis o la apoyan. Si la hipótesis sobrevive a esas pruebas, quizá entonces se le incorpore en una **teoría** más general. Así, las teorías científicas no son tan sólo conjeturas, sino declaraciones acerca del mundo natural que incorporan varias hipótesis probadas. Sirven como un marco lógico mediante el cual estas hipótesis pueden interrelacionarse y proporcionan la base para predicciones que tal vez hasta entonces no se hayan probado.

La hipótesis en el ejemplo anterior es científica porque es *comprobable;* podría medirse el pulso de 100 atletas y 100 personas sedentarias, por ejemplo, para ver si hay diferencias estadísticamente significativas. Si las hubiera, la declaración de que los atletas, en promedio, tienen frecuencia del pulso en reposo más baja que otras personas, estaría justificada *con base en estos datos.* Aun así, es necesario estar abierto al hecho de que esta conclusión podría ser errónea. Antes de que el descubrimiento pudiera aceptarse como un hecho, otros científicos tendrían que replicar de manera consistente los resultados. Las teorías científicas se basan en datos *reproducibles.*

Es muy posible que cuando otros intenten replicar el experimento, sus resultados sean un tanto diferentes. Entonces cabe la posibilidad de que elaboren hipótesis científicas de que las diferencias de la frecuencia del pulso en reposo también dependen de otros factores, como la naturaleza del ejercicio efectuado. Cuando los científicos intenten probarlas quizá encuentren nuevos problemas que requieran nuevas hipótesis explicativas y entonces deben ser probadas mediante experimentos adicionales.

Así, se acumula poco a poco gran cantidad de información muy especializada y puede formularse una explicación más generalizada (una teoría científica). Esta explicación casi siempre será diferente de nociones preconcebidas. Quienes siguen el método científico modificarán entonces de manera apropiada sus conceptos, al percatarse de que sus nuevas ideas tal vez tendrán que cambiarse de nuevo en el futuro a medida que se realicen más experimentos.

Mediciones, controles y estadísticas

Si se desea probar la hipótesis de que un programa de ejercicio regular proporciona una frecuencia cardiaca en reposo más baja, en primer lugar se tendría que determinar la naturaleza del programa de ejercicio. A continuación, decidir cómo se mediría la frecuencia cardiaca (o la frecuencia del pulso); se trata de un problema típico en la investigación sobre fisiología porque las pruebas de casi todas las hipótesis fisiológicas requieren **mediciones** cuantitativas.

El grupo que está sujeto a la condición de prueba —en este caso, el ejercicio— se conoce como **grupo experimental**. Una medición de su frecuencia cardiaca sólo sería significativa si se contrasta con la de otro conjunto de personas, el **grupo control**. ¿Cómo debe elegirse a este último? Quizá los sujetos podrían servir como sus propios testigos, es decir, la frecuencia cardiaca en reposo de una persona podría medirse antes y después del régimen de ejercicio. Si esto no es posible, un grupo control podría estar conformado por personas que no siguen el programa de ejercicio. La elección de grupos control a menudo es un aspecto controvertido de los estudios sobre fisiología. En este ejemplo, ¿las personas en el grupo control en realidad se abstuvieron en absoluto de hacer ejercicio? ¿Fueron comparables a las personas que formaron parte del grupo experimental respecto a edad, sexo, grupo étnico, peso corporal, estado de salud, etc.? Tras considerar esto es evidente la dificultad de obtener un grupo control que pudiera satisfacer cualquier crítica potencial.

Otra crítica posible podría ser el sesgo en la manera en que los científicos efectúan las mediciones, lo cual puede ser involuntario; después de todo los científicos son humanos y quizá hayan invertido meses o años en este proyecto. A fin de prevenir dicho sesgo a menudo quien realiza las mediciones desconoce a qué grupo pertenece cada sujeto; a esto se le conoce como *medición a ciegas.*

Ahora suponga que los datos han llegado y al parecer el grupo experimental en realidad tiene una frecuencia cardiaca en reposo promedio más baja que el grupo control. Sin embargo, hay superposición, esto es, algunas personas en el grupo control tienen mediciones más bajas que las de algunas personas en el experimental. ¿La diferencia de las mediciones promedio de los grupos se debe a una diferencia fisiológica real o a variaciones al azar en las mediciones? Los científicos intentan probar la *hipótesis nula* (la hipótesis de que la diferencia se debe al azar) con las herramientas matemáticas de la **estadística**. Si los resultados estadísticos así lo aseguran, la hipótesis nula se puede rechazar y cabe considerar que este estudio apoya la hipótesis experimental.

La prueba estadística elegida depende del diseño del experimento y también puede ser una fuente de controversias entre científicos en la evaluación de la validez de los resultados. Debido a la naturaleza del método científico, las "pruebas" en la ciencia siempre son provisionales. Algunos otros investigadores, al emplear el método científico de una manera diferente (con técnicas de medición, procesos experimentales, elección de grupos control, pruebas estadísticas y otros diferentes), quizá obtengan resultados distintos; por tanto, el método científico es una empresa en curso.

Los resultados de la empresa científica se escriben como artículos de investigación y deben ser revisados por otros científicos que trabajen en el mismo campo antes de publicarse en **revistas revisadas por pares (colegas)**. Casi siempre los revisores sugerirán hacer ciertos cambios en los artículos antes de aceptarlos para publicación.

Los ejemplos de esas revistas revisadas por pares que publican artículos en muchos campos científicos son *Science* (www.sciencemag.org/), *Nature* (www.nature.com/nature/) y *Proceedings of the National Academy of Sciences* (www.pnas.org/). Pueden encontrarse artículos de revisión sobre fisiología en *Annual Review of Physiology* (physiol.annualreviews.org/), *Physiological Reviews* (physrev.physiology.org/), y *Physiology* (physiologyonline.physiology.org). En revistas de investigación médica, como el *New England Journal of Medicine* (content.nejm.org/) y *Nature Medicine* (www.nature.com/nm/), también se publican artículos de interés fisiológico. Asimismo, hay revistas de especialidad en áreas de la fisiología, como neurofisiología, endocrinología y fisiología cardiovascular.

Los estudiantes que deseen buscar en línea artículos científicos publicados en revistas revisadas por pares que se relacionen con un tema particular pueden hacerlo en el sitio web de la *National Library of Medicine*, *PubMed* (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi).

Desarrollo de fármacos

El desarrollo de nuevos medicamentos puede servir como un ejemplo de cómo se usa el método científico en fisiología y sus aplicaciones en la salud. El proceso por lo general empieza con investigación fisiológica básica, a menudo en los ámbitos celular y molecular. Quizá se cree una nueva familia de fármacos usando células en cultivo de tejido (*in vitro* o fuera del cuerpo). Por ejemplo, los fisiólogos celulares que estudian el transporte de membrana tal vez descubran que una familia particular de compuestos bloquea los canales de membrana para iones del calcio (Ca^{2+}). Debido a su conocimiento de fisiología, otros científicos pueden predecir que un medicamento de esta naturaleza podría ser útil en el tratamiento de hipertensión (presión arterial alta). Entonces es posible que ese fármaco sea puesto a prueba en experimentos con animales.

Si un medicamento es eficaz en concentraciones en extremo bajas *in vitro* (en células cultivadas fuera del cuerpo), existe la posibilidad de que pueda funcionar *in vivo* (en el cuerpo) en concentraciones tan bajas como para que no sean tóxicas (venenosas). Esta posibilidad debe probarse de manera exhaustiva utilizando animales de experimentación, como ratas y ratones. Más de 90% de los fármacos que se prueban en animales de experimentación son demasiado tóxicos como para desarrollo adicional. Sólo en los pocos casos en que la toxicidad es suficientemente baja, el desarrollo puede progresar hacia estudios en humanos/clínicos.

La investigación biomédica a menudo es auxiliada por **modelos animales** de enfermedades particulares. Son cepas de ratas y ratones de laboratorio que tienen susceptibilidad genética a enfermedades particulares que semejan enfermedades de personas. La investigación con animales de laboratorio requiere varios años y siempre precede a los estudios en humanos (clínicos) de fármacos promisorios. Cabe hacer notar que este tiempo no incluye todos los años de investigación fisiológica "básica" (que comprende animales de laboratorio) que proporcionó el fundamento científico para la aplicación médica específica.

En **estudios clínicos fase I**, el fármaco se administra a voluntarios humanos sanos, lo cual se hace para medir la toxicidad del medicamento en personas y estudiar cómo lo "maneja" el organismo: de qué manera lo metaboliza, con qué rapidez se elimina de la sangre por el hígado y los riñones, cuál es la manera más eficaz de administrarlo y otros aspectos. Si no se observan efectos tóxicos importantes, el fármaco puede ir hacia la siguiente etapa. En los **estudios clínicos fase II** el medicamento se prueba en la población humana establecida como objetivo (p. ej., individuos con hipertensión). Sólo en aquellos casos excepcionales en los cuales el fármaco parece ser eficaz pero tiene toxicidad mínima, precede avanzar a la siguiente fase. Los **estudios clínicos fase III** ocurren en muchos centros de investigación a fin de maximizar el número de participantes; en este punto, la población de prueba debe incluir un número suficiente de sujetos de ambos sexos, así como personas de diferentes grupos étnicos. También se pone a prueba en personas que sufren problemas de salud distintos al que los investigadores tienen en mente y del cual creen que el fármaco resultará beneficioso así que, por ejemplo, aquí se incluiría a personas que padecen diabetes además de hipertensión. Si el medicamento pasa los estudios fase III, se envía a la *Food and Drug Administration* (FDA) —si el estudio se realiza en EUA— para su aprobación. En los **estudios clínicos fase IV** se ponen a prueba otros usos potenciales del fármaco.

Menos de 10% de los fármacos puestos a prueba recorre todo el camino por estudios clínicos hasta finalmente obtener aprobación y ser comercializados. Este índice bajo de éxito no cuenta los que deben ser desechados incluso después de su aprobación debido a alguna toxicidad inesperada ni toma en cuenta la gran cantidad de medicamentos que fracasan en etapas más tempranas de la investigación antes de que empiecen los estudios clínicos. Note la función crucial de la investigación básica, usando animales de experimentación, en este proceso. Casi todos los fármacos de venta con receta que se encuentran en el mercado deben su existencia a este tipo de investigación.

PUNTOS DE CONTROL

1. ¿Cómo ha ayudado la fisiología al estudio de las enfermedades y después ha sido ayudada por este último?

2a. Describa los pasos del método científico. ¿Qué calificaría a una declaración como no científica?

2b. Describa los diferentes tipos de estudios por los cuales debe pasar un nuevo fármaco antes de que esté "listo para el mercado".

1.2 HOMEOSTASIS Y CONTROL POR RETROALIMENTACIÓN

Los mecanismos reguladores del cuerpo pueden entenderse en términos de una función compartida única: mantener constancia del ambiente interno. Al estado de constancia relativa del ambiente interno se le conoce como homeostasis y se mantiene mediante asas de retroalimentación (retroacción) negativa.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

3. Definir la homeostasis e identificar los componentes de las asas de retroalimentación negativa.

4. Explicar la función de los efectores antagonistas en el mantenimiento de la homeostasis, y la naturaleza de las asas de retroalimentación positiva.

5. Dar ejemplos de cómo las asas de retroalimentación negativas que comprenden los sistemas nervioso y endocrino ayudan a mantener la homeostasis.

Historia de la fisiología

El filósofo griego Aristóteles (384-322 a.C.) especuló acerca de la función del cuerpo humano, pero otro griego de la antigüedad, Erasístrato (304-250? a.C.) es considerado como quien por primera vez estudió la fisiología porque intentó aplicar leyes físicas para comprender cómo funciona el ser humano. Galeno (130-201 d.C.) escribió ampliamente sobre el tema y fue consi-

derado como la máxima autoridad hasta el Renacimiento. La fisiología se convirtió en una ciencia experimental con el trabajo revolucionario del médico inglés William Harvey (1578-1657), quien demostró que el corazón bombea sangre a través de un sistema cerrado de vasos.

Empero, el padre de la fisiología moderna es el fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878), quien observó que el *milieu intérieur* (ambiente interno) permanece notoriamente constante a pesar de estados cambiantes en el ambiente externo. En un libro titulado *The Wisdom of the Body (La sabiduría del cuerpo)*, publicado en 1932, el fisiólogo estadounidense Walter Cannon (1871–1945) acuñó el término **homeostasis** para describir esta constancia interna. Cannon sugirió además que los muchos mecanismos de regulación fisiológica tienen un solo objetivo: mantener la constancia interna.

La mayor parte del conocimiento actual de la fisiología humana se obtuvo durante el siglo XX. No obstante, en el siglo XXI cada vez hay más conocimiento nuevo a un ritmo aún más rápido, impulsado durante las décadas más recientes por el crecimiento revolucionario de la genética molecular y sus biotecnologías relacionadas, por la disponibilidad de computadoras y otro tipo de equipo más potente. El cuadro 1-1 proporciona una historia muy breve de la fisiología durante los siglos XX y XXI, limitada a sólo dos citas por cada década.

Casi todas las citas que aparecen en el cuadro 1-1 indican los ganadores de premios Nobel. El **Premio Nobel en Fisiología o Medicina** (una categoría de premio única) se otorgó por vez primera en 1901 a Emil Adolf von Behring, un pionero en inmunología quien acuñó el término *anticuerpo,* y cuyos descubrimientos incluyeron el uso de suero (que contiene anti-

Cuadro 1-1 | Historia de la fisiología durante los siglos XX y XXI (dos citas por década)

1900	Karl Landsteiner descubre los grupos sanguíneos A, B y O
1904	Ivan Pavlov gana el premio Nobel por su trabajo en la fisiología de la digestión
1910	Sir Henry Dale describe las propiedades de la histamina
1918	Earnest Starling describe de qué modo la fuerza de la contracción del corazón se relaciona con la cantidad de sangre que contiene
1921	John Langley describe las funciones del sistema nervioso autónomo
1923	Sir Frederick Banting, Charles Best y John Macleod ganan el premio Nobel por el descubrimiento de la insulina
1932	Sir Charles Sherrington y Lord Edgar Adrian ganan el premio Nobel por descubrimientos relacionados con las funciones de las neuronas
1936	Sir Henry Dale y Otto Loewi ganan el premio Nobel por el descubrimiento de la acetilcolina en la transmisión sináptica
1939-1947	Albert von Szent-Györgyi explica la función del ATP, y contribuye al entendimiento de la actina y la miosina en la contracción muscular
1949	Hans Selye descubre las respuestas fisiológicas comunes al estrés
1953	Sir Hans Krebs gana el premio Nobel por su descubrimiento del ciclo del ácido cítrico
1954	Hugh Huxley, Jean Hanson, R. Niedergerde y Andrew Huxley proponen la teoría del filamento deslizante de la contracción muscular
1962	Francis Crick, James Watson y Maurice Wilkins ganan el premio Nobel por determinar la estructura del DNA
1963	Sir John Eccles, Sir Alan Hodgkin y Sir Andrew Huxley ganan el premio Nobel por sus descubrimientos relacionados con el impulso nervioso
1971	Earl Sutherland gana el premio Nobel por su descubrimiento del mecanismo de acción de hormonas
1977	Roger Guillemin y Andrew Schally ganan el premio Nobel por descubrimientos de la producción de hormona peptídica en el cerebro
1981	Roger Sperry gana el premio Nobel por sus descubrimientos respecto a las especializaciones de los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo
1986	Stanley Cohen y Rita Levi-Montalcini ganan el premio Nobel por sus descubrimientos de factores de crecimiento que regulan el sistema nervioso
1994	Alfred Gilman y Martin Rodbell ganan el premio Nobel por su descubrimiento de las funciones de las proteínas G en la transducción de señal en células
1998	Robert Furchgott, Louis Ignarro y Ferid Murad ganan el premio Nobel por descubrir el papel del óxido nítrico como una molécula emisora de señales en el sistema cardiovascular
2004	Linda B. Buck y Richard Axel ganan el Premio Nobel por sus descubrimientos de receptores de odorantes y la organización del sistema olfatorio
2006	Andrew Z. Fine y Craig C. Mello ganan el premio Nobel por su descubrimiento de la interferencia del RNA por moléculas de RNA bicatenarias cortas

cuerpos) para tratar la difteria. Muchos científicos que podrían merecer un premio Nobel nunca lo reciben, de hecho, los premios se otorgan en función de logros particulares y no por otros (p. ej., Einstein no ganó su premio Nobel en Física por la Teoría de la relatividad), y a menudo se otorgan años después de que se hicieron los descubrimientos. Con todo, el otorgamiento del Premio Nobel en Fisiología o Medicina cada año es un evento celebrado en la comunidad biomédica y los premios constituyen un criterio útil para el seguimiento del curso de la investigación fisiológica a través del tiempo.

Asas de retroalimentación negativa

El concepto de homeostasis ha sido de inmenso valor en el estudio de la fisiología porque permite entender diversos mecanismos reguladores en términos de su "por qué", así como de su "cómo". El concepto de homeostasis también proporciona un importante fundamento para procedimientos de diagnóstico médico. Cuando una medición particular del ambiente interno, como una medición en la sangre (cuadro 1-2) se desvía de manera importante del rango de valores normal, puede concluirse que no se está manteniendo la homeostasis, y que la persona está enferma. Varias de esas mediciones, combinadas con observaciones clínicas, quizá permitan identificar el mecanismo defectuoso particular.

Para que se mantenga la constancia interna, los cambios en el cuerpo deben estimular **sensores** que pueden enviar información hacia un **centro integrador**, lo cual permite que dicho centro detecte cambios respecto a un **punto de ajuste**. Este último punto es análogo al ajuste de la temperatura en un termostato de una casa. De manera similar, hay un punto de ajuste para la temperatura corporal, la concentración de glucosa en sangre, la tensión en un tendón y otros por el estilo. El centro integrador a menudo es una región particular del cerebro o de la médula espinal, pero también puede ser un grupo de células en una glándula endocrina. Varios sensores diferentes pueden enviar información hacia un centro integrador particular, que entonces puede integrar esta información y dirigir las respuestas de **efectores** —por lo general, músculos o glándulas—. El centro integrador puede causar aumentos o disminuciones de la acción del efector para contrarrestar las desviaciones desde el punto de ajuste y defender la homeostasis.

El termostato de una casa puede servir como un ejemplo sencillo. Imagine que ajusta el termostato a un punto de ajuste de 21.1°C. Si la temperatura en la casa aumenta lo suficiente por arriba del punto de ajuste, un sensor conectado a un centro integrador dentro del termostato detectará esa desviación y encenderá el acondicionador de aire (el efector, en este ejemplo). El acondicionador de aire se apagará cuando la temperatura ambiente disminuya y el termostato ya no detecte una diferencia desde la temperatura del punto de ajuste. Aun así, este ejemplo sencillo da una impresión errónea: los efectores en el cuerpo por lo general muestran aumento o disminución de su actividad, *no* simplemente se encienden o apagan. Debido a esto, el control por retroalimentación negativa en el cuerpo funciona de manera mucho más eficiente que un termostato de casa.

Si la temperatura del cuerpo sobrepasa el punto de ajuste de 37°C, los sensores en una parte del cerebro detectan esta desviación y, al actuar por medio de un centro integrador (también en el cerebro), estimulan actividades de efectores (incluso glándulas sudoríparas) que disminuyen la temperatura. Como otro ejemplo, si la concentración de glucosa en sangre disminuye debajo de lo normal, los efectores actúan para aumentarla. Puede pensarse en los efectores como "defensa" de los puntos de ajuste contra desviaciones. Como la actividad de los efectores está influida por los efectos que producen y dado que esta regulación va en una dirección negativa, o inversa, este tipo de sistema de control se conoce como un **asa de retroalimentación negativa** (figura 1-1). (Note que en la figura 1-1 y en todas las figuras subsiguientes, la retroalimentación negativa está indicada por una línea discontinua y un signo negativo.)

Cuadro 1-2 | Rangos normales aproximados para mediciones de algunos valores en sangre en ayunas

Medición	Rango normal
pH arterial	7.35 a 7.45
Bicarbonato	24 a 28 mEq/L
Sodio	135 a 145 mEq/L
Calcio	4.5 a 5.5 mEq/L
Contenido de oxígeno	17.2 a 22.0 ml/100 ml
Urea	12 a 35 mg/100 ml
Aminoácidos	3.3 a 5.1 mg/100 ml
Proteína	6.5 a 8.0 g/100 ml
Lípidos totales	400 a 800 mg/100 ml
Glucosa	75 a 110 mg/100 ml

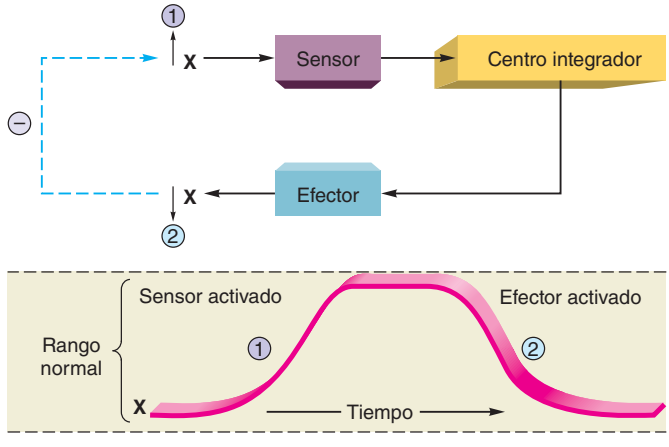


Figura 1-1 Un aumento de algún factor en el ambiente interno (↑X) es detectado por un sensor. Esta información se transmite hacia un centro integrador, que hace que un efector produzca un cambio 1) en la dirección opuesta (↓X). De este modo, la desviación inicial se invierte 2), lo que completa un asa de retroalimentación negativa (que se muestra por la flecha discontinua y el signo negativo). Los números indican la secuencia de cambios.

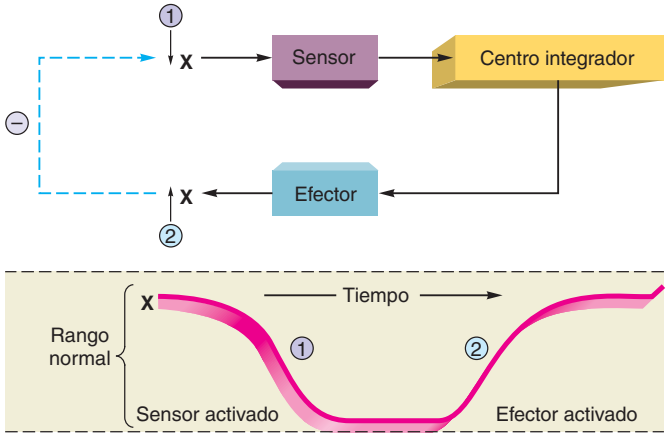


Figura 1-2 Una disminución de algún factor en el ambiente interno (↓X) es detectada por un sensor. (Compare esta asa de retroalimentación negativa con la que se muestra en la figura 1-1.)

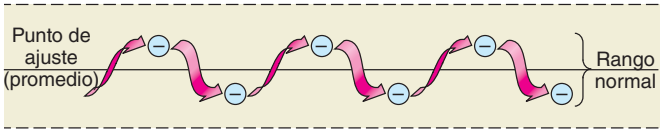


Figura 1-3 Las asas de retroalimentación negativa mantienen un estado de constancia dinámica dentro del ambiente interno. La compleción del asa de retroalimentación negativa se indica por los signos negativos.

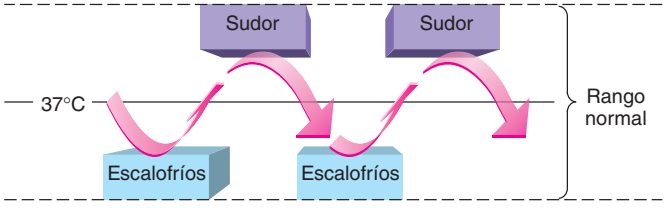


Figura 1-4 De qué modo la temperatura corporal se mantiene dentro del rango normal. La temperatura corporal normalmente tiene un punto de ajuste de 37°C. Esto se mantiene, en parte, por dos mecanismos antagonistas: escalofríos y sudoración. Los escalofríos se inducen cuando la temperatura corporal disminuye demasiado y se reducen de manera gradual a medida que aumenta la temperatura. La sudoración ocurre cuando la temperatura corporal es demasiado alta y disminuye conforme la temperatura disminuye. Casi todos los aspectos del ambiente interno están regulados por las acciones antagonistas de diferentes mecanismos efectores.

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

La naturaleza del asa de retroalimentación negativa puede entenderse al hacer referencia de nuevo a la analogía del termostato y el acondicionador de aire. Después de que este último ha estado encendido durante algún tiempo, la temperatura ambiente puede disminuir de manera importante por debajo del punto de ajuste del termostato. Cuando ocurre esto, el acondicionador de aire se apagará. El efector (el acondicionador de aire) es apagado por una temperatura alta y, cuando se activa, produce un cambio negativo (disminución de la temperatura) que finalmente hace que el efector se apague. De esta manera, se mantiene la constancia.

Es importante tener en mente que estas asas de retroalimentación negativas son procesos continuos, en curso. De este modo, es factible que una fibra nerviosa particular que forma parte de un mecanismo efector siempre muestre cierta actividad y una hormona particular que forma parte de otro mecanismo efector quizá esté presente en la sangre de manera constante. La actividad nerviosa y la concentración de hormona pueden disminuir en respuesta a desviaciones del ambiente interno en una dirección (figura 1-1) o aumentar en respuesta a desviaciones en la dirección opuesta (figura 1-2). Así, los cambios desde el rango normal en una u otra dirección se compensan por cambios inversos de la actividad del efector.

Dado que las asas de retroalimentación negativa responden después de que las desviaciones desde el punto de ajuste han estimulado a los sensores, el ambiente interno nunca es absolutamente constante. Es más preciso concebir a la homeostasis como un estado de **constancia dinámica** en el cual las condiciones se estabilizan por arriba y por abajo del punto de ajuste. Tales condiciones pueden medirse de manera cuantitativa, por ejemplo, en grados Celsius para la temperatura corporal, o en miligramos por decilitro (una décima parte de un litro) para la glucosa en sangre. El punto de ajuste puede tomarse como el valor promedio dentro del rango de mediciones normal (figura 1-3).

Efectores antagonistas

Casi todos los factores en el ambiente interno están controlados por varios efectores, que a menudo tienen acciones antagonistas. El control por efectores antagonistas a veces se describe como "empuje-tracción", donde el aumento de la actividad de un efector se acompaña de disminución de la actividad de un efector antagonista. Esto permite un grado más fino de control que el que podría lograrse simplemente al encender y apagar un efector.

La temperatura ambiente se puede mantener, por ejemplo, con sólo encender y apagar un acondicionador de aire o al sencillamente encender y apagar un calentador. Sin embargo, es posible mantener una temperatura mucho más estable si un termostato controla tanto el acondicionador de aire como el calentador, pues de ese modo el calentador se enciende cuando el aparato de aire acondicionado se apaga, y viceversa. La temperatura corporal normal se mantiene alrededor de un punto de ajuste de 37°C mediante los efectos antagonistas de la sudoración, los escalofríos y otros mecanismos (figura 1-4).

Las concentraciones en sangre de glucosa, calcio y otras sustancias están reguladas por asas de retroalimentación negativa que comprenden hormonas que promueven efectos opuestos. Por ejemplo, la insulina disminuye la concentración de glucosa en sangre y otras hormonas la aumentan. De modo similar, la frecuencia cardiaca está controlada por fibras nerviosas que producen efectos opuestos: la estimulación de un grupo de fibras nerviosas aumenta la frecuencia cardiaca; en tanto que la estimulación de otro grupo la lentifica.

Mediciones cuantitativas

A fin de estudiar mecanismos fisiológicos, los científicos deben medir valores específicos y determinar matemáticamente esta-

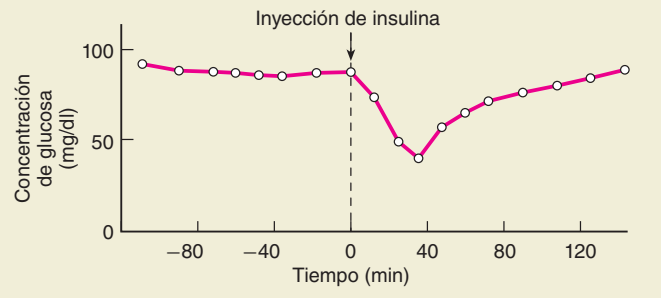


Figura 1-5 Homeostasis de la concentración de glucosa en sangre. Las concentraciones promedio de glucosa en la sangre de cinco individuos sanos se grafican antes y después de una inyección de insulina por vía intravenosa rápida. El "0" indica el momento de la inyección. La concentración de glucosa en sangre primero disminuye por la inyección de insulina, pero después aumenta de regreso al rango normal (mediante hormonas antagonistas de la insulina que estimulan el hígado para que secrete glucosa hacia la sangre). La homeostasis de la glucosa en sangre se mantiene por medio de las acciones antagonistas de la insulina y varias otras hormonas.

dísticas como su rango normal, sus promedios y sus desviaciones desde el promedio (que pueden representar el valor establecido). Por esa y otras razones, las mediciones cuantitativas son básicas para la ciencia de la fisiología. La figura 1-5 muestra un ejemplo de lo anterior y de las acciones de mecanismos antagonistas en el mantenimiento de la homeostasis.

La concentración de glucosa en sangre se mide en cinco personas sanas antes y después de una inyección de insulina, una hormona que actúa para disminuir las cifras de glucosa en sangre.

Por otro lado, un gráfico de los datos revela que dicha concentración disminuyó con rapidez, pero volvió a los niveles normales 80 minutos después de la inyección, lo cual demuestra que los mecanismos de retroalimentación negativa actuaron para restituir la homeostasis en este experimento. Estos mecanismos comprenden la acción de hormonas cuyos efectos son antagonistas a los de la insulina —es decir, promueven la secreción de glucosa desde el hígado (capítulo 19).

Retroalimentación positiva

La constancia del ambiente interno se mantiene por medio de efectores que actúan para compensar el cambio que sirvió como el estímulo para su activación; en pocas palabras, por medio de asas de retroalimentación negativa. Un termostato, por ejemplo, mantiene una temperatura constante al aumentar la producción de calor cuando hace frío y disminuirla cuando hace calor. Sucede lo opuesto durante la **retroalimentación positiva** —en este caso, la acción de los efectores *amplifica* los cambios que estimularon a los efectores—. Un termostato que funciona mediante retroalimentación positiva, por ejemplo, aumentaría la producción de calor en respuesta a un aumento de la temperatura.

Es evidente que la homeostasis en última instancia debe mantenerse mediante mecanismos de retroalimentación negativa más que positiva. Sin embargo, la eficacia de algunas asas de retroalimentación negativa aumenta por medio de mecanismos de retroalimentación positiva que amplifican las acciones de una respuesta de retroalimentación negativa. Por ejemplo, la coagulación de la sangre es resultado de una activación secuencial de factores de la coagulación; la activación de un factor de la coagulación da por resultado la activación de muchos en una cascada de retroalimentación positiva. De esta manera, un cambio único se amplifica para producir un coágulo de sangre. No obstante, la formación del coágulo puede evitar mayor pérdida de sangre y, así, representa la compleción de un asa de retroalimentación negativa que restituye la homeostasis.

Otros dos ejemplos de retroalimentación positiva en el cuerpo se relacionan con el sistema reproductor femenino. Uno de estos ejemplos ocurre cuando los estrógenos, secretados por los ovarios, estimulan a la hipófisis de la mujer para que secrete hormona luteinizante (LH); este efecto de retroalimentación positiva, estimulador, crea un "brote de LH" (aumento muy rápido de la concentración de LH en sangre) que desencadena la ovulación. Despierta interés que la secreción del estrógeno después de la ovulación tiene un efecto de retroalimentación negativa, inhibidor, sobre la secreción de LH (ésta es la base fisiológica para los anticonceptivos orales, capítulo 20). Otro ejemplo de retroalimentación positiva es la contracción del útero durante el parto. La contracción del útero es estimulada por la hormona hipofisaria oxitocina y la secreción de esta última se incrementa por la retroalimentación sensorial por las contracciones del útero durante el trabajo de parto. De este modo, la fuerza de las contracciones uterinas en el transcurso del trabajo de parto aumenta por medio de retroalimentación positiva. En el capítulo 20 se comentan con mayor detalle los mecanismos comprendidos en el trabajo de parto (figura 20-50).

Regulación neural y endocrina

La homeostasis se mantiene mediante dos categorías generales de mecanismos reguladores: 1) los **intrínsecos**, o "integrados" en los órganos que están regulando (como moléculas producidas en las paredes de los vasos sanguíneos que causan dilatación o constricción de los mismos), y 2) los **extrínsecos**, como la regulación de un órgano por los sistemas nervioso y endocrino. El sistema endocrino funciona de manera estrecha con el sistema nervioso en la regulación y la integración de los procesos corporales y el mantenimiento de la homeostasis. El sistema nervioso controla la secreción de muchas glándulas endocrinas y algunas hormonas, a su vez, afectan la función del sistema nervioso. Juntos, los sistemas nervioso y endocrino regulan las actividades de casi todos los otros sistemas del cuerpo.

La regulación por el sistema endocrino se logra mediante la secreción de reguladores químicos llamados **hormonas** hacia la sangre, que lleva las hormonas hacia todos los órganos del cuerpo. Sin embargo, sólo órganos específicos pueden mostrar respuesta a una hormona particular; dichos órganos se conocen como **órganos blanco** de esa hormona.

Se dice que las fibras nerviosas *inervan* los órganos que regulan. Cuando se estimulan, dichas fibras producen impulsos nerviosos electroquímicos que se conducen desde el origen de la fibra hasta sus terminales en el órgano blanco inervado por la fibra. Tales órganos blanco pueden ser músculos o glándulas que en ocasiones funcionan como efectores en el mantenimiento de la homeostasis.

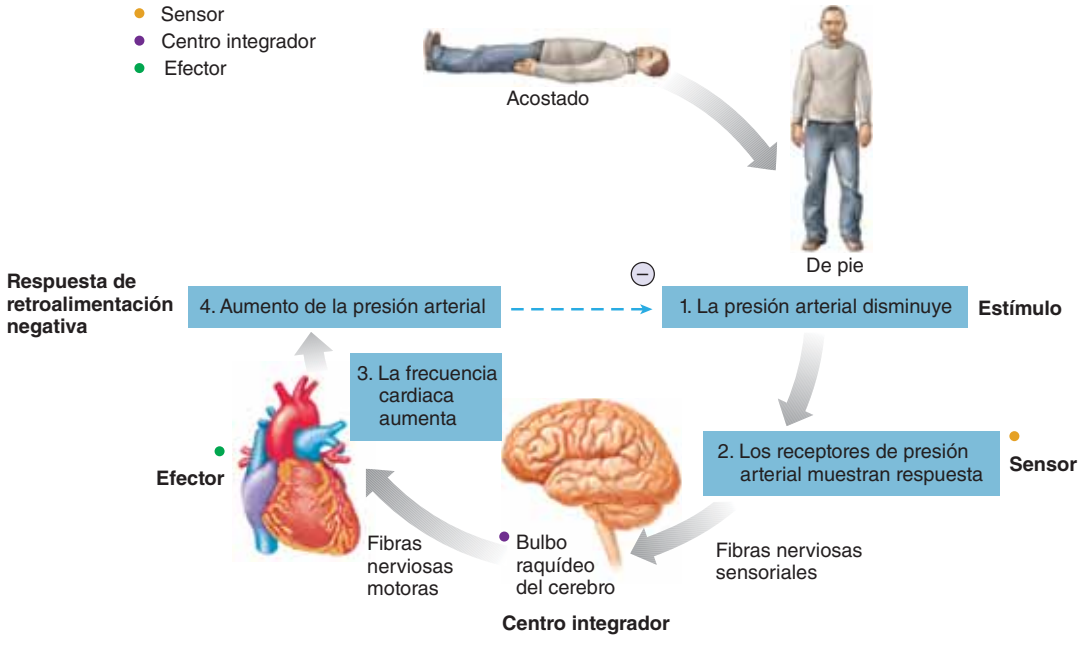


Figura 1-6 **Control de la presión arterial por retroalimentación negativa.** La presión arterial influye sobre la actividad de neuronas sensoriales de los receptores (sensores) de presión arterial; un aumento de la presión incrementa el índice de activación de impulsos nerviosos y una reducción de la presión lo disminuye. Cuando una persona se pone de pie luego de estar acostada, la presión arterial disminuye en forma momentánea. El índice de activación disminuido resultante de impulsos nerviosos en neuronas sensoriales afecta la médula oblongada (bulbo raquídeo) del cerebro (el centro integrador). Esto hace que los nervios motores del corazón (efector) aumenten la frecuencia cardiaca, lo que ayuda a incrementar la presión arterial.

Así, por ejemplo, el ser humano tiene asas de retroalimentación negativa que ayudan a mantener la homeostasis de la presión arterial, en parte mediante el ajuste de la frecuencia cardiaca. Si todo lo demás es igual, la presión arterial se reduce por una disminución de la frecuencia cardiaca y aumenta por un incremento de esta última. Esto se logra al regular la actividad del sistema nervioso autónomo, como se comenta en capítulos subsiguientes. Así, un decremento de la presión arterial —que se produce todos los días cuando la persona se pone de pie luego de estar acostada— se compensa por una frecuencia cardiaca más rápida (figura 1-6). Como una consecuencia de esta asa de retroalimentación negativa, la frecuencia cardiaca varía en el transcurso del día; se acelera y lentifica, de modo que es posible mantener la homeostasis de la presión arterial y conservarla dentro de límites normales.

Control por retroalimentación de la secreción de hormona

La naturaleza de las glándulas endocrinas, la interacción de los sistemas nervioso y endocrino, así como las acciones de hormonas, se comentan en detalle en capítulos subsiguientes. Por ahora es suficiente describir de manera muy amplia la regulación de la secreción de hormona, pues ilustra los principios de la homeostasis y la regulación por retroalimentación negativa.

Las hormonas se secretan en respuesta a estímulos químicos específicos; por ejemplo, un aumento de la concentración plasmática de glucosa estimula la secreción de insulina a partir de estructuras en el páncreas conocidas como *islotes pancreáticos* o *islotes de Langerhans.* También se secretan hormonas en respuesta a estimulación nerviosa y estimulación por otras hormonas.

La secreción de una hormona puede inhibirse por sus propios efectos, por retroalimentación negativa. La insulina, como se describió, produce una disminución de la glucosa en la sangre. Dado que un aumento de la glucosa en sangre estimula la secreción de insulina, una disminución de la glucosa causada por la acción de la insulina inhibe la secreción adicional de esta última. Dicho sistema de control de asa cerrada recibe el nombre de **inhibición por retroalimentación negativa** (figura 1-7*a*).

La homeostasis de la glucosa en sangre es demasiado importante —el cerebro usa la glucosa en sangre como su fuente primaria de energía— como para encomendarla a la regulación de sólo una hormona, la insulina. Así, cuando la glucosa disminuye durante el ayuno, varios mecanismos evitan que disminuya demasiado (figura 1-7*b*). En primer lugar, la secreción de insulina disminuye, lo que evita que el músculo, el hígado y las células adiposas capten demasiada glucosa desde la sangre. En segundo lugar, aumenta la secreción de una hormona antagonista de la insulina, llamada *glucagon.* El glucagon estimula procesos en el hígado (descomposición de una molécula almacenada, parecida al almidón, llamada glucógeno; sección 2.2) que hace que secrete glucosa hacia la sangre. Por medio de estos mecanismos de retroalimentación negativa antagonista y otros, la glucosa en la sangre se mantiene dentro de un rango homeostático.

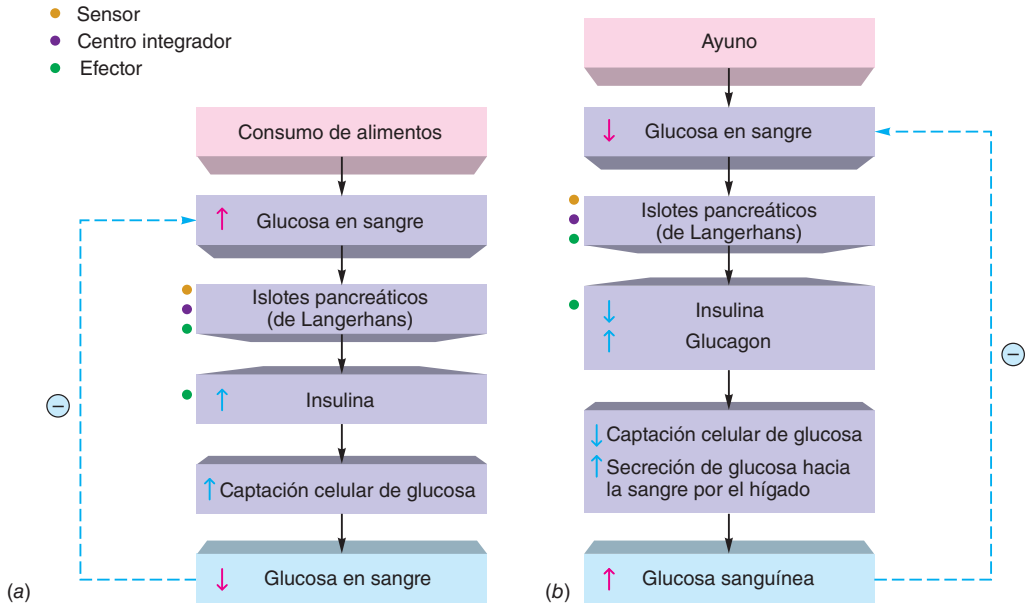


Figura 1-7 **Control de la glucosa en sangre por retroalimentación negativa.** *a*) El aumento de la glucosa en sangre que ocurre después de comer carbohidratos se corrige mediante la acción de la insulina, que se secreta en cantidades crecientes en ese momento. *b*) Durante el ayuno, cuando la glucosa en sangre disminuye, la secreción de insulina se inhibe, al tiempo que aumenta la secreción de una hormona antagonista, el glucagon. Esto estimula el hígado para que secrete glucosa hacia la sangre, lo que ayuda a evitar que la glucosa sanguínea siga disminuyendo. De esta manera, la concentración de glucosa en sangre se mantiene dentro de un rango homeostático después de comer y durante el ayuno.

PISTAS de investigación clínica

En capítulos subsiguientes, las pistas de investigación clínica están situadas donde pueden usarse algunos de los conceptos fisiológicos precedentes para resolver la Investigación clínica presentada al principio de cada capítulo. Tiene la intención de ser un buen motivador para leer de nuevo las secciones relevantes y ver cómo se relacionan con aplicaciones biomédicas. Hay varias de estas "pistas" en cada capítulo, cuando llegue a la última usted debe ser capaz de resolver el misterio médico de la investigación clínica.

PUNTOS DE CONTROL

3a. Defina la **homeostasis** y describa de qué modo este concepto puede usarse para explicar mecanismos de control fisiológicos.

3b. Defina la **retroalimentación negativa** y explique cómo contribuye a la homeostasis. Ilustre este concepto al dibujar y poner leyendas en un asa de retroalimentación negativa.

4. Describa la **retroalimentación positiva** y explique de qué modo este proceso funciona en el cuerpo.

5. Explique cómo la secreción de hormona está controlada por inhibición por retroalimentación negativa. Use el control de la secreción de insulina como un ejemplo.

1.3 TEJIDOS PRIMARIOS

Los órganos del cuerpo se componen de cuatro diferentes tejidos primarios, cada uno de los cuales tiene su estructura y función características propias. Las actividades e interacciones de estos tejidos determinan las características fisiológicas de los órganos.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

6. Distinguir los tejidos primarios y sus subtipos.

7. Relacionar la estructura de los tejidos primarios con sus funciones.

Aunque la fisiología es el estudio de la función, es difícil entender de manera apropiada la función del cuerpo sin tener cierto conocimiento de sus características anatómicas, particularmente en un ámbito microscópico. La anatomía microscópica constituye un campo de estudio conocido como *histología*. Las características anatómicas e histológicas de órganos específicos se comentan junto con sus funciones en capítulos subsiguientes. En esta sección se describe el "tejido" común de todos los órganos.

Las *células* son las unidades básicas de estructura y función en el cuerpo. Las células que tienen funciones similares se

agrupan en categorías llamadas *tejidos*. Todo el cuerpo está compuesto de cuatro tipos principales de tejidos. Estos **tejidos primarios** son: 1) músculo, 2) nervios, 3) tejidos epiteliales y 4) tejidos conjuntivos. Las agrupaciones de estos cuatro tejidos primarios hacia unidades anatómicas y funcionales se denominan **órganos**. Los órganos, a su vez, pueden agruparse por funciones comunes hacia **sistemas**. Los sistemas del cuerpo actúan de una manera coordinada para mantener todo el organismo.

Tejido muscular

El **tejido muscular** está especializado para la contracción. Hay tres tipos de tejido muscular: **esquelético**, **cardiaco** y **liso**. El músculo esquelético también recibe el nombre de *músculo voluntario* porque su contracción está controlada de manera consciente. Los músculos tanto esquelético como cardiaco son **estriados**; tienen estriaciones (o listas) que se extienden a través de la anchura de la célula muscular (figuras 1-8 y 1-9). Tales estriaciones se producen por una disposición característica de proteínas contráctiles y por esa razón los músculos esquelético y cardiaco tienen mecanismos de contracción similares. El músculo liso (figura 1-10) carece de estas estriaciones y tiene un mecanismo de contracción diferente.

Músculo esquelético

Los músculos esqueléticos por lo general están unidos a huesos en ambos extremos por medio de tendones; por consiguiente, la contracción produce movimientos del esqueleto. Empero, hay excepciones a este patrón. La lengua, la porción superior del esófago, el esfínter anal y el diafragma también están compuestos de músculo esquelético, pero no causan movimientos del esqueleto.

Alrededor de la cuarta semana de desarrollo embrionario, células separadas llamadas *mioblastos* se fusionan para formar **fibras de músculo esquelético**, o **miofibrillas** (del griego *myos*, "músculo"). Aunque las miofibrillas a menudo se denominan células de músculo esquelético, cada una en realidad es un *sincitio*, o una masa multinucleada que se forma a partir de la unión de células separadas. A pesar de su origen y estructura únicos, cada miofibrilla contiene mitocondrias y otros organelos (descritos en el capítulo 3) comunes a todas las células.

Las fibras musculares dentro de un músculo esquelético están dispuestas en haces o fascículos, y dentro de estos haces las fibras se extienden en paralelo desde un extremo del haz hasta el otro. La disposición paralela de las fibras musculares (figura 1-8) permite el control individual de cada fibra: así, es posible contraer menos o más fibras musculares y, de esta manera, variar la fuerza de contracción de todo el músculo. La capacidad para variar, o "graduar", la fuerza de la contracción del músculo esquelético es necesaria para el control preciso de los movimientos del esqueleto.

Músculo cardiaco

Aunque el músculo cardiaco es estriado, difiere de manera notoria del músculo esquelético en cuanto a su aspecto. El músculo cardiaco sólo se encuentra en el corazón, donde las **células miocárdicas** son cortas, ramificadas y están interconectadas para formar un tejido continuo. Áreas especiales de contacto entre células adyacentes se tiñen de oscuro para mostrar *discos intercalados* (figura 1-9), característicos del músculo cardiaco.

Los discos intercalados acoplan células miocárdicas desde los puntos de vista mecánico y eléctrico; por ende, a diferencia de los músculos esqueléticos, el corazón no puede producir una contracción graduada al variar el número de las células

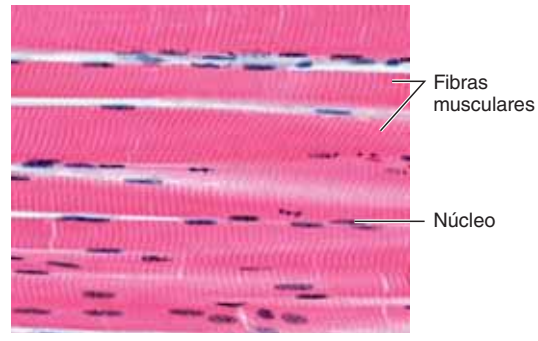


Figura 1-8 Fibras de músculo esquelético que muestran las estriaciones transversales claras y oscuras características. Debido a esta característica, el músculo esquelético también recibe el nombre de músculo estriado. AP|R

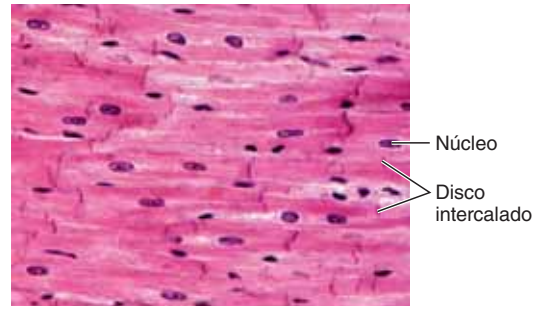


Figura 1-9 Músculo cardiaco humano. Note el aspecto estriado y los discos intercalados de coloración oscura. AP|R

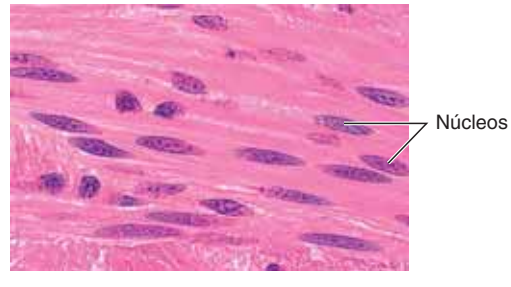


Figura 1-10 Microfotografía de células de músculo liso. Note que estas células contienen núcleo único —localizado centralmente— y que carecen de estriaciones. AP|R

estimuladas para contraerse. Debido a la manera en que el corazón está construido, la estimulación de una célula miocárdica da por resultado la estimulación de todas las otras células de la masa y una contracción "de todo el corazón".

Músculo liso

Como su nombre lo indica, las células de músculo liso (figura 1-10) carecen de las estriaciones características de los músculos esquelético y cardiaco. El músculo liso se encuentra en el tubo digestivo, vasos sanguíneos, bronquiolos (vías aéreas de pequeño calibre hacia los pulmones), así como en los conductos de los sistemas urinario y reproductor. Disposiciones circulares de músculo liso en estos órganos producen constricción de la *luz* (cavidad) cuando las células musculares se contraen. El tubo digestivo también contiene capas de músculo liso con disposición longitudinal. El *peristaltismo* son las contracciones tipo ola coordinadas de las capas de músculo liso circular y longitudinal que empujan el alimento desde el extremo oral hacia el extremo anal del tracto digestivo.

Los tres tipos de tejido muscular se comentan de manera más amplia en el capítulo 12.

Tejido nervioso

El **tejido nervioso** consta de células nerviosas, o **neuronas**, que están especializadas para la generación y la conducción de eventos eléctricos, así como **células neurogliales** (o **gliales**). Las células neurogliales proporcionan a las neuronas apoyo estructural y desempeñan diversas funciones que son necesarias para el funcionamiento normal del sistema nervioso.

Cada neurona consta de tres partes: 1) un *cuerpo celular*, 2) *dendritas* y 3) un *axón* (figura 1-11). El cuerpo celular contiene el núcleo y funciona como el centro metabólico de la célula. Las dendritas (literalmente, "ramas") son extensiones citoplasmáticas del cuerpo celular muy ramificadas que reciben aferencias desde otras neuronas o desde células receptoras. El axón es una extensión citoplasmática única del cuerpo celular que puede ser bastante larga (hasta de algunos pies de longitud). Se especializa para conducir impulsos nerviosos desde el cuerpo celular hacia otra neurona o hacia una célula efectora (músculo o glándula).

Las células neurogliales no conducen impulsos, sino que sirven para unir a las neuronas entre sí, modificar el ambiente extracelular del sistema nervioso, e influir sobre la nutrición y la actividad eléctrica de las neuronas. En años recientes se ha demostrado que las células neurogliales cooperan con neuronas en la neurotransmisión química (capítulo 7) y tienen muchas otras funciones en la fisiología normal (así como en procesos relacionados con la enfermedad) del cerebro y la médula espinal. Las células neurogliales son alrededor de cinco veces más abundantes que las neuronas en el sistema nervioso y, a diferencia de las neuronas, mantienen una capacidad limitada para dividirse mediante mitosis durante toda la vida.

Las neuronas y las células neurogliales se comentan con más detalle en el capítulo 7.

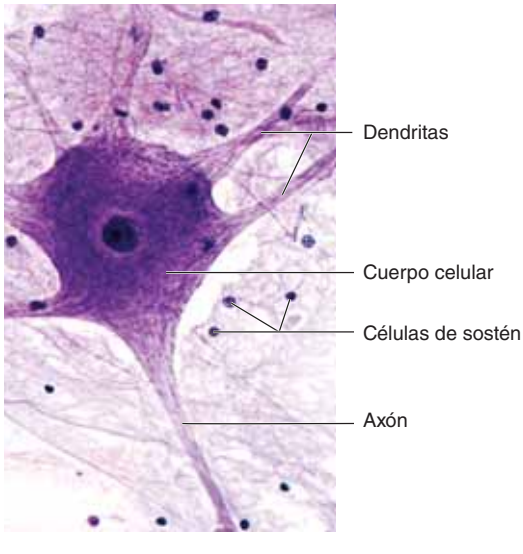


Figura 1-11 **Microfotografía de tejido nervioso.** Se observa una neurona única y muchas células de sostén de menor tamaño. AP|R

Tejido epitelial

El **tejido epitelial** consta de células que forman **membranas**, cubren y revisten las superficies corporales, y de **glándulas**, que se derivan de estas membranas. Hay dos categorías de glándulas. Las *glándulas exocrinas* (del griego *exo*, "fuera") secretan sustancias químicas a través de un conducto que lleva hacia el exterior de una membrana y, así, hacia el exterior de una superficie corporal. Las *glándulas endocrinas* (del griego *endon*, "dentro") secretan sustancias químicas llamadas *hormonas* hacia la sangre. Las glándulas endocrinas se comentan en el capítulo 11.

Membranas epiteliales

Las membranas epiteliales se clasifican de acuerdo con el número de sus capas y la forma de las células en la capa superior (cuadro 1-3). Las células epiteliales con forma aplanada son **escamosas**; aquellas cuya anchura y altura son iguales son **cúbicas** y las que son más altas que anchas son **cilíndricas** (figura 1-12*a-c*). Las membranas epiteliales que sólo tienen una capa de células de grosor se conocen como **membranas simples**; las que están compuestas de varias capas reciben el nombre de **membranas estratificadas**.

Las membranas epiteliales cubren todas las superficies del cuerpo y revisten la cavidad (luz) de todos los órganos huecos. De este modo, las membranas epiteliales proporcionan una barrera entre los ambientes externo e interno del cuerpo. Las membranas epiteliales estratificadas están especializadas para brindar protección. En contraste, las membranas epiteliales simples proporcionan poca protección; en lugar de eso, están especializadas para el transporte de sustancias entre los ambientes interno y externo. Para que una sustancia entre al cuerpo, debe pasar a través de una membrana epitelial y los epitelios simples están especializados para esta función. Por ejemplo, un epitelio escamoso simple en los pulmones permite el paso rápido de oxígeno y dióxido de carbono entre el aire (ambiente externo) y la sangre (ambiente interno). Un epitelio cilíndrico simple en el intesti-

Cuadro 1-3 | Resumen de membranas epiteliales

Tipo	Estructura y función	Ubicación
Epitelios simples	Capa única de células; la función varía con el tipo	Cubren órganos viscerales; revestimientos de cavidades, tubos y conductos del cuerpo
Epitelio escamoso simple	Capa única de células aplanadas, estrechamente unidas; difusión y filtración	Paredes capilares; alvéolos pulmonares; cobertura de órganos viscerales; revestimientos de cavidades corporales
Epitelio cúbico simple	Capa única de células en forma de cubo; excreción, secreción o absorción	Superficie de los ovarios; revestimientos de túbulos renales, conductos salivales y conductos pancreáticos
Epitelio cilíndrico simple	Capa única de células en forma de cilindro, altas, no ciliadas; protección, secreción y absorción	Revestimiento de casi todo el tubo digestivo
Epitelio cilíndrico ciliado simple	Capa única de células en forma de cilindro, ciliadas; papel de transporte por medio del movimiento ciliar	Revestimiento de las trompas uterinas
Epitelio cilíndrico ciliado seudoestratificado	Capa única de células ciliadas, de forma irregular; muchas células caliciformes; protección, secreción, movimiento ciliar	Revestimiento de las vías respiratorias
Epitelios estratificados	Dos o más capas de células; la función varía con el tipo	Capa epidérmica de la piel; revestimientos de aberturas corporales, conductos y vejiga urinaria
Epitelio escamoso estratificado (queratinizado)	Muchas capas que contienen queratina; las capas externas están aplanadas y muertas; protección	Epidermis de la piel
Epitelio escamoso estratificado (no queratinizado)	Muchas capas que carecen de queratina; las capas externas están húmedas y vivas; protección y flexibilidad	Revestimientos de las cavidades bucal y nasal, vagina y conducto anal
Epitelio cúbico estratificado	Por lo general, dos capas de células en forma de cubo; fortalecimiento de las paredes luminales	Grandes conductos de glándulas sudoríparas, glándulas salivales y páncreas
Epitelio de transición	Muchas capas de células no queratinizadas, redondeadas; distensión	Paredes de uréteres, parte de la uretra y vejiga urinaria

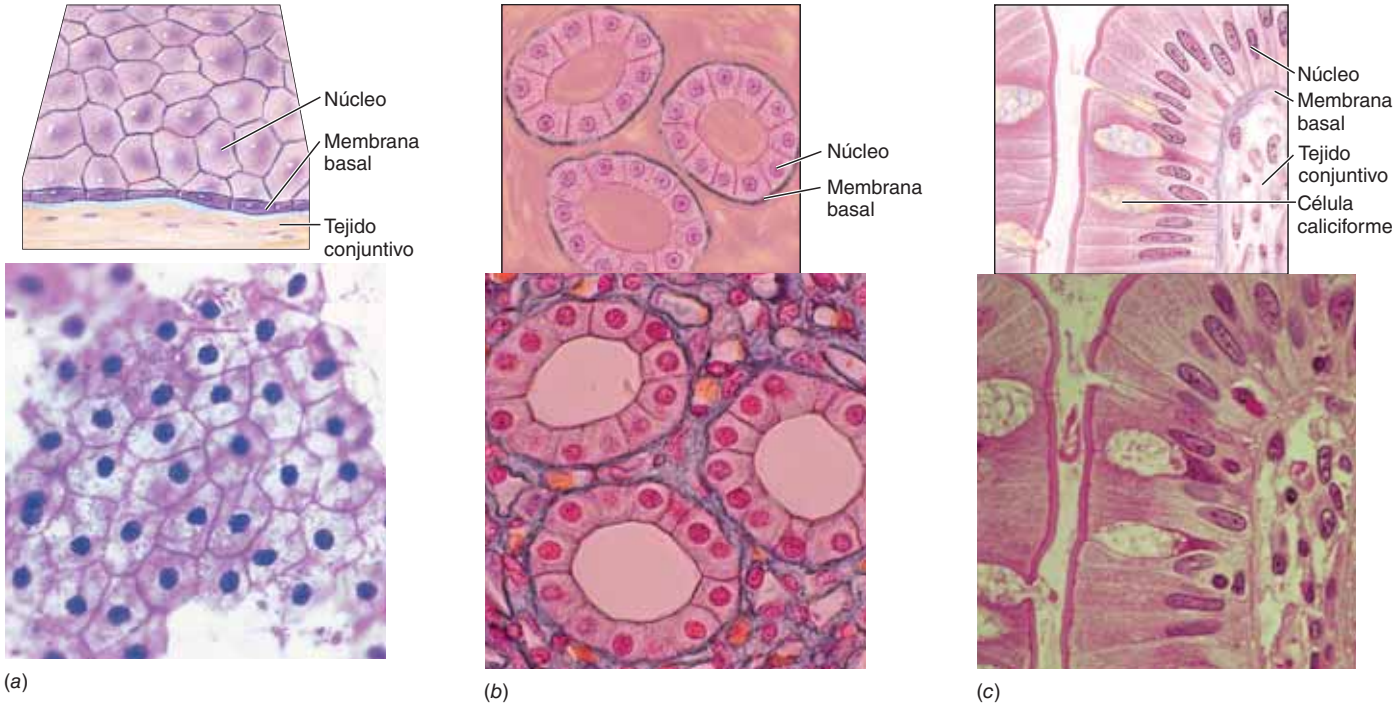


Figura 1-12 **Diferentes tipos de membranas epiteliales simples.** *a*) Escamosa simple; *b*) cúbica simple, y *c*) cilíndrica simple. El tejido por debajo de cada membrana es tejido conjuntivo.

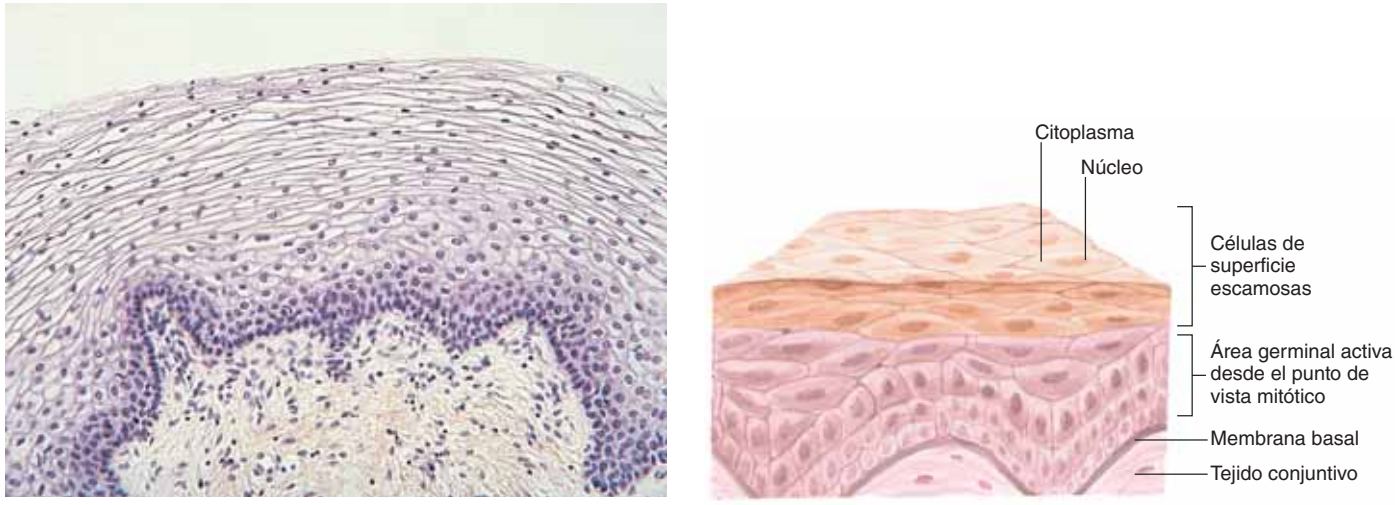


Figura 1-13 **Una membrana epitelial no queratinizada, escamosa, estratificada.** Microfotografía *a*) e ilustración *b*) del revestimiento epitelial de la vagina. AP|R

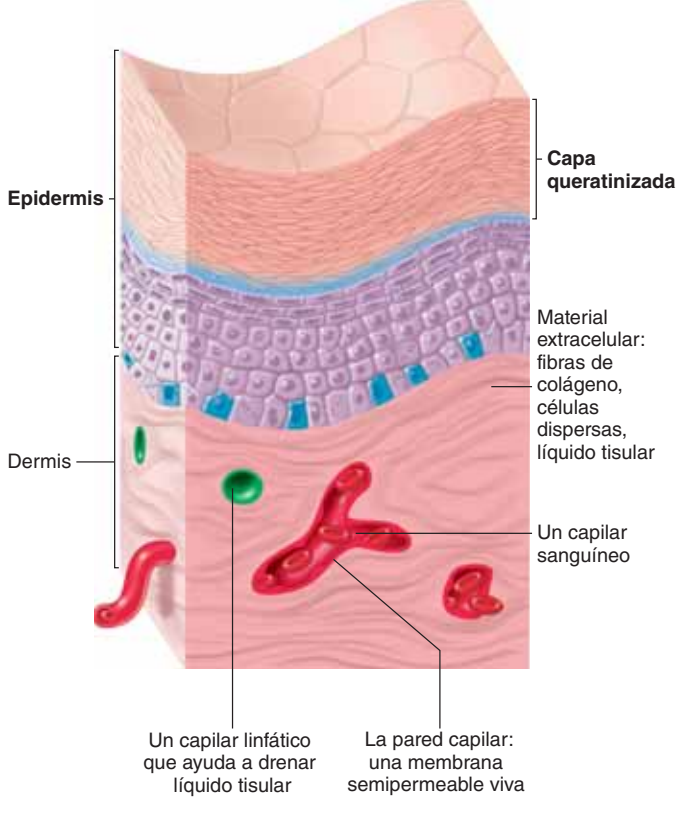


Figura 1-14 **La epidermis es un epitelio estratificado, escamoso, queratinizado.** Las capas de células superiores están muertas e impregnadas con la proteína queratina, lo que produce una membrana epitelial cornificada, apoyada por capas de células vivas. La epidermis se nutre mediante vasos sanguíneos ubicados en el tejido conjuntivo laxo de la dermis. AP|R

no delgado, como otro ejemplo, permite que los productos de digestión pasen desde la luz intestinal (ambiente externo) hacia la sangre (ambiente interno).

Dispersas entre las células epiteliales cilíndricas hay glándulas unicelulares especializadas llamadas *células caliciformes* que secretan moco. Las células epiteliales cilíndricas en las trompas uterinas (de Falopio) de la mujer, y en las vías respiratorias, contienen muchos *cilios* (estructuras parecidas a pelo, capítulo 3) que pueden moverse de una manera coordinada y ayudar a las funciones de estos órganos.

El revestimiento epitelial del esófago y la vagina que proporciona protección para estos órganos es un epitelio escamoso estratificado (figura 1-13); se trata de una membrana *no queratinizada* y todas las capas constan de células vivas. En contraste, la epidermis de la piel está *queratinizada* o *cornificada* (figura 1-14). Dado que la epidermis está seca y expuesta a los efectos en potencia desecantes del aire, la superficie está cubierta con células muertas llenas de una proteína resistente al agua, conocida como *queratina*. Esta capa protectora se descama constantemente desde la superficie de la piel y, por ende, debe reemplazarse de manera constante por medio de la división de células en las capas más profundas de la epidermis.

La pérdida y renovación constantes de células es característica de las membranas epiteliales. Toda la epidermis se reemplaza por completo cada dos semanas, en tanto que el revestimiento del estómago se renueva cada 2 a 3 días. El examen de las células perdidas o "exfoliadas" desde la capa externa del revestimiento epitelial del aparato reproductor femenino es un procedimiento frecuente en ginecología (como en el Papanicolaou).

A fin de formar una membrana fuerte eficaz como una barrera en las superficies del cuerpo, las células epiteliales están muy juntas una de otra y se encuentran unidas entre sí por estructuras llamadas en conjunto **complejos de unión**

(capítulo 6; figura 6-22). No hay espacio para vasos sanguíneos entre células epiteliales adyacentes, por ende, el epitelio debe recibir nutrición desde el tejido subyacente, que tiene espacios intercelulares grandes que pueden dar cabida a vasos sanguíneos y nervios; este tejido subyacente recibe el nombre de *tejido conjuntivo*. Las membranas epiteliales están fijas al tejido conjuntivo subyacente mediante una capa de proteínas y polisacáridos conocida como la **membrana basal**. Esta capa sólo puede observarse al microscopio usando técnicas de tinción especializadas.

Se cree que las membranas basales inducen una polaridad para las células de las membranas epiteliales; es decir, la parte superior (apical) de las células epiteliales tiene componentes estructurales y funcionales que difieren de los de la inferior (basal), lo cual es importante en muchos procesos fisiológicos. Así, por ejemplo, las sustancias se transportan en direcciones específicas a través de membranas epiteliales simples (véase figura 6-21). En las membranas estratificadas, sólo la capa basal (inferior) de células se encuentra en la membrana basal y son estas células las que pasan por mitosis para formar nuevas células epiteliales a fin de reemplazar las que se pierden desde la parte superior. Los científicos recientemente demostraron que cuando tales células basales se dividen, una de las células hijas se une a la membrana basal (y renueva la población de células basales), no así la otra. La célula hija que se "despega" de la membrana basal se diferencia y migra hacia arriba en el epitelio estratificado.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las membranas basales constan principalmente de una proteína estructural conocida como *colágeno* (figura 1-17), junto con varios otros tipos de proteínas. El tipo específico de colágeno en las membranas basales se conoce como *colágeno IV*, una proteína grande montada a partir de seis cadenas polipeptídicas diferentes codificadas por seis genes diferentes. (La estructura de las proteínas se describe en el capítulo 2, y el código genético de la estructura de la proteína, en el capítulo 3.)

El **síndrome de Alport** es un trastorno genético de las subunidades de colágeno. Esto lleva a su degradación y puede causar diversos problemas, incluso insuficiencia renal.

El **síndrome de Goodpasture** ocurre cuando el sistema inmunitario propio de la persona sintetiza anticuerpos que atacan antígenos (moléculas que estimulan una respuesta inmunitaria) en las membranas basales de los glomérulos (unidades de filtración) de los riñones. Esto da lugar a una inflamación autoinmunitaria de los glomérulos, o *glomerulonefritis*, que puede producir insuficiencia renal aguda y otros problemas.

Glándulas exocrinas

Las **glándulas exocrinas** se derivan de células de las membranas epiteliales. Las secreciones de estas células pasan hacia el exterior de las membranas epiteliales (y, por ende, hacia la superficie del cuerpo) a través de *conductos*. Esto contrasta con las *glándulas endocrinas*, que carecen de conductos y que secretan hacia capilares dentro del cuerpo (figura 1-15). La estructura de las glándulas endocrinas se describe en el capítulo 11.

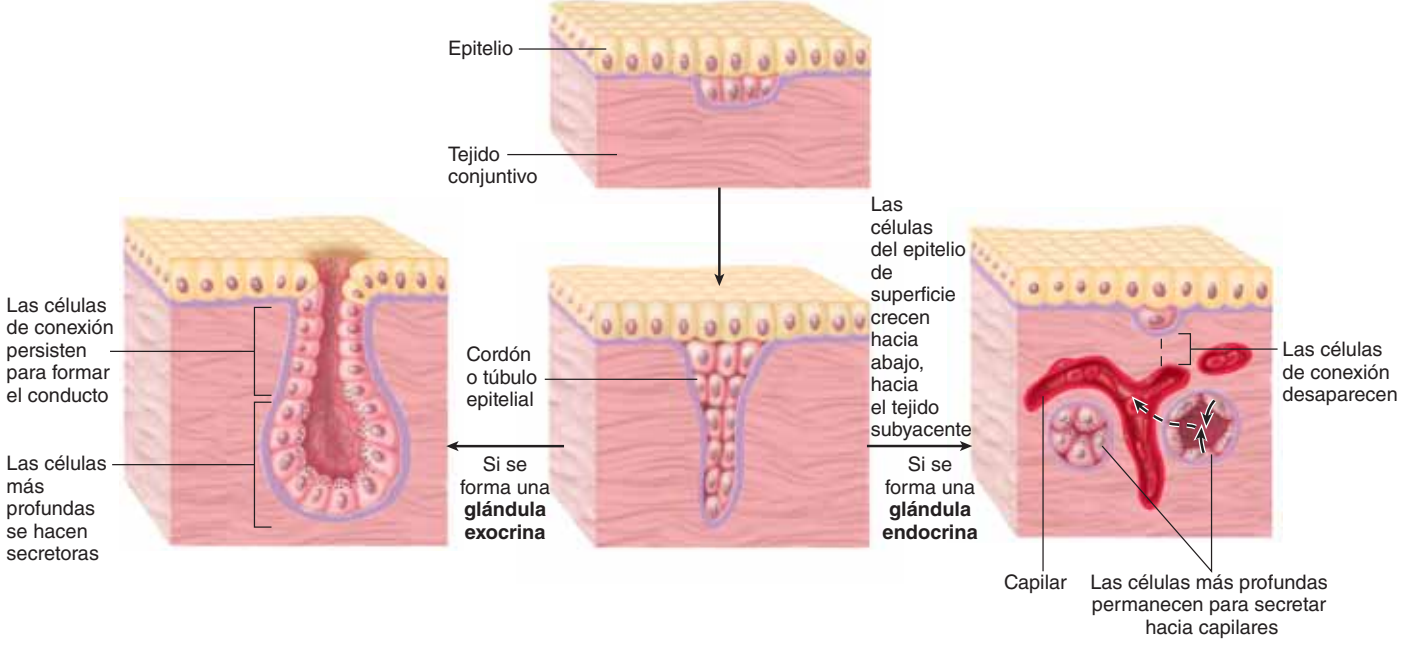


Figura 1-15 **Formación de glándulas exocrinas y endocrinas desde membranas epiteliales.** Note que las glándulas exocrinas retienen un conducto que puede llevar su secreción hasta la superficie de la membrana epitelial, mientras que las glándulas endocrinas carecen de conductos.

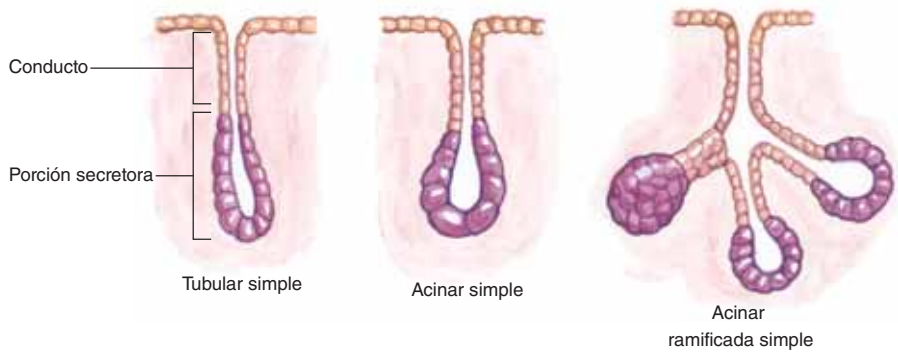


Figura 1-16 **Estructura de glándulas exocrinas.** Las glándulas exocrinas pueden ser invaginaciones simples de membranas epiteliales, o ser derivados más complejos. APR

Las unidades de secreción de las glándulas exocrinas pueden ser tubos simples o modificarse para formar agrupaciones de unidades alrededor de conductos ramificados (figura 1-16). Estas agrupaciones, o **ácinos**, a menudo están rodeadas por extensiones parecidas a tentáculos de *células mioepiteliales* que se contraen y exprimen las secreciones a través de los conductos. El índice de secreción y la acción de las células mioepiteliales están sujetos a regulación neural y endocrina.

Algunos ejemplos de glándulas exocrinas en la piel comprenden las glándulas lagrimales, sebáceas (que secretan sebo oleoso hacia folículos pilosos) y sudoríparas. Hay dos tipos de glándulas sudoríparas. Las más numerosas, las *glándulas sudoríparas ecrinas* (o *merocrinas*), secretan una solución salina diluida que funciona en la termorregulación (la evaporación enfría la piel). Las *glándulas sudoríparas apocrinas*, localizadas en las axilas y en la región púbica, secretan un líquido rico en proteínas. Esto proporciona nutrición para bacterias que producen el olor característico de este tipo de sudor.

Todas las glándulas que secretan hacia el tubo digestivo también son exocrinas. Esto se debe a que la luz de este tubo es una parte del ambiente externo y las secreciones de estas glándulas van hacia el exterior de la membrana que reviste este tubo. Las glándulas mucosas están localizadas a todo lo largo del tubo digestivo. Otras glándulas relativamente simples del tubo digestivo comprenden a las salivales, gástricas y tubulares simples en el intestino.

El *hígado* y el *páncreas* son glándulas exocrinas (así como endocrinas) que, desde el punto de vista embrionario, derivan del tubo digestivo. La secreción exocrina del páncreas —el jugo pancreático— contiene enzimas digestivas y bicarbonato, y se secreta hacia el intestino delgado por medio del conducto pancreático. El hígado produce y secreta bilis (un emulsificador de grasa) hacia el intestino delgado por medio de la vesícula biliar y el conducto biliar.

Las glándulas exocrinas también son prominentes en el sistema reproductor. El tracto reproductor femenino contiene muchas glándulas exocrinas que secretan moco. Los órganos sexuales accesorios masculinos —*próstata* y *vesículas seminales*— son glándulas exocrinas implicadas en la producción de semen. Los testículos y los ovarios (las gónadas) son glándulas tanto endocrinas como exocrinas. Son endocrinas porque secretan hormonas esteroides sexuales hacia la sangre; son exocrinas porque liberan gametos (óvulos y espermatozoides) hacia los tractos reproductores.

Tejido conjuntivo

El **tejido conjuntivo** (conectivo) se caracteriza por grandes cantidades de material extracelular entre los diferentes tipos de células que lo conforman. El material extracelular, conocido como su *matriz*, varía en los cuatro tipos primarios de tejido conjuntivo: 1) tejido conjuntivo propiamente dicho, 2) cartílago, 3) hueso y 4) sangre. La **sangre** es clasificada como un tipo de tejido conjuntivo porque alrededor de la mitad de su volumen es un líquido extracelular, el plasma sanguíneo (capítulo 13, sección 13.1).

El **tejido conjuntivo propiamente dicho**, en el cual la matriz consta de fibras de proteína y una *sustancia fundamental* proteinácea, parecida al gel, se divide en subtipos. En el *tejido conjuntivo laxo* (o *tejido conjuntivo areolar*), fibras de proteína compuestas de *colágeno* (fibras colagenosas) están dispersas laxamente en la sustancia fundamental (figura 1-17), lo que proporciona espacio para la presencia de vasos sanguíneos, fibras nerviosas y otras estructuras (véase Dermis de la piel, figura 1-14, como un ejemplo). Los *tejidos conjuntivos regulares densos* son aquellos en los cuales las fibras colagenosas están orientadas paralelas entre sí y aglomeradas en la matriz extracelular, lo que deja poco espacio para células y sustancia fundamental (figura 1-18). Los ejemplos de tejidos conjuntivos regulares densos son tendones (que conectan un hueso con otro) y ligamentos (que conectan huesos entre sí en articulaciones). Los *tejidos conjuntivos irregulares densos* forman cápsulas y vainas duras alrededor de órganos, contienen fibras colagenosas densamente aglomeradas, dispuestas en diversas orientaciones que resisten fuerzas aplicadas desde diferentes direcciones.

El **tejido adiposo** es un tipo especializado de tejido conjuntivo laxo. En cada célula adiposa, o *adipocito*, el citoplasma está estirado alrededor de un glóbulo central de grasa (figura 1-19). La síntesis y desintegración de grasa se logran mediante enzimas dentro del citoplasma de los adipocitos.

El **cartílago** consta de células, llamadas *condrocitos*, rodeadas por una sustancia fundamental semisólida que imparte propiedades elásticas al tejido. El cartílago es un tipo de tejido

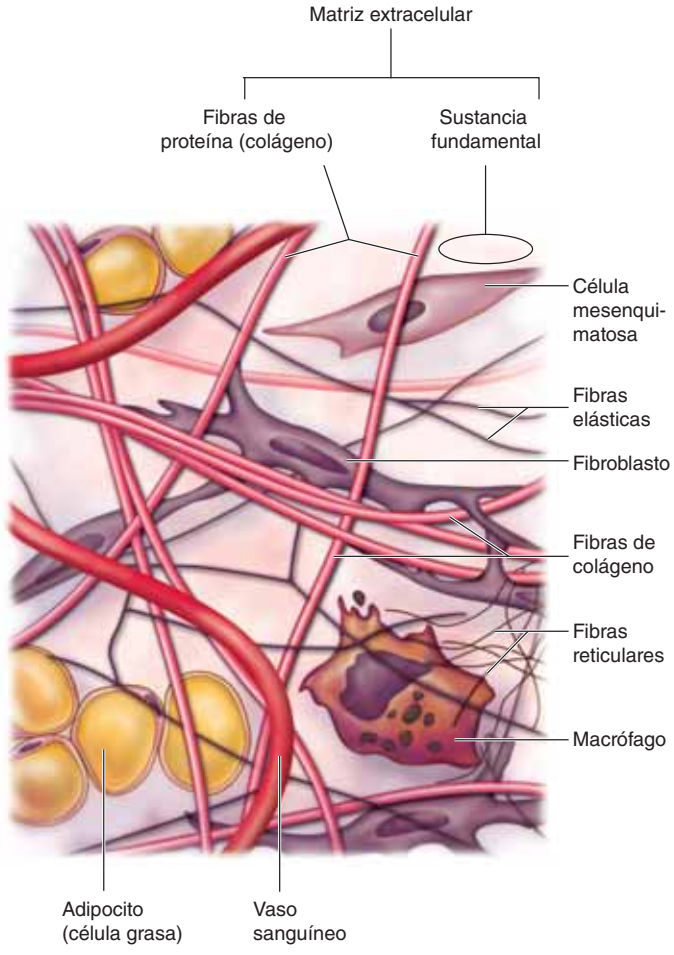


Figura 1-17 **Tejido conjuntivo laxo.** Esta ilustración muestra las células y las fibras de proteína características del tejido conjuntivo propiamente dicho. La sustancia fundamental es el material de fondo extracelular, contra el cual pueden observarse las diferentes fibras de proteína. El macrófago es una célula fagocítica del tejido conjuntivo, que puede derivarse de monocitos (un tipo de leucocitos). AP R

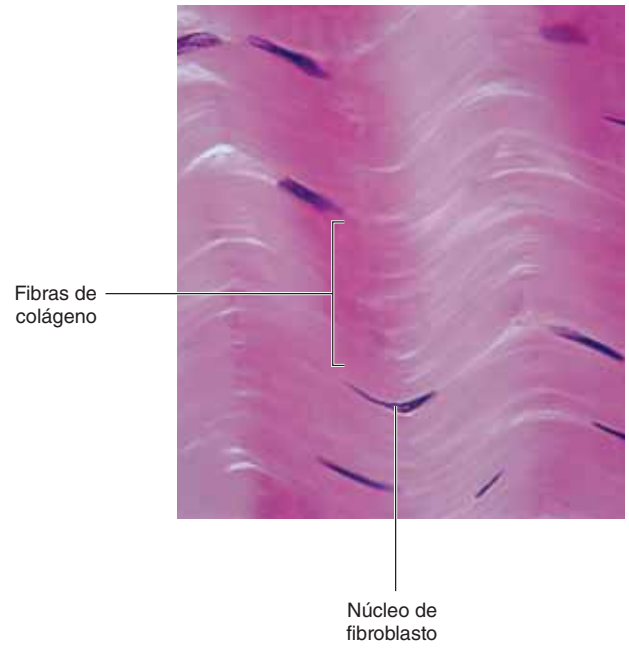
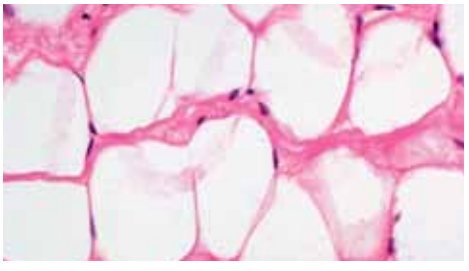


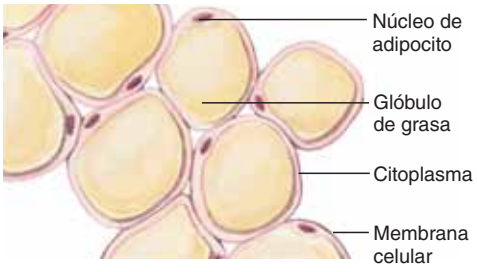
Figura 1-18 **Tejido conjuntivo regular denso.** En esta microfotografía, las fibras de colágeno en un tendón están densamente aglomeradas hacia grupos paralelos. La sustancia fundamental está en los pequeños espacios entre las fibras de colágeno. AP R

de sostén y protector. Forma el precursor para muchos huesos que se desarrollan en el feto y persiste en las superficies articulares en los huesos en todas las articulaciones movibles en adultos.

El **hueso** se produce como capas concéntricas, o *láminas*, de material calcificado que se deposita alrededor de vasos sanguíneos. Las células formadoras de hueso, u *osteoblastos,* rodeadas por sus productos calcificados, quedan atrapadas dentro de cavidades llamadas *lagunas.* Las células atrapadas, que ahora se llaman *osteocitos*, permanecen vivas porque reciben nutrición mediante "cordones umbilicales" de citoplasma que se extienden desde las células hasta los vasos sanguíneos en *canalículos* (canales pequeños). Los vasos sanguíneos se encuentran dentro de conductos centrales, rodeados por anillos concéntricos de láminas de hueso con sus osteocitos atrapados; tales unidades de estructura ósea reciben el nombre de *osteonas,* o *sistemas de Havers* (figura 1-20).

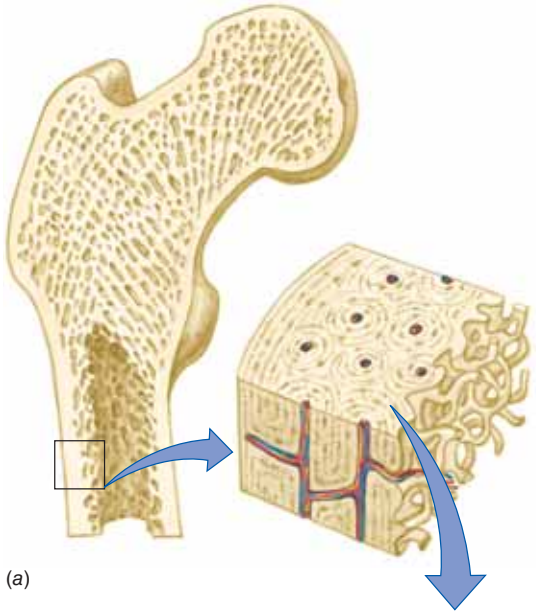


(*a*)

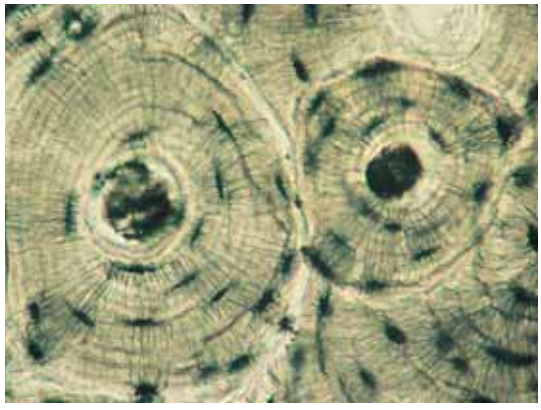


(*b*)

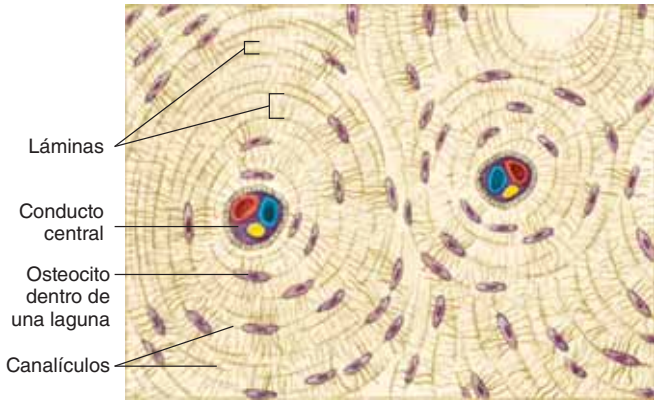
Figura 1-19 **Tejido adiposo.** Cada adipocito contiene un glóbulo de grasa central grande rodeado por el citoplasma del adipocito. *a*) Microfotografía y *b*) ilustración de tejido adiposo. AP R



(*a*)



(*b*)



(*c*)

Figura 1-20 **Estructura del hueso.** *a*) Diagrama de un hueso largo, *b*) microfotografía que muestra osteonas (sistemas de Havers) y *c*) diagrama de osteonas. Dentro de cada conducto central, se ilustran una arteria (de color rojo), una vena (de color azul), y un nervio (de color amarillo). AP|R

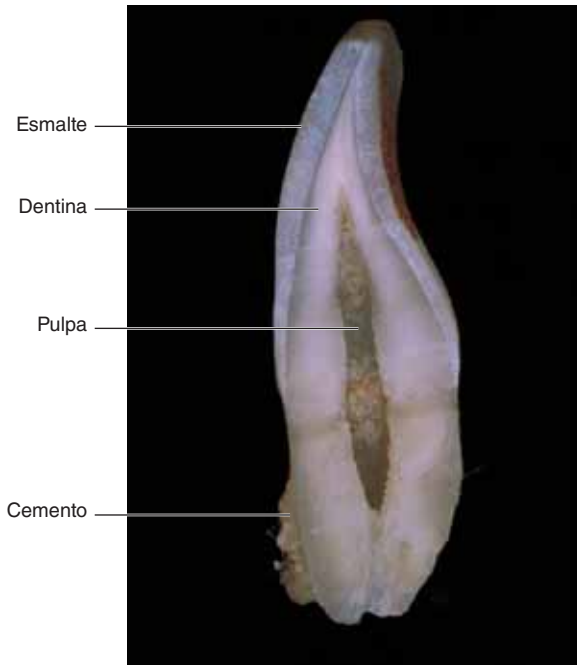


Figura 1-21 **Corte transversal de un diente, que muestra la pulpa, la dentina y el esmalte.** La raíz del diente está cubierta por cemento, un tejido conjuntivo calcificado que ayuda a fijar el diente en su alvéolo óseo.

La *dentina* de un diente (figura 1-21) tiene composición similar a la del hueso, pero las células que forman este tejido calcificado están ubicadas en la pulpa (compuesta de tejido conjuntivo laxo). Estas células envían extensiones citoplasmáticas, llamadas *túbulos dentinarios*, hacia la dentina. Así, la dentina, al igual que el hueso, es un tejido vivo que puede remodelarse en respuesta a estrés. En contraste, las células que forman el *esmalte* externo de un diente se pierden a medida que sale el diente. El esmalte es un material muy calcificado, más duro que el hueso o la dentina, que no se puede regenerar; por ende, se necesitan "empastes" artificiales para rellenar agujeros en el esmalte.

PUNTOS DE CONTROL

6a. Liste los cuatro tejidos primarios y describa las características distintivas de cada tipo.

6b. Compare y contraste los tres tipos de tejido muscular.

6c. Describa los diferentes tipos de membranas epiteliales y mencione sus localizaciones en el cuerpo.

7a. Explique por qué las glándulas exocrinas y endocrinas se consideran tejidos epiteliales, y distinga entre estos dos tipos de glándulas.

7b. Describa los diferentes tipos de tejidos conjuntivos y explique cómo difieren entre sí en su contenido de material extracelular.

1.4 ÓRGANOS Y SISTEMAS

Los órganos están compuestos de dos o más tejidos primarios que desempeñan las diferentes funciones del órgano. La piel es un órgano que tiene muchas funciones realizadas por los tejidos que la constituyen.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

8. Usar la piel como un ejemplo para describir cómo los diferentes tejidos primarios componen órganos.
9. Identificar los compartimientos de líquido del cuerpo.

Un **órgano** es una estructura compuesta de al menos dos tejidos primarios y, por lo general, de los cuatro. El órgano de mayor tamaño en el cuerpo, en términos de área de superficie, es la piel (figura 1-22). En esta sección, las muchas funciones de la piel sirven para ilustrar de qué modo los tejidos primarios cooperan en el servicio de las características fisiológicas del órgano.

Ejemplo de un órgano: la piel

La *epidermis* cornificada protege a la piel contra la pérdida de agua y contra la invasión por microorganismos que causan enfermedad. Invaginaciones del epitelio hacia el tejido conjuntivo subyacente, la *dermis*, crean las glándulas exocrinas de la piel, entre ellas se incluyen los folículos pilosos (que producen el pelo), las glándulas sudoríparas y las glándulas sebáceas. La secreción de las glándulas sudoríparas enfría el cuerpo por evaporación y produce olores que, al menos en los animales inferiores, sirven como atrayentes sexuales. Las glándulas sebáceas secretan sebo oleoso hacia los folículos pilosos, que transportan el sebo hacia la superficie de la piel. El sebo lubrica la sustancia cornificada de la piel, lo que ayuda a evitar que se reseque y se agriete.

La piel se nutre de los vasos sanguíneos dentro de la dermis. Además de los vasos sanguíneos, la dermis contiene leucocitos que se desplazan de un sitio a otro, así como otros tipos de células, que protegen contra microorganismos invasivos que causan enfermedad. También contiene fibras nerviosas y células adiposas (grasas); con todo, casi todas las células adiposas se agrupan para formar la *hipodermis* (una capa por debajo de la dermis). Aunque las células adiposas son un tipo de tejido conjuntivo, las masas de depósitos de grasa en todo el cuerpo —como la grasa subcutánea— se denominan *tejido adiposo*.

Las terminaciones nerviosas sensoriales en la dermis median las sensaciones cutáneas de tacto, presión, calor, frío y

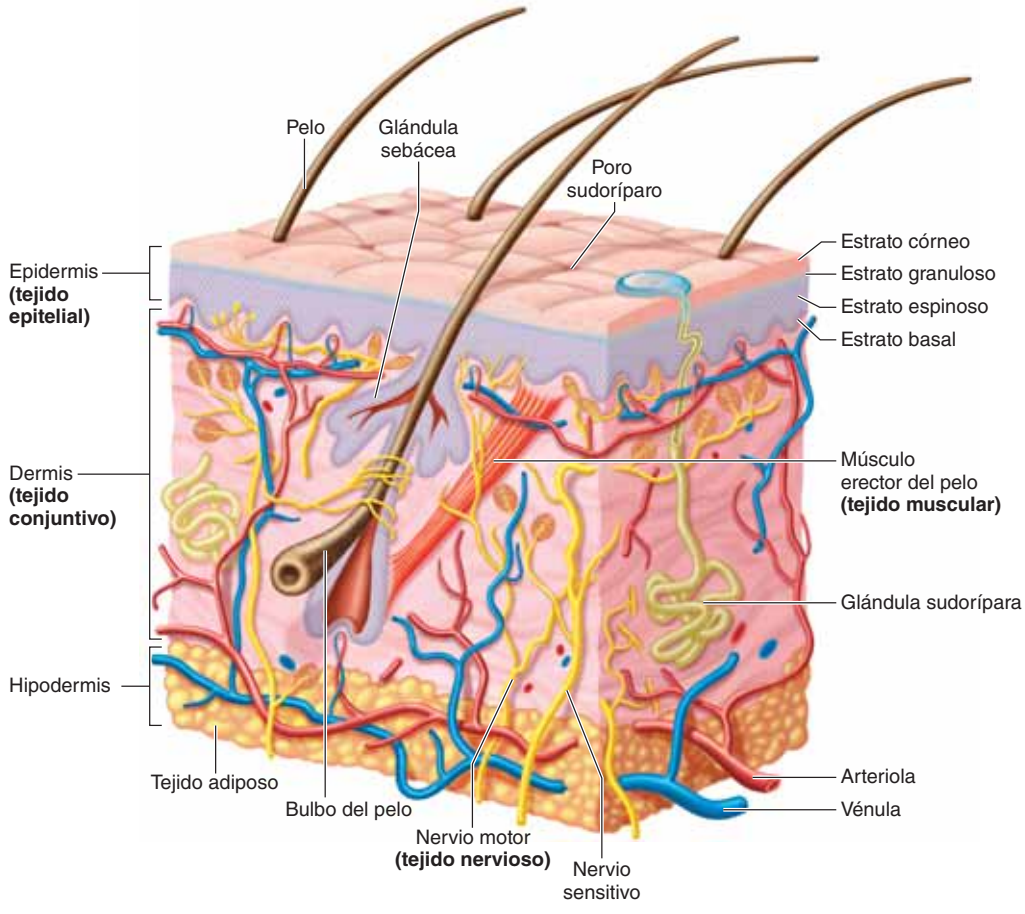


Figura 1-22 **Diagrama de la piel.** La piel es un órgano que contiene los cuatro tipos de tejidos primarios. AP R

dolor. Las fibras nerviosas motoras en la piel estimulan órganos efectores, lo que da por resultado, por ejemplo, las secreciones de glándulas exocrinas y contracciones de los músculos erectores del pelo, que se unen a folículos pilosos y tejido conjuntivo circundante (ocasionando la "piel de gallina"). El grado de constricción o dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos —y, por ende, el índice de flujo sanguíneo— también está regulado por fibras nerviosas motoras.

La epidermis en sí es una estructura dinámica que puede responder a estímulos ambientales. El índice de su división celular —y, en consecuencia, el grosor de la capa cornificada— aumenta bajo el estímulo de la abrasión constante; esto produce callos. La piel también se protege contra los peligros de la luz ultravioleta al aumentar su producción del pigmento *melanina*, la cual absorbe luz ultravioleta mientras que produce un bronceado. Además, la piel es una glándula endocrina; sintetiza y secreta vitamina D (derivada del colesterol bajo la influencia de la luz ultravioleta), que funciona como una hormona.

La estructura de casi todos los órganos es similar a la de la piel. Casi todos están cubiertos por un epitelio que se encuentra inmediatamente por encima de una capa de tejido conjuntivo. El tejido conjuntivo contiene vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas, células dispersas para combatir la infección y tal vez también tejido glandular. Si el órgano es hueco —como con el tubo digestivo o los vasos sanguíneos— la luz también está revestida con un epitelio sobre una capa de tejido conjuntivo. La presencia, el tipo y la distribución de tejido muscular y tejido nervioso varían en diferentes órganos.

Células madre

Los diferentes tejidos de un órgano están compuestos de células muy especializadas, o *diferenciadas*. El proceso de diferenciación empieza durante el desarrollo embrionario, cuando el huevo fertilizado, o *cigoto*, se divide para producir tres capas de tejido embrionario, o *capas germinales*: *ectodermo*, *mesodermo* y *endodermo* (véase figura 20-45*a*). Durante el desarrollo embrionario y fetal, las tres capas germinales dan lugar a los cuatro tejidos primarios y sus subtipos.

El cigoto es *totipotente*, es decir, puede producir los diferentes tipos de células especializadas en el cuerpo. Conforme procede el desarrollo, las células se diferencian (especializan) cada vez más y pierden la capacidad para formar tipos de células no relacionados. Algunas células especializadas —como las neuronas y las células de músculo estriado— incluso pierden la capacidad para dividirse y reproducirse por sí mismas. Como las células especializadas tienen un lapso de vida limitado, muchos órganos retienen pequeñas poblaciones de células que están menos diferenciadas y tienen más capacidad para dividirse a fin de convertirse en los tipos de células especializadas (y por lo general relacionadas) dentro del órgano. Estas células menos diferenciadas se conocen como **células madre adultas**. Por ejemplo, en la médula ósea, la población de células madre da lugar a todas las diferentes células sanguíneas: eritrocitos, leucocitos y plaquetas (capítulo 13). De modo similar, hay células madre en el cerebro (capítulo 8), los músculos esqueléticos (capítulo 12) y el intestino (capítulo 18).

Los científicos recientemente han descubierto que también hay células madre en la región abultada del folículo piloso (figura 1-23). Estas células madre forman queratinocitos, que migran en dirección descendente hacia la matriz del folículo

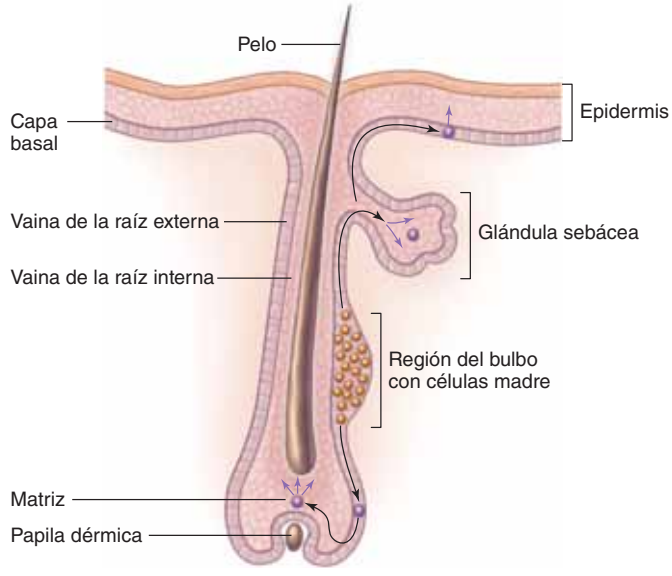


Figura 1-23 La región del bulbo del folículo piloso con células madre. Las células madre en esta región migran para formar las células diferenciadas del folículo piloso, la glándula sebácea y la epidermis. AP R

piloso y se dividen para formar el tallo y la vaina de la raíz del pelo. Otras células madre en la región del folículo piloso justo por arriba del abultamiento forman nuevas células de glándulas sebáceas, que tienen un recambio alto. Las heridas de la piel estimulan la migración de células madre desde los folículos pilosos hacia la piel que se encuentra entre los folículos para promover la cicatrización de la piel herida.

La región del bulbo también contiene células madre de los melanocitos, que emigran hacia la matriz del folículo e imparten al pelo su color. Los científicos ahora han mostrado que el encanecimiento del pelo con la edad se origina por pérdida de las células madre de los melanocitos en el bulbo de los folículos pilosos. Las células madre de los melanocitos parecieron estar presentes en casi todos los folículos pilosos de personas de 20 a 30 años de edad y faltaron en casi todos los de personas de 70 a 90 años.

Como se demostró por las células madre en el bulbo del folículo piloso, las células madre adultas pueden formar diversos tipos de células relacionados; por ende, las células madre adultas se describen como *multipotentes*. Esto difiere de las **células madre embrionarias**, que están menos diferenciadas y tienen más capacidad de formar tipos de células no relacionados; las células madre embrionarias se describen como *pluripotentes*. Los temas de células madre embrionarias y adultas se comentan con mayor detalle en el contexto del desarrollo embrionario (capítulo 20, sección 20.6).

Sistemas

Los órganos que se ubican en diferentes regiones del cuerpo y desempeñan funciones relacionadas se agrupan en **sistemas**, entre los que se cuentan los sistemas tegumentario, nervioso, endocrino, esquelético, muscular, circulatorio, inmunitario, respiratorio, urinario, digestivo y reproductor (cuadro 1-4). Por

Cuadro 1-4 | Sistemas del cuerpo

Sistema	Principales órganos	Funciones primarias
Tegumentario	Piel, pelo, uñas	Protección, termorregulación
Nervioso	Cerebro, médula espinal, nervios	Regulación de otros sistemas corporales
Endocrino	Glándulas que secretan hormonas, como la hipófisis, la tiroides y las suprarrenales	Secreción de moléculas reguladoras llamadas hormonas
Esquelético	Huesos, cartílagos	Movimiento y sostén
Muscular	Músculos esqueléticos	Movimientos del esqueleto
Circulatorio	Corazón, vasos sanguíneos, vasos linfáticos	Movimiento de la sangre y la linfa
Inmunitario	Médula ósea, órganos linfoides	Defensa del cuerpo contra agentes patógenos invasivos
Respiratorio	Pulmones, vías respiratorias	Intercambio de gases
Urinario	Riñones, uréteres, uretra	Regulación del volumen y la composición de la sangre
Digestivo	Boca, estómago, intestino, hígado, vesícula biliar, páncreas	Desintegración de los alimentos hacia moléculas que entran al cuerpo
Reproductor	Gónadas, genitales externos, glándulas y conductos relacionados	Continuación de la especie humana

medio de muchos mecanismos reguladores, trabajan juntos para mantener la vida y la salud de todo el organismo.

Compartimientos de líquidos corporales

Los tejidos, órganos y sistemas pueden dividirse en dos partes principales: el **compartimiento intracelular**, que es la parte dentro de las células, y el **compartimiento extracelular**, la parte fuera de las células; ambos constan sobre todo de agua (*acuosos*). Un 65% del agua corporal total se encuentra en el compartimiento intracelular, mientras que cerca de 35% está en el espacio extracelular. Ambos están separados por la membrana celular que rodea a cada célula (capítulo 3, sección 3.1).

El compartimiento extracelular se subdivide en dos partes. Una parte es el *plasma sanguíneo*, la porción líquida de la sangre. La otra es el líquido que baña las células dentro de los órganos del cuerpo, llamado *líquido tisular* o *intersticial*. En casi todo el cuerpo, el plasma sanguíneo y el líquido tisular se comunican libremente por medio de los capilares sanguíneos. Los riñones regulan el volumen y la composición del plasma sanguíneo y, así, de manera indirecta, el volumen y la composición de líquido de todo el compartimiento extracelular.

También hay comunicación selectiva entre los compartimientos intracelular y extracelular mediante el movimiento de moléculas y iones a través de la membrana celular (capítulo 6). Esa es la manera en que las células obtienen las moléculas que necesitan para la vida y eliminan los productos de desecho.

PUNTOS DE CONTROL

8a. Mencione la localización de cada tipo de tejido primario en la piel.

8b. Describa las funciones de los tejidos nervioso, muscular y conjuntivo en la piel.

8c. Describa las funciones de la epidermis y explique por qué este tejido se llama "dinámico".

9. Distinga entre los compartimientos intracelular y extracelular, y explique su importancia.

RESUMEN de investigación clínica

Al final de cada capítulo subsiguiente hay un Resumen de investigación clínica que presenta soluciones al misterio médico presentado en la Investigación clínica al principio del capítulo. No se engañe a sí mismo, antes de leer el "Resumen" al final intente resolver el misterio con base en sus estudios y las pistas de investigación clínica.

¿Le gustaría resolver un misterio médico ahora? Pruebe la Investigación clínica adicional titulada *Control de la glucosa en sangre mediante retroalimentación negativa* basada en el material del capítulo 1, lo que se encuentra en el sitio **Connect** para este texto en **www.mhhe.comn/fox13**. Esto debe ser divertido y usted pronto se percatará de que mientras más maneje los conceptos fisiológicos cada vez los entenderá mejor. En los recuadros de Resumen al final de cada capítulo subsiguiente se presentan Investigaciones clínicas adicionales en el sitio web que se relacionan con esos capítulos.

connect
ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0 —simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN

1.1 Introducción a la fisiología 2

A. La fisiología es el estudio del funcionamiento de las células, tejidos y órganos.
  1. En el estudio de la fisiología se hace hincapié en secuencias de causa y efecto.
  2. El conocimiento de los mecanismos fisiológicos se deduce a partir de datos obtenidos experimentalmente.

B. La ciencia de la fisiología comparte el conocimiento con las ciencias relacionadas de fisiopatología y fisiología comparada.
  1. La fisiopatología estudia las funciones de sistemas corporales enfermos o lesionados y se basa en el conocimiento de cómo funcionan los sistemas normales, que es el enfoque de la fisiología.
  2. La fisiología comparada estudia la fisiología de animales y comparte información con la fisiología humana.

C. Toda la información que aparece en este libro se ha obtenido mediante aplicaciones del método científico. Este método tiene tres características esenciales:
  1. Se supone que el sujeto bajo estudio finalmente puede explicarse en términos entendibles.
  2. Las descripciones y explicaciones se basan en observaciones del mundo natural, y pueden cambiarse según lo justifiquen nuevas observaciones.
  3. La humildad es una característica importante del método científico; el científico debe estar dispuesto a cambiar sus teorías cuando el peso de la evidencia lo justifique.

1.2 Homeostasis y control por retroalimentación 4

A. Homeostasis se refiere a la constancia dinámica del ambiente interno.
  1. La homeostasis se mantiene mediante mecanismos que actúan por medio de asas de retroalimentación negativas.
    a. Un asa de retroalimentación negativa requiere: 1) un sensor que puede detectar un cambio en el ambiente interno y 2) un efector que puede ser activado por el sensor.
    b. En un asa de retroalimentación negativa, el efector actúa para causar cambios en el ambiente interno que compensan las desviaciones iniciales que detectó el sensor.
  2. Las asas de retroalimentación positiva sirven para amplificar cambios y pueden formar parte de la acción de un mecanismo de retroalimentación negativa general.
  3. Los sistemas nervioso y endocrino proporcionan regulación extrínseca de otros sistemas corporales, y actúan para mantener la homeostasis.
  4. La secreción de hormonas es estimulada por sustancias químicas específicas, e inhibida por mecanismos de retroalimentación negativa.

B. Los efectores actúan de manera antagonista para evitar desviaciones del punto de ajuste en cualquier dirección.

1.3 Tejidos primarios 10

A. El cuerpo está compuesto de cuatro tipos de tejidos primarios: muscular, nervioso, epitelial y conjuntivo.
  1. Hay tres tipos de tejido muscular: músculo esquelético, cardiaco y liso.
    a. Los músculos esquelético y cardiaco son estriados.
    b. El músculo liso se encuentra en las paredes de los órganos internos.
  2. El tejido nervioso está compuesto de neuronas y células neurogliales.
    a. Las neuronas están especializadas para la generación y conducción de impulsos eléctricos.
    b. Las células neurogliales proporcionan a las neuronas apoyo anatómico y funcional.
  3. El tejido epitelial incluye membranas y glándulas.
    a. Las membranas epiteliales cubren y revisten las superficies corporales, y sus células están estrechamente unidas por complejos de unión.
    b. Las membranas epiteliales pueden ser simples o estratificadas y sus células pueden ser escamosas, cúbicas o cilíndricas.
    c. Las glándulas exocrinas —que secretan hacia conductos— y las glándulas endocrinas —que carecen de conductos y secretan hormonas hacia la sangre— se derivan de membranas epiteliales.
  4. El tejido conjuntivo se caracteriza por espacios intercelulares grandes que contienen material extracelular.
    a. El tejido conjuntivo propiamente dicho se clasifica en subtipos, entre ellos laxo, fibroso denso, adiposo y otros.
    b. El cartílago, el hueso y la sangre se clasifican como tejidos conjuntivos debido a que sus células están muy espaciadas y tienen abundante material extracelular entre ellas.

1.4 Órganos y sistemas 19

A. Los órganos son unidades de estructura y de función, compuestos de al menos dos de los tipos de tejidos primarios, y por lo general de los cuatro.
  1. La piel es un buen ejemplo de un órgano.
    a. La epidermis es un epitelio queratinizado, escamoso, estratificado, que protege a las estructuras subyacentes y produce vitamina D.
    b. La dermis es un ejemplo de tejido conjuntivo laxo.
    c. Los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y las glándulas sebáceas son glándulas exocrinas ubicadas dentro de la dermis.
    d. Las fibras nerviosas sensitivas y motoras entran a los espacios dentro de la dermis para inervar órganos sensoriales y músculos lisos.
    e. Los músculos erectores del pelo unidos a los folículos pilosos están compuestos de músculo liso.
  2. Los órganos localizados en diferentes regiones del cuerpo y que desempeñan funciones relacionadas se agrupan en sistemas. Éstos incluyen, entre otros, los sistemas circulatorio, digestivo y endocrino.
  3. Muchos órganos contienen células madre adultas, que tienen la capacidad para diferenciarse hacia varios tipos de células relacionados.
    a. Debido a su flexibilidad limitada, las células madre adultas se describen como multipotentes, más que como totipotentes o pluripotentes.
    b. Por ejemplo, la región del bulbo de un folículo piloso contiene células madre que pueden convertirse en queratinocitos, células epiteliales y melanocitos; la pérdida de las células madre de los melanocitos causa encanecimiento del pelo.

B. Los líquidos del cuerpo se dividen en dos compartimientos principales.
  1. El compartimiento intracelular se refiere al líquido dentro de las células.
  2. El compartimiento extracelular se refiere al líquido fuera de las células; el líquido extracelular se subdivide en plasma (la porción líquida de la sangre) y líquido tisular (intersticial).

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. Las glándulas se derivan del
   a. tejido nervioso. c. tejido muscular.
   b. tejido conjuntivo. d. tejido epitelial.
2. Las células unidas estrechamente entre sí son características del
   a. tejido nervioso. c. tejido muscular.
   b. tejido conjuntivo. d. tejido epitelial.
3. Las células están separadas por grandes espacios extracelulares en el:
   a. tejido nervioso. c. tejido muscular.
   b. tejido conjuntivo. d. tejido epitelial.
4. Los vasos sanguíneos y los nervios por lo general están localizados dentro del
   a. tejido nervioso. c. tejido muscular.
   b. tejido conjuntivo. d. tejido epitelial.
5. Casi todos los órganos están compuestos de:
   a. tejido epitelial. c. tejido conjuntivo.
   b. tejido muscular. d. todos los anteriores.
6. El sudor se secreta por las glándulas exocrinas; esto significa que
   a. se produce por células endocrinas.
   b. es una hormona.
   c. se secreta hacia un conducto.
   d. se produce fuera del cuerpo.
7. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de la homeostasis es *verdadera?*
   a. El ambiente interno se mantiene absolutamente constante.
   b. Los mecanismos de retroalimentación negativa actúan para corregir desviaciones desde un rango normal dentro del ambiente interno.
   c. La homeostasis se mantiene al activar y desactivar efectores.
   d. Todas las anteriores.
8. En un asa de retroalimentación negativa, el órgano efector produce cambios que:
   a. Van en la misma dirección que el cambio producido por el estímulo inicial.
   b. Van en dirección opuesta al cambio producido por el estímulo inicial.
   c. No se relacionan con el estímulo inicial.
9. Una hormona llamada hormona paratiroidea actúa para ayudar a aumentar la concentración de calcio en la sangre. De acuerdo con los principios de retroalimentación negativa, un estímulo eficaz para la secreción de hormona paratiroidea sería:
   a. una disminución del calcio en la sangre.
   b. un aumento del calcio en la sangre.
10. ¿Cuál de éstos consta de disposiciones paralelas densas de fibras de colágeno?
    a. Tejido del músculo esquelético. c. Tendones.
    b. Tejido nervioso. d. Dermis de la piel.
11. La respiración aumenta la concentración de oxígeno, disminuye la del dióxido de carbono, y aumenta el pH, en la sangre. De acuerdo con los principios de retroalimentación negativa, los sensores que regulan la respiración deben mostrar respuesta a:
    a. un aumento del oxígeno en la sangre.
    b. un aumento del pH sanguíneo.
    c. un aumento de la concentración de dióxido de carbono en la sangre.
    d. todas las anteriores.
12. Las células madre adultas, como las que se encuentran en la médula ósea, el cerebro o los folículos pilosos, pueden describirse mejor como _____, mientras que las células madre embrionarias se describen como _____ _____.
    a. totipotentes; pluripotentes
    b. pluripotentes; multipotentes
    c. multipotentes; pluripotentes
    d. totipotentes; multipotentes

Pruebe su entendimiento

13. Describa la estructura de las diversas membranas epiteliales y cómo se relacionan sus estructuras con sus funciones.
14. Compare el hueso, la sangre y la dermis de la piel en términos de sus similitudes. ¿Cuáles son las principales diferencias estructurales entre estos tejidos?
15. Describa la función de los procesos de retroalimentación negativa antagonistas en el mantenimiento de la homeostasis.
16. Usando la insulina como un ejemplo, explique cómo se controla la secreción de una hormona por los efectos de las acciones de esa hormona.
17. Describa los pasos en el desarrollo de fármacos y evalúe la función de la investigación en animales en este proceso.
18. ¿Por qué se considera a Claude Bernard el padre de la fisiología moderna? ¿Por qué el concepto que introdujo es tan importante en fisiología y medicina?

Pruebe su habilidad analítica

19. ¿Qué cree que ocurriría si la mayor parte de sus mecanismos reguladores fisiológicos operaran por retroalimentación positiva más que por retroalimentación negativa? ¿La vida habría incluso sido posible?
20. Examine la figura 1-5 y determine cuándo empezaron a actuar las respuestas fisiológicas compensadoras y cuántos minutos se requirieron para restituir el punto de ajuste inicial de la concentración de glucosa en la sangre. Comente la importancia de las mediciones cuantitativas en fisiología.
21. ¿Por qué las interacciones entre los compartimientos de líquidos corporales son esenciales para el sostenimiento de la vida?
22. Imagine que una persona ha sufrido un colapso como consecuencia de una disminución rápida de la presión arterial. ¿Qué esperaría encontrar respecto a la frecuencia y la fuerza del pulso de esta persona? Explique de qué modo esto ilustra el principio de la regulación por retroalimentación negativa.
23. Dé ejemplos de células madre adultas y explique sus capacidades y limitaciones. ¿Por qué las células madre adultas se necesitan en el cuerpo?

Pruebe su habilidad cuantitativa

Suponga que la temperatura corporal varía entre 36.6 y 37.7°C durante algunas horas (figura 1-4).

24. Calcule el punto de ajuste como el valor promedio.
25. Calcule el rango de valores (desde el más bajo hasta el más alto).
26. Calcule la sensibilidad del asa de retroalimentación negativa; ésta es la desviación desde el punto de ajuste hasta el valor más bajo (o más alto).

CAPÍTULO

2

Composición química del cuerpo

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

2.1 Átomos, iones y enlaces químicos 25
Átomos 25
Enlaces químicos, moléculas y compuestos iónicos 26
Ácidos, bases y la escala de pH 29
Moléculas orgánicas 30

2.2 Carbohidratos y lípidos 33
Carbohidratos 33
Lípidos 36

2.3 Proteínas 41
Estructura de las proteínas 41
Funciones de las proteínas 44

2.4 Ácidos nucleicos 44
Ácido desoxirribonucleico 44
Ácido ribonucleico 46

Resumen 47

Actividades de revisión 48



Investigación clínica

George llega a la conclusión de que es inmoral comer plantas o animales, de modo que resuelve comer sólo alimentos artificiales que obtiene en su laboratorio de química: aminoácidos D y azúcares L. Después de varios días, se siente muy débil y busca atención médica.

Algunos de los nuevos términos y conceptos que encontrará son:

- Estereoisómeros (aminoácidos y azúcares D y L).
- Cuerpos cetónicos y cetonuria.

2.1 ÁTOMOS, IONES Y ENLACES QUÍMICOS

El estudio de la fisiología requiere cierta familiaridad con los conceptos y la terminología básicos de la química. Un conocimiento de la estructura atómica y molecular, la naturaleza de los enlaces químicos, y la naturaleza del pH y conceptos relacionados, proporciona el fundamento para gran parte de la fisiología humana.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. Describir la estructura de un átomo y un ion, así como la naturaleza de los enlaces covalentes, iónicos y de hidrógeno.
2. Explicar el significado de los términos "polar" y "no polar"; "hidrofílico" e "hidrofóbico".
3. Definir ácido y base, y explicar la escala de pH.
4. Identificar las características de moléculas orgánicas.

Las estructuras y los procesos fisiológicos del cuerpo se basan, en gran parte, en las propiedades e interacciones de átomos, iones y moléculas. El agua es el principal constituyente del cuerpo y explica de 60 a 70% del peso total de un adulto promedio. De esta cantidad, dos terceras partes se encuentran dentro de las células del cuerpo, o en el *compartimiento intracelular*; el resto está contenido en el *compartimiento extracelular*, un término que se refiere a la sangre y los líquidos tisulares. Disueltas en esta agua hay muchas moléculas orgánicas (moléculas que contienen carbono, como carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos), así como moléculas inorgánicas y iones (átomos con una carga neta). Antes de describir la estructura y función de las moléculas orgánicas dentro del cuerpo, sería útil considerar algunos conceptos, términos y símbolos químicos básicos.

Átomos

Los **átomos** son las unidades de menor tamaño de los elementos químicos. Son demasiado pequeños como para observarlos de manera individual, incluso con el microscopio electrónico más potente; sin embargo, mediante los esfuerzos de generaciones de científicos, ahora se entiende bien la estructura atómica. En el centro de un átomo está su **núcleo**, el cual contiene dos tipos de partículas: **protones** —que tienen carga positiva— y **neutrones** —que no poseen carga (son neutros)—. La masa de un protón es igual a la de un neutrón, en tanto que la suma de los protones y neutrones en un átomo es el **número de masa** del átomo. Por ejemplo, un átomo de carbono, que contiene seis protones y seis neutrones, tiene una masa atómica de 12 (cuadro 2-1). Note que la masa de electrones no se considera cuando se calcula la masa atómica porque es insignificante en comparación con la masa de protones y neutrones.

El número de protones en un átomo se da como su **número atómico**, por ejemplo, el carbono tiene seis protones y, así, tiene un número atómico de 6. Fuera del núcleo que tiene carga positiva están las partículas subatómicas con carga negativa llamadas **electrones**. Dado que el número de electrones en un átomo es igual al número de protones, los átomos tienen una carga neta de cero.

Aunque a menudo es sencillo pensar en los electrones como partículas que orbitan el núcleo como los planetas orbitan alrededor del Sol, en realidad ya no se considera que este modelo simplificado de la estructura atómica sea preciso. Un electrón dado puede ocupar cualquier posición en un cierto volumen de espacio llamado el *orbital* del electrón. Los orbitales forman una "capa", o nivel de energía, más allá del cual el electrón por lo general no pasa.

Potencialmente hay varias de esas capas alrededor de un núcleo y cada capa sucesiva está más lejos del mismo. La primera, la más cercana al núcleo, sólo puede contener dos electrones. Si un átomo tiene más de dos electrones (como lo hacen

Cuadro 2-1 | Átomos presentes en moléculas orgánicas

Átomo	Símbolo	Número atómico	Masa atómica	Electrones en la capa 1	Electrones en la capa 2	Electrones en la capa 3	Número de enlaces químicos
Hidrógeno	H	1	1	1	0	0	1
Carbono	C	6	12	2	4	0	4
Nitrógeno	N	7	14	2	5	0	3
Oxígeno	O	8	16	2	6	0	2
Azufre	S	16	32	2	8	6	2

todos los átomos excepto el hidrógeno y el helio), los demás deben ocupar capas que están más distantes del núcleo. La segunda capa puede contener un máximo de ocho electrones y las capas más altas llegan a contener aún más electrones que poseen más energía cuanto más lejos estén del núcleo. Sin embargo, casi todos los elementos de importancia biológica (con excepción del hidrógeno) requieren ocho electrones para completar la capa más externa. Las capas se llenan desde la más interna hacia afuera. El carbono, con seis electrones, tiene dos en su primera capa y cuatro en la segunda (figura 2-1).

Siempre son los electrones de la capa más externa, si ésta se halla completa, los que participan en reacciones químicas y forman enlaces químicos. Estos electrones más externos son conocidos como los **electrones de valencia** del átomo.

Isótopos

Un átomo particular con un determinado número de protones en su núcleo puede existir en varias formas que difieren entre sí en su número de neutrones. Así, el número atómico de estas formas es el mismo, pero su masa atómica es diferente. Estas formas diferentes reciben el nombre de **isótopos**. El término **elemento químico** incluye todas las formas isotópicas de un átomo dado. El elemento hidrógeno, por ejemplo, tiene tres isótopos. El más común de ellos tiene un núcleo que consta de sólo un protón. Otro isótopo del hidrógeno (llamado *deuterio*) tiene un protón y un neutrón en el núcleo, mientras que el tercer isótopo (*tritio*) tiene un protón y dos neutrones. El tritio es un isótopo radiactivo de uso frecuente en la investigación fisiológica y en muchos procedimientos de laboratorio clínico.

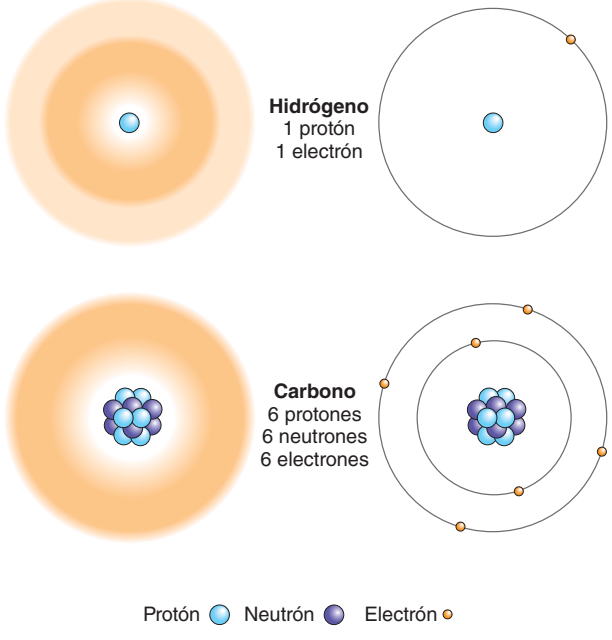


Figura 2-1 **Diagramas de los átomos de hidrógeno y carbono.** A la izquierda, las capas de electrones están representadas por esferas sombreadas que indican las probables posiciones de los electrones. A la derecha, las capas están representadas mediante círculos concéntricos. APR

Enlaces químicos, moléculas y compuestos iónicos

Las moléculas se forman mediante la interacción de los electrones de valencia entre dos o más átomos. Estas interacciones, como la compartición de electrones, producen **enlaces químicos** (figura 2-2). El número de enlaces que cada átomo tiene está determinado por el número de electrones necesarios para completar la capa más externa. Por ejemplo, el hidrógeno debe obtener sólo un electrón más —y, así, sólo puede formar un enlace químico— para completar la primera capa de dos electrones. En contraste, el carbono debe obtener cuatro electrones más —y, así, puede formar cuatro enlaces químicos— para completar la segunda capa de ocho electrones (figura 2-3, *izquierda*).

Enlaces covalentes

Los **enlaces covalentes** se forman cuando los átomos comparten sus electrones de valencia. Los enlaces covalentes que se forman entre átomos idénticos, como en el gas oxígeno (O_2) y el gas hidrógeno (H_2), son los más fuertes porque sus electrones están igualmente compartidos. Dado que los electrones están distribuidos por igual entre los dos átomos, se dice que estas moléculas son **no polares**, y los enlaces entre ellas son covalentes no polares. Tales enlaces también tienen importancia en los organismos vivos. La naturaleza singular de los átomos de carbono y las moléculas orgánicas que se forman por medio de enlaces covalentes entre átomos de carbono proporciona el fundamento químico de la vida.

Cuando se forman enlaces covalentes entre dos átomos distintos, los electrones pueden ser atraídos más hacia un átomo que hacia el otro. El extremo de la molécula hacia la cual se atraen los electrones es negativo desde el punto de vista eléctrico en comparación con el otro extremo. Esa molécula se dice que es **polar** (tiene un "polo" positivo y uno negativo). Los átomos de oxígeno, hidrógeno y fósforo tienen una tendencia particularmente fuerte para atraer electrones hacia sí mismos

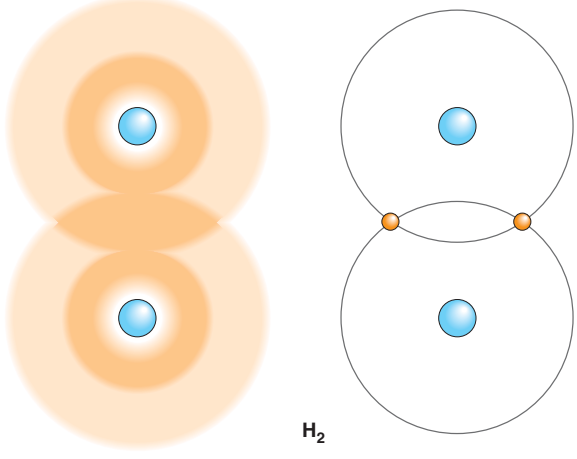


Figura 2-2 **Una molécula de hidrógeno que muestra los enlaces covalentes entre los átomos de hidrógeno.** Estos enlaces se forman mediante la igual compartición de electrones. APR

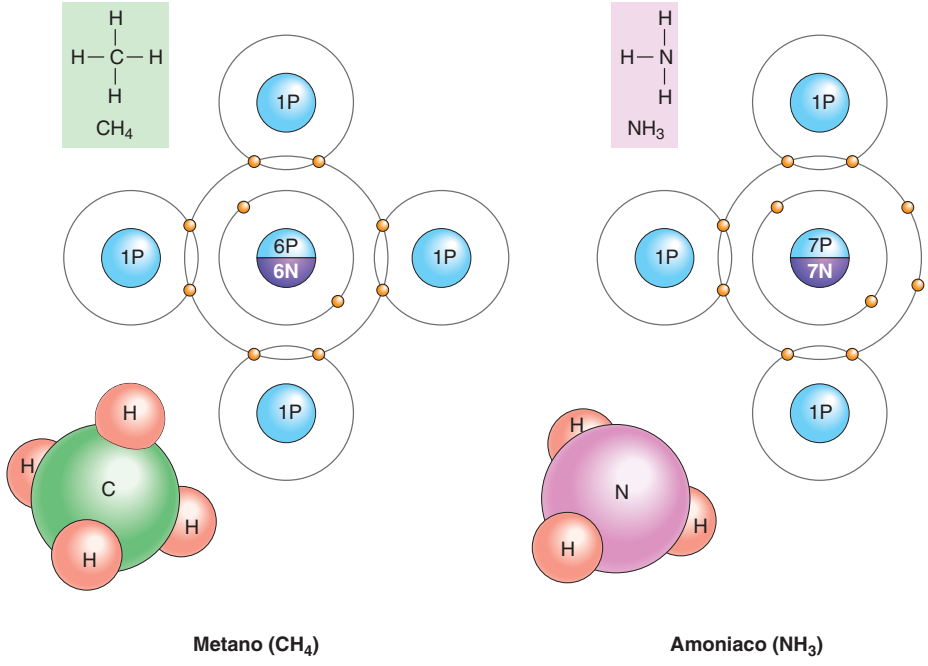


Figura 2-3 **Las moléculas metano y amoniaco representadas de tres maneras.** Note que un enlace entre dos átomos consta de un par de electrones compartidos (los electrones de la capa externa de cada átomo). AP|R

cuando están unidos con otros átomos; así, tienden a formar moléculas polares.

El agua es la molécula más abundante en el cuerpo y actúa como el solvente para los líquidos corporales. El agua es un buen solvente porque es polar; el átomo de oxígeno atrae electrones desde los dos hidrógenos hacia su lado de la molécula de agua, de modo que el lado del oxígeno tiene carga más negativa que el lado del hidrógeno de la molécula (figura 2-4). La importancia de la naturaleza polar del agua en su función como solvente se comenta en la sección que sigue.

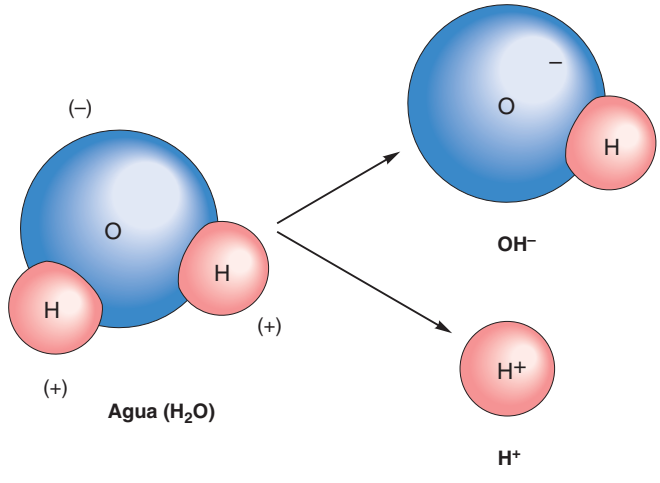


Figura 2-4 **Modelo de una molécula de agua que muestra su naturaleza polar.** Note que el lado del oxígeno de la molécula es negativo, mientras que el lado del hidrógeno es positivo. Los enlaces covalentes polares son más débiles que los enlaces covalentes no polares. Como resultado, algunas moléculas de agua se ionizan para formar un ion hidróxido (OH^-) y un ion hidrógeno (H^+). AP|R

Enlaces iónicos

Los **enlaces iónicos** se forman cuando uno o más electrones de valencia de un átomo se transfieren por completo hacia un segundo átomo. Así, los electrones no se comparten. El primer átomo pierde electrones, de modo que su número se hace menor que su número de protones; queda con carga positiva. Los átomos o moléculas que tienen cargas positiva o negativa reciben el nombre de **iones**. Los iones con carga positiva se denominan *cationes* porque se mueven hacia el polo negativo, o cátodo, en un campo eléctrico. El segundo átomo ahora tiene más electrones que protones, y se convierte en un ion con carga negativa, o *anión* (llamado así porque se mueve hacia el polo positivo, o ánodo, en un campo eléctrico). A continuación el catión y el anión se atraen entre sí para formar un **compuesto iónico**.

La sal de mesa común, el cloruro de sodio (NaCl), es un ejemplo de un compuesto iónico. El sodio, con un total de 11 electrones, tiene dos en su primera capa, ocho en la segunda y sólo uno en la tercera. En contraste, al cloro le falta un electrón para completar su capa externa de ocho electrones. El electrón solitario en la capa externa del sodio es atraído hacia la capa externa del cloro. Esto crea un ion cloruro (representado como Cl^-) y un ion sodio (Na^+). Aunque la sal de mesa se muestra como NaCl, en realidad está compuesta de Na^+Cl^- (figura 2-5).

Los compuestos iónicos son mantenidos juntos mediante la atracción de cargas opuestas y estos compuestos se disocian (se separan) fácilmente cuando están disueltos en agua. Por ejemplo, la disociación del NaCl da Na^+ y Cl^-. Cada uno de estos iones atrae moléculas de agua polares; los extremos negativos

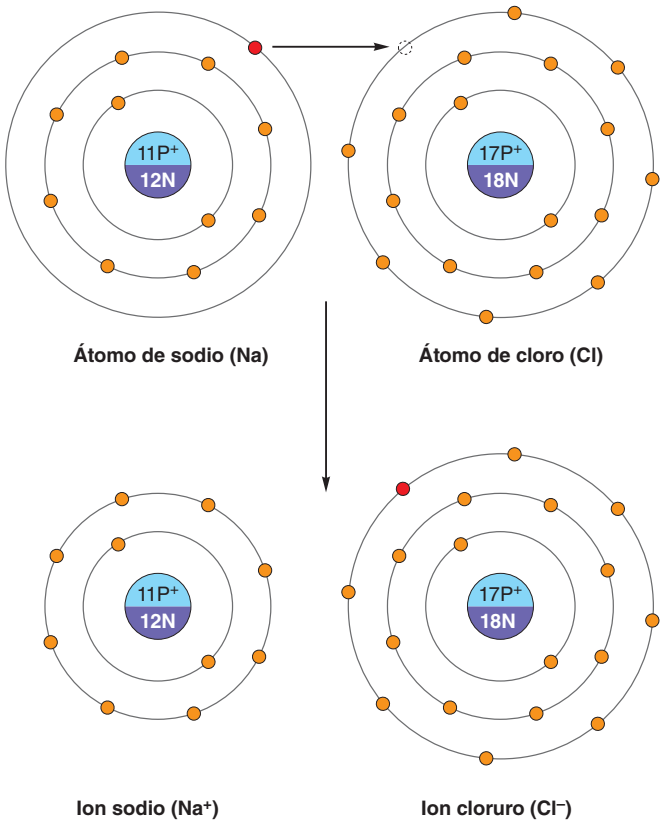


Figura 2-5 **Reacción de sodio con cloro para producir iones sodio y cloruro.** Los iones sodio positivo y cloruro negativo se atraen entre sí, lo que produce el compuesto iónico cloruro de sodio (NaCl). AP|R

de las moléculas de agua son atraídos hacia el Na^+, y los positivos, hacia el Cl^- (figura 2-6). Las moléculas de agua que rodean a estos iones, a su vez, atraen otras moléculas de agua para formar *esferas de hidratación* alrededor de cada ion.

Es la formación de esferas de hidratación lo que hace que un ion o una molécula sean solubles en agua. La glucosa, los aminoácidos y muchas otras moléculas orgánicas son hidrosolubles porque pueden formarse esferas de hidratación alrededor de átomos de oxígeno, nitrógeno y fósforo, que están unidos por enlaces covalentes a otros átomos en la molécula; se dice que esas moléculas son **hidrofílicas**. En contraste, las moléculas compuestas principalmente de enlaces covalentes no polares, como las cadenas de hidrocarburo de las moléculas de grasa, tienen pocos cambios y, por lo tanto, no pueden formar esferas de hidratación. Son insolubles en agua y parecen ser repelidas por moléculas de agua (debido a que dichas moléculas se enlazan de preferencia entre sí; figura 2-7). Por esta razón, se dice que las moléculas no polares son **hidrofóbicas** ("que temen al agua").

Enlaces de hidrógeno

Cuando un átomo de hidrógeno forma un enlace covalente polar con un átomo de oxígeno o nitrógeno, el hidrógeno adquiere una ligera carga positiva a medida que el electrón es atraído hacia el otro átomo. Así, este otro átomo se describe como *electronegativo*. Dado que el hidrógeno tiene una carga ligeramente positiva, tendrá una atracción débil por un segundo átomo electronegativo (oxígeno o nitrógeno) que puede estar ubicado cerca; esa atracción débil se llama un **enlace de hidrógeno**. Los enlaces de hidrógeno por lo general se muestran con líneas discontinuas o punteadas (figura 2-7) para dis-

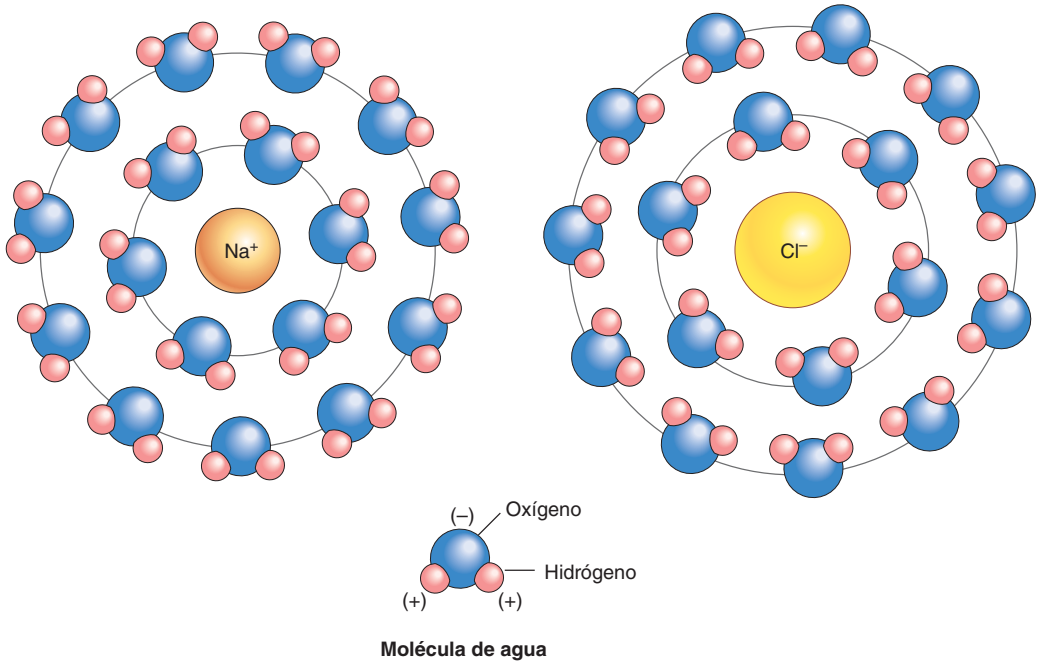


Figura 2-6 **Cómo se disuelve el NaCl en el agua.** Los extremos de oxígeno que contienen una carga negativa de las moléculas de agua son atraídos hacia un Na^+ que tiene carga positiva, mientras que los extremos de hidrógeno con carga positiva de las moléculas de agua son atraídos hacia el Cl^- que tiene carga negativa. Otras moléculas de agua son atraídas hacia esta primera capa concéntrica de agua, lo que forma esferas de hidratación alrededor de iones sodio y cloruro. AP|R

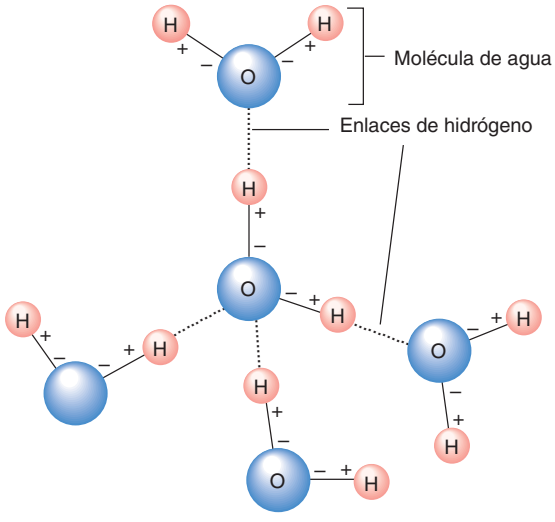


Figura 2-7 **Enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua.** Los átomos de oxígeno de moléculas de agua están débilmente unidos entre sí mediante la atracción del oxígeno con carga negativa por el hidrógeno con carga positiva. Estos enlaces débiles se llaman enlaces de hidrógeno. AP|R

tinguirlos de los enlaces covalentes fuertes, que se muestran con líneas continuas.

Aunque cada enlace de hidrógeno es relativamente débil, la suma de sus fuerzas de atracción son en gran parte la causa del plegado y doblado de moléculas orgánicas largas, como las proteínas, y de que las dos cadenas de la molécula de DNA permanezcan juntas (sección 2.4). Los enlaces de hidrógeno también pueden formarse entre moléculas de agua adyacentes (figura 2-7). El enlace de hidrógeno entre moléculas de agua es el origen de muchas de las propiedades del agua importantes desde el punto de vista biológico, entre ellas su *tensión superficial* y su capacidad para ser atraída como una columna a través de conductos estrechos en un proceso llamado *acción capilar.*

Ácidos, bases y la escala de pH

Los enlaces en las moléculas de agua que unen átomos de hidrógeno y oxígeno son, como se comentó, enlaces covalentes polares. Aunque estos enlaces son fuertes, una pequeña proporción de ellos se rompe a medida que el electrón del átomo de hidrógeno se transfiere por completo al oxígeno. Cuando esto ocurre, la molécula de agua se ioniza para formar un *ion hidróxido* (OH^-) y un *ion hidrógeno* (H^+), que simplemente es un protón libre (figura 2-4). Sin embargo, un protón liberado de esta manera no permanece libre por mucho tiempo, porque es atraído hacia los electrones de los átomos de oxígeno en moléculas de agua. Esto forma un *ion hidronio*, que se muestra mediante la fórmula H_3O^+. Sin embargo, en aras de la claridad, en la exposición que sigue el H^+ se usará para representar el ion resultante de la ionización del agua.

La ionización de moléculas de agua produce iguales cantidades de OH^- y H^+. Sólo una pequeña proporción de dichas moléculas se ioniza, de modo que las concentraciones de H^+ y OH^- son, cada una, igual a sólo 10^{-7} molar (el término *molar* es una unidad de concentración [capítulo 6]; para el hidrógeno, 1 molar es igual a 1 g/L). Una solución con ion hidrógeno 10^{-7} molar, que se produce por la ionización de moléculas de agua en la cual las concentraciones de H^+ y OH^- son iguales, se dice que es **neutra**.

Una solución que tiene una concentración de H^+ más alta que la del agua se llama *ácida*; una con una concentración de H^+ más baja se llama *básica* o *alcalina*. Un **ácido** se define como una molécula que puede liberar protones (H^+) hacia una solución; es un "donador de protón". Una **base** puede ser una molécula como el amoniaco (NH_3), capaz de combinarse con H^+ (para formar NH_4^+, ion amonio). Con mayor frecuencia, es una molécula como NaOH que puede ionizarse para producir un ion con carga negativa (hidróxido, OH^-) que, a su vez, puede combinarse con H^+ (para formar H_2O, agua). De este modo, una base elimina H^+ de la solución; es un "aceptor de protón", lo que reduce la concentración de H^+ de la solución. El cuadro 2-2 muestra ejemplos de ácidos y bases comunes.

Cuadro 2-2 | Ácidos y bases comunes

Ácido	Símbolo	Base	Símbolo
Clorhídrico	HCl	Hidróxido de sodio	NaOH
Fosfórico	H_3PO_4	Hidróxido de potasio	KOH
Nítrico	HNO_3	Hidróxido de calcio	$Ca(OH)_2$
Sulfúrico	H_2SO_4	Hidróxido de amonio	NH_4OH
Carbónico	H_2CO_3		

pH

La concentración de H^+ de una solución por lo general se indica en unidades de pH en una escala que va de 0 a 14. El valor de pH es igual al logaritmo de 1 sobre la concentración de H^+:

$$\text{pH} = \log \frac{1}{[H^+]}$$

donde $[H^+]$ = concentración de H^+ molar. Esto también puede expresarse como pH = –log $[H^+]$.

El agua pura tiene una concentración de H^+ de 10^{-7} molar a 25°C y así, tiene un pH de 7 (neutro). Debido a la relación logarítmica, una solución con 10 veces la concentración de ion hidrógeno (10^{-6} M) tiene un pH de 6, mientras que una con una décima parte de la concentración de H^+ (10^{-8} M) tiene un pH de 8. El valor de pH es más fácil de escribir que la concentración de H^+ molar, pero lo cierto es que es desorientador porque guarda *relación inversa* con la concentración de H^+, es decir, una solución con una concentración más alta de H^+ tiene un valor de pH más bajo, y una con una concentración más baja de H^+ tiene un valor de pH más alto. Un ácido fuerte con una concentración alta de H^+ de 10^{-2} molar, por ejemplo, tiene un pH de 2, mientras que una solución con sólo 10^{-10} molar de H^+ tiene un pH de 10. Por ende, las **soluciones ácidas** tienen un pH menor de 7 (el

Cuadro 2-3 | Escala de pH

	Concentración de H^+ (molar)*	pH	Concentración de OH^- (molar)*
Ácidos	1.0	0	10^{-14}
	0.1	1	10^{-13}
	0.01	2	10^{-12}
	0.001	3	10^{-11}
	0.0001	4	10^{-10}
	10^{-5}	5	10^{-9}
	10^{-6}	6	10^{-8}
Neutral	10^{-7}	7	10^{-7}
Bases	10^{-8}	8	10^{-6}
	10^{-9}	9	10^{-5}
	10^{-10}	10	0.0001
	10^{-11}	11	0.001
	10^{-12}	12	0.01
	10^{-13}	13	0.1
	10^{-14}	14	1.0

*La concentración molar es el número de moléculas-gramo de un soluto disuelto en 1 L. Una molécula-gramo es el peso atómico o molecular del soluto en gramos. Dado que el hidrógeno tiene un peso atómico de 1, un hidrógeno molar es 1 g de hidrógeno por litro de solución.

del agua pura), mientras que las **soluciones básicas (alcalinas)** tienen un pH entre 7 y 14 (cuadro 2-3).

Amortiguadores (buffers)

Un **amortiguador** es un sistema de moléculas y iones que actúa para evitar cambios de la concentración de H^+, sirve para estabilizar el pH de una solución; por ejemplo, en el plasma sanguíneo, el pH se estabiliza mediante la reacción reversible que sigue, la cual comprende el ion bicarbonato (HCO_3^-) y ácido carbónico (H_2CO_3):

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

La doble flecha indica que la reacción podría ir a la derecha o a la izquierda; la dirección real depende de la concentración de moléculas y iones en cada lado. Si un ácido (como el ácido láctico) debe liberar H^+ hacia la solución, por ejemplo, la concentración aumentada de H^+ debe impulsar el equilibrio hacia la derecha, y se promovería la reacción que sigue:

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

Note que en esta reacción, el H^+ se elimina de la solución. Así, se evita que aumente la concentración de H^+ (y que el pH disminuya) mediante la acción del amortiguador bicarbonato.

pH en sangre

Las células del cuerpo producen ácido láctico y otros ácidos orgánicos, y los secretan hacia la sangre. A pesar de la liberación de H^+ por estos ácidos, el pH en sangre arterial por lo general no disminuye, sino que permanece constante a pH de 7.40 ± 0.05. Esta constancia se logra, en parte, mediante la acción amortiguadora del bicarbonato que se mostró en la ecuación anterior. El bicarbonato sirve como el principal amortiguador de la sangre.

Ciertas condiciones podrían causar un cambio opuesto en el pH. Por ejemplo, el vómito excesivo que da por resultado pérdida de ácido gástrico podría hacer que la concentración de H^+ libre en la sangre disminuyera y que el pH en la sangre aumentara. En este caso, la reacción descrita podría revertirse:

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

La disociación del ácido carbónico da H^+ libre, lo que ayuda a prevenir un aumento del pH. Así, los iones de bicarbonato y el ácido carbónico actúan como un *par amortiguador* para prevenir disminuciones o aumentos del pH, respectivamente. Esta acción amortiguadora normalmente mantiene el pH sanguíneo dentro del rango estrecho de 7.35 a 7.45.

Si el pH de la sangre arterial disminuye por debajo de 7.35, el estado se llama *acidosis*. Un pH en la sangre de 7.20, por ejemplo, representa acidosis importante. Note que la sangre acidótica no necesita ser ácida (tener un pH menor de 7.00). Por el contrario, un aumento del pH en la sangre por arriba de 7. 45 se conoce como *alcalosis*. La acidosis y la alcalosis se previenen mediante la acción del par amortiguador bicarbonato/ácido carbónico, y por medio de las funciones de los pulmones y los riñones. La regulación del pH en la sangre se comenta con mayor detalle en los capítulos 16 y 17.

Moléculas orgánicas

Las **moléculas orgánicas** contienen los átomos de carbono e hidrógeno. Dado que el átomo de carbono tiene cuatro electrones en su capa externa, debe compartir otros cuatro electrones al enlazarse de manera covalente con otros átomos para llenar su capa externa con ocho electrones. Los singulares requerimientos de enlace del carbono le permiten unirse a otros átomos de carbono para formar cadenas y anillos, mientras que los átomos de carbono aún se enlazan con hidrógeno y otros átomos.

Casi todas las moléculas orgánicas en el cuerpo contienen cadenas y anillos de hidrocarburos, así como otros átomos unidos a carbono. Dos átomos de carbono adyacentes en una cadena o un anillo pueden compartir hasta 1 o 2 pares de electrones. Si los dos átomos de carbono comparten un par de electrones, se dice que tienen un *enlace covalente único*; esto deja a cada átomo de carbono libre para unirse con hasta otros tres átomos. Si los dos átomos de carbono comparten dos pares de electrones tienen un *enlace covalente doble* y cada átomo de

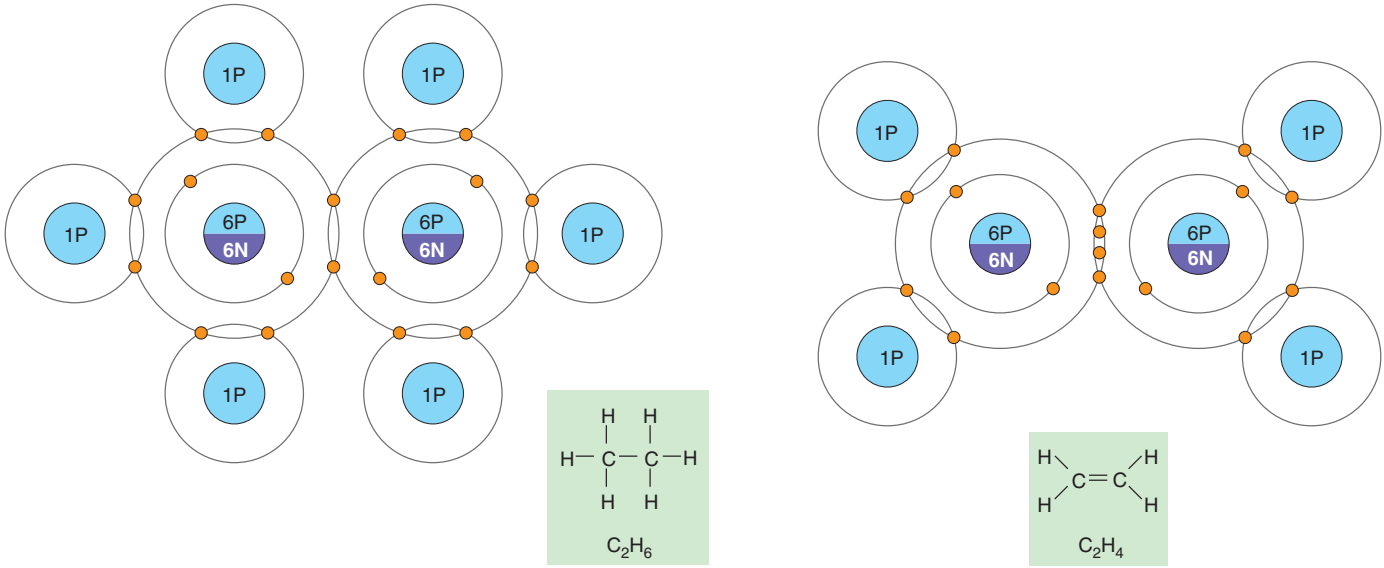


Figura 2-8 **Enlaces covalentes único y doble.** Dos átomos de carbono pueden estar unidos por un enlace covalente único (*izquierda*) o un doble enlace covalente (*derecha*). En ambos casos, cada átomo de carbono comparte cuatro pares de electrones (tiene cuatro enlaces) para completar los ocho electrones requeridos para llenar su capa externa. APR

carbono puede unirse con un máximo de sólo otros dos átomos (figura 2-8).

Los extremos de algunos hidrocarburos se unen entre sí para formar anillos. En las fórmulas estructurales abreviadas de estas moléculas no se muestran los átomos de carbono, pero se entiende que están ubicados en los ángulos del anillo. Algunas de estas moléculas cíclicas tienen un doble enlace entre dos átomos de carbono adyacentes. El benceno y las moléculas relacionadas se muestran como un anillo de seis lados con dobles enlaces alternantes; esos compuestos reciben el nombre de **aromáticos**. Debido a que todos los carbonos en un anillo aromático son equivalentes, pueden mostrarse dobles enlaces entre cualesquier dos carbonos adyacentes en el anillo (figura 2-9) o incluso como un círculo dentro de la estructura hexagonal de carbonos.

La cadena o anillo de hidrocarburos de muchas moléculas orgánicas proporciona una "columna vertebral" molecular relativamente inactiva a la cual se unen grupos de átomos más reactivos. Conocidos como *grupos funcionales* de la molécula, estos grupos reactivos por lo general contienen átomos de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre. Son en gran parte el origen de las propiedades químicas singulares de la molécula (figura 2-10).

Las clases de moléculas orgánicas pueden nombrarse de acuerdo con sus grupos funcionales; por ejemplo, las **cetonas** tienen un *grupo carbonilo* dentro de la cadena de carbono. Una molécula orgánica es un **alcohol** si tiene un *grupo hidroxilo* unido a una cadena de hidrocarburo. Todos los **ácidos orgánicos** (ácido acético, ácidos cítricos, ácido láctico, y otros) tienen un *grupo carboxilo* (figura 2-11).

Un grupo carboxilo puede abreviarse COOH; este grupo es un ácido porque dona su protón (H^+) a la solución. La ionización de la parte OH del COOH forma COO^- y H^+ (figura 2-12).

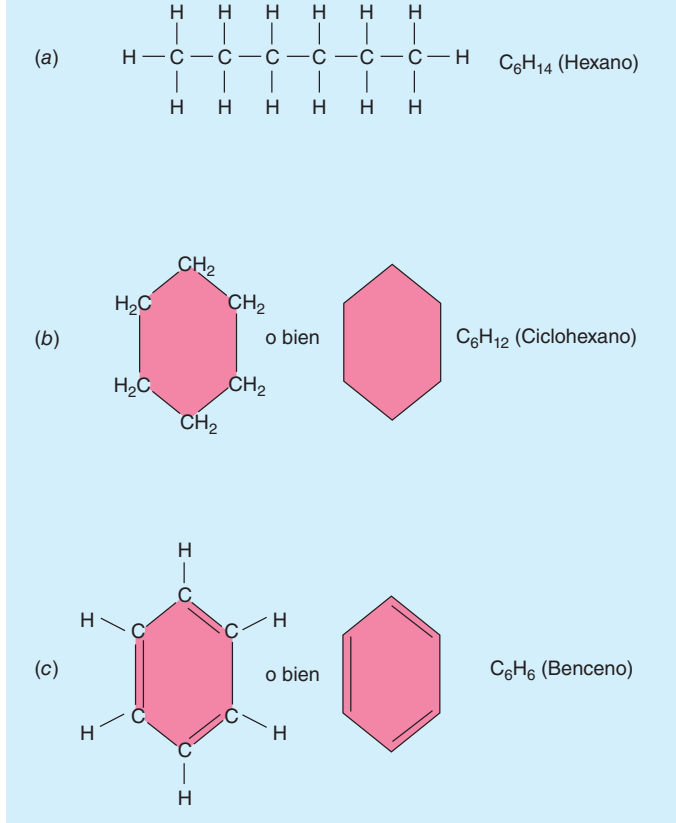


Figura 2-9 **Diferentes formas de moléculas de hidrocarburo.** Las moléculas de hidrocarburo pueden ser *a*) lineales o *b*) cíclicas, o tener *c*) anillos aromáticos. APR

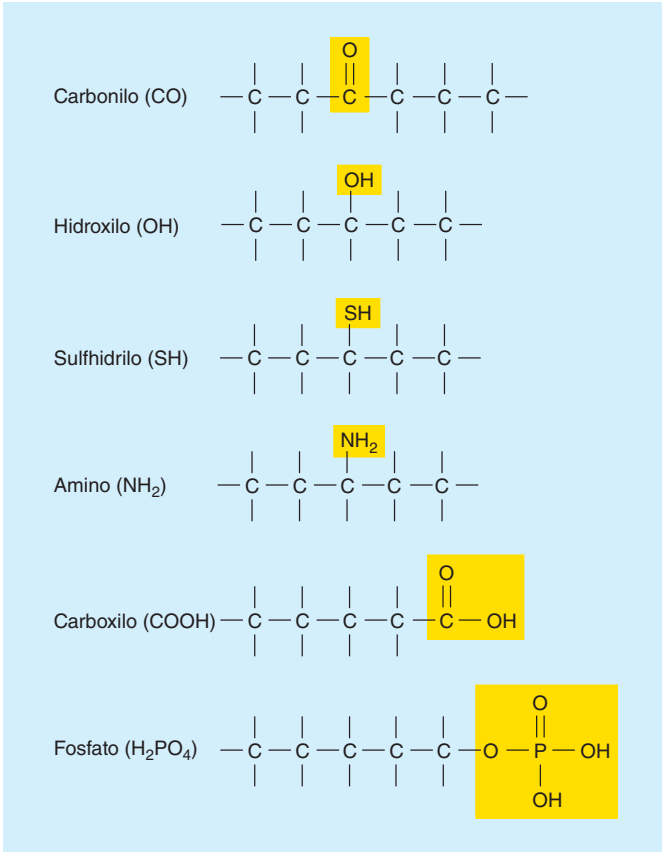


Figura 2-10 **Diversos grupos funcionales de moléculas orgánicas.** El símbolo general para cualquier grupo funcional es *R*. Los grupos funcionales específicos están indicados con los rectángulos en amarillo. AP|R

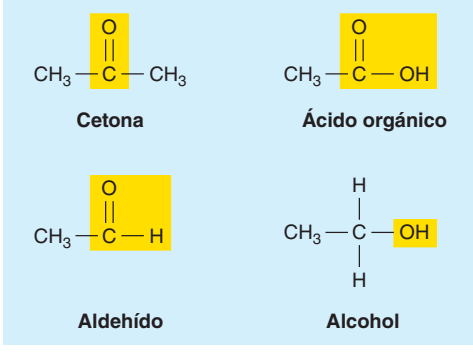


Figura 2-11 **Categorías de moléculas orgánicas con base en grupos funcionales.** Los ácidos, alcoholes y otros tipos de moléculas orgánicas se caracterizan por grupos funcionales específicos. AP|R

El ácido orgánico ionizado se designa con el sufijo *-ato*; por ejemplo, cuando el grupo carboxilo del ácido láctico se ioniza, la molécula se llama *lactato.* Dado que las formas tanto ionizada como no ionizada de la molécula existen juntas en una solución (la proporción de cada una depende del pH de la solución), es factible referirse correctamente a la molécula como ácido láctico o lactato.

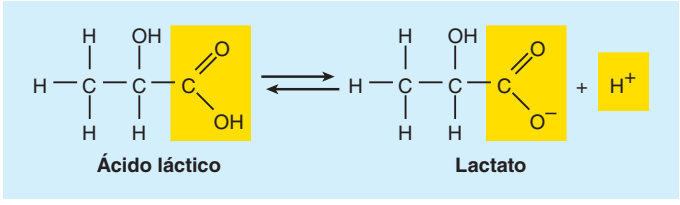


Figura 2-12 **Grupo carboxilo de un ácido orgánico.** Este grupo puede ionizarse para dar un protón libre, que es un ion hidrógeno (H^+). Este proceso se muestra para el ácido láctico; la doble flecha indica que la reacción es reversible. AP|R

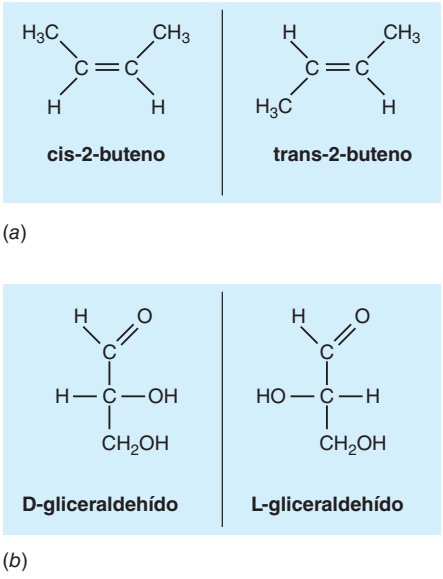


Figura 2-13 **Estereoisómeros.** *a*) Los estereoisómeros incluyen moléculas como el buteno, que pueden tener sus grupos metilo (CH_3) en el mismo lado (*cis*) o en el lado opuesto (*trans*) de la molécula. *b*) Otros estereoisómeros son enantiómeros (isómeros ópticos), que son imágenes en espejo uno de otro. Al usar la molécula gliceraldehído como referencia, éstos pueden designarse isómeros *D* o *L*. AP|R

Estereoisómeros

Los **estereoisómeros** son moléculas que tienen los mismos átomos en la misma secuencia, pero difieren una de la otra en la manera en que los átomos están dispuestos de manera tridimensional en el espacio. Los estereoisómeros incluyen 1) los que se designan *cis* (de la palabra latina para "en este lado") y *trans* (que significa "a través"), donde dos grupos funcionales están situados sea en el mismo lado (*cis*) o uno frente al otro (*trans*) en la molécula (figura 2-13*a*), y 2) *enantiómeros* (también llamados isómeros ópticos) que son imágenes en espejo uno de otro (figura 2-13*b*). Los enantiómeros son como un guante izquierdo y derecho; si las palmas de ambos miran en la misma dirección, no pueden superponerse uno a otro. Por convención, un enantiómero a menudo se designa el isómero *D* (que significa *dextro,* o diestro) y el otro se designa el isómero *L* (de *levo,* o zurdo).

Tales diferencias sutiles en la estructura son muy importantes desde el punto de vista biológico. Aseguran que las enzimas —que interactúan con esas moléculas de una manera estereoespecífica en reacciones químicas— no pueden combinarse con el estereoisómero "erróneo". Las enzimas de todas las células (de humanos y otras) sólo pueden combinarse con aminoácidos L y azúcares D, por ejemplo. Ninguna enzima puede usar los estereoisómeros opuestos (aminoácidos D y azúcares L) en el metabolismo.

APLICACIÓN CLÍNICA

Con mucha frecuencia sobrevinieron defectos congénitos graves cuando las embarazadas usaron el sedante **talidomida** a principios del decenio de 1960 para aliviar las náuseas del embarazo. El fármaco contiene una mezcla de formas tanto dextro (D) como levo (L); esta trágica circunstancia recalca la importancia clínica de los estereoisómeros. Desde entonces se ha aprendido que el estereoisómero L es un potente tranquilizante, pero la versión dextro causa alteración del desarrollo fetal y los defectos congénitos resultantes. Despierta interés que la talidomida se usa ahora en el tratamiento de personas con SIDA, lepra y caquexia (enfermedad y desnutrición prolongadas).

PISTAS de investigación clínica

George sólo comió aminoácidos D y azúcares L que obtuvo en el laboratorio de química.

- ¿Cuáles son éstos, y de qué modo se relacionan con los aminoácidos y azúcares que normalmente se encuentran en los alimentos?
- ¿Cuál sería su estado nutricional como resultado de esta dieta?

PUNTOS DE CONTROL

1. Liste los componentes de un átomo y explique de qué modo están organizados. Explique por qué diferentes átomos son capaces de formar números característicos de enlaces químicos.
2. Describa la naturaleza de los enlaces covalentes no polares y polares, enlaces iónicos y enlaces de hidrógeno. ¿Por qué los iones y las moléculas polares son solubles en agua?

3a. Defina los términos estado ácido, estado básico, ácido y base. Asimismo, defina el pH y describa las relaciones entre el pH y la concentración de H^+ de una solución.

3b. Usando ecuaciones químicas, explique de qué modo el ion bicarbonato y el ácido carbónico funcionan como un par amortiguador.

4. Explique cómo los átomos de carbono pueden unirse entre sí y con átomos de hidrógeno, oxígeno y nitrógeno.

2.2 CARBOHIDRATOS Y LÍPIDOS

Los carbohidratos son una clase de moléculas orgánicas que incluye monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Todas estas moléculas se basan en una proporción característica de átomos de carbono, hidrógeno y oxígeno. Los lípidos constituyen una categoría de moléculas orgánicas diversas que comparten la propiedad física de ser no polares y, así, insolubles en agua.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

5. Identificar los diferentes tipos de carbohidratos y lípidos y dar ejemplos de cada tipo.
6. Explicar cómo las reacciones de síntesis por deshidratación, y de hidrólisis, ocurren en carbohidratos y triglicéridos.
7. Describir la naturaleza de los fosfolípidos y las prostaglandinas.

Los carbohidratos y lípidos son similares en muchos aspectos. Ambos grupos de moléculas consisten principalmente en átomos de carbono, hidrógeno y oxígeno, y los dos funcionan como fuentes importantes de energía en el cuerpo (dan cuenta de la mayor parte de las calorías que se consumen en los alimentos). Sin embargo, los carbohidratos y lípidos difieren en algunos aspectos importantes de su estructura química y propiedades físicas; tales diferencias afectan de manera importante las funciones de estas moléculas en el cuerpo.

Carbohidratos

Los **carbohidratos** son moléculas orgánicas que contienen carbono, hidrógeno y oxígeno en la proporción descrita por su nombre: *carbo* (carbono) e *hidrato* (agua, H_2O). Así, la fórmula general para una molécula de carbohidrato es $C_nH_{2n}O_n$; la molécula contiene dos veces más átomos de hidrógeno que átomos de carbono o de oxígeno (el número de cada uno está indicado por la letra en subíndice *n*).

Monosacáridos, disacáridos y polisacáridos

Los carbohidratos incluyen azúcares simples, o **monosacáridos**, y moléculas más largas que contienen varios monosacáridos unidos entre sí. El sufijo *-osa* denota una molécula de azúcar; por ejemplo, el término *hexosa* se refiere a un monosacárido de seis carbonos con la fórmula $C_6H_{12}O_6$. Esta fórmula es adecuada para algunos propósitos, pero no distingue entre azúcares hexosa relacionados, que son *isómeros estructurales* uno de otro. Por ejemplo, los isómeros estructurales glucosa, galactosa y fructosa son monosacáridos que tienen la misma proporción de átomos dispuestos de maneras un poco diferentes (figura 2-14).

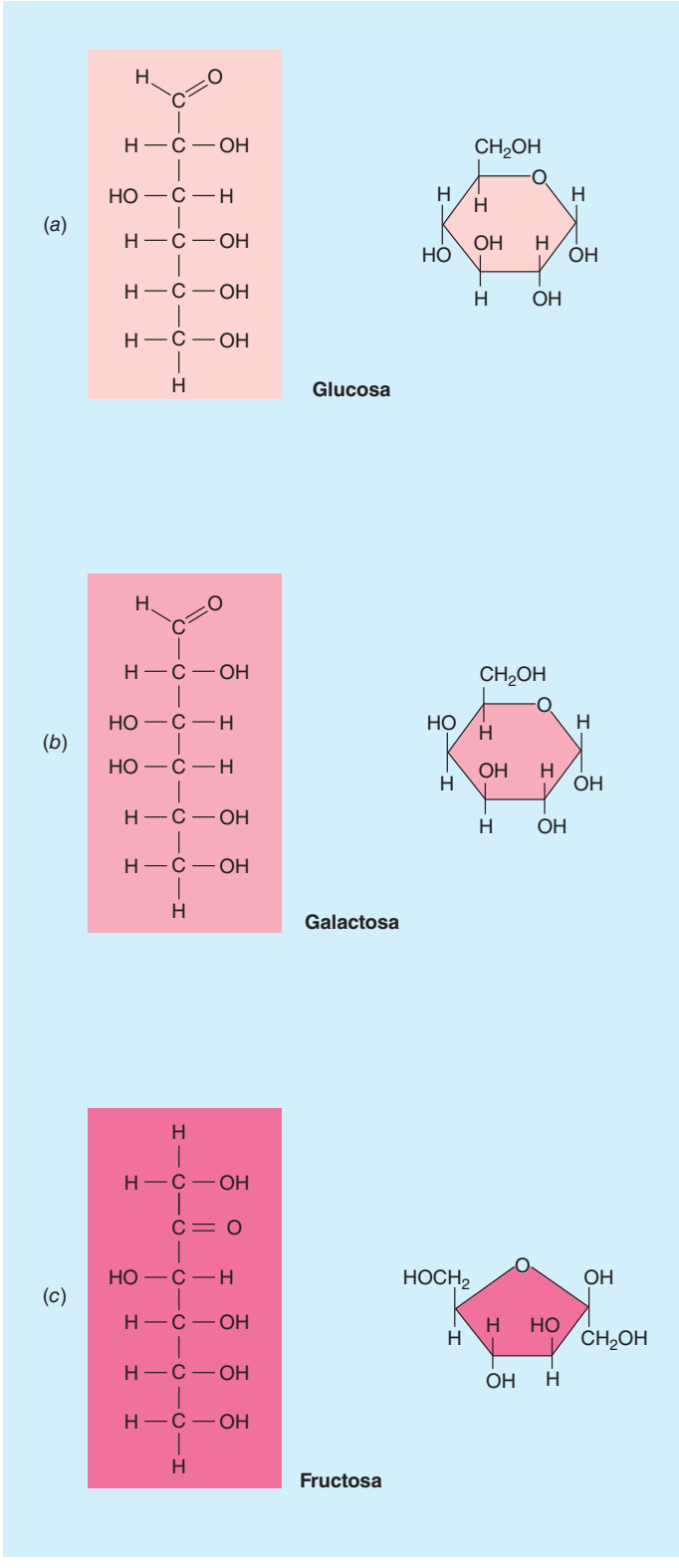


Figura 2-14 Fórmulas estructurales para tres azúcares hexosa. Son las siguientes: *a*) glucosa, *b*) galactosa y *c*) fructosa. Los tres tienen las mismas proporciones de átomos: $C_6H_{12}O_6$. Las representaciones a la izquierda muestran con mayor claridad los átomos en cada molécula, mientras que las estructuras en anillo a la derecha reflejan con mayor exactitud la manera en que dichos átomos están dispuestos. APR

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

Dos monosacáridos se pueden unir de manera covalente para formar un **disacárido**, o azúcar doble. Los disacáridos comunes son el azúcar de mesa, o *sacarosa* (compuesto de glucosa y fructosa); el azúcar de la leche, o *lactosa* (compuesto de glucosa y galactosa), y el azúcar de malta, o *maltosa* (compuesto de dos moléculas de glucosa). Cuando muchos monosacáridos están unidos entre sí, la molécula resultante se llama **polisacárido**.

Los principales polisacáridos son cadenas de subunidades de glucosa que se repiten. El *almidón* es un producto vegetal formado por la unión de miles de subunidades de glucosa que forman cadenas largas, y el **glucógeno** (a veces llamado almidón animal) es similar, pero más ramificado (figura 2-15). Los animales tienen las enzimas para digerir los enlaces (químicamente llamados enlaces β-1,4 glucosídicos) entre subunidades de glucosa adyacentes de estos polisacáridos. La *celulosa* (producida por plantas) también es un polisacárido de glucosa, pero los enlaces que unen sus subunidades de glucosa están orientados de manera diferente (forman enlaces β-1,4 glucosídicos) a los que se encuentran en el almidón o el glucógeno. Debido a esto, las enzimas digestivas del humano no pueden hidrolizar la celulosa hacia sus subunidades de glucosa; sin embargo, los animales como las vacas, los caballos y las ovejas —que comen pasto— pueden digerir la celulosa porque en su tubo digestivo tienen bacterias simbióticas con las enzimas necesarias. La *quitina* (poli-*N*-acetilglucosamina) es un polisacárido similar a la celulosa (con enlaces β-1,4 glucosídicos) pero con grupos que contienen amina en las subunidades de glucosa. La quitina forma el exoesqueleto de artrópodos como insectos y crustáceos.

Muchas células almacenan carbohidratos para uso como una fuente de energía (capítulo 5). Sin embargo, si miles de moléculas de monosacárido separadas se almacenaran en una célula, su concentración alta atraería una cantidad excesiva de agua hacia esta última, lo cual la dañaría e incluso la mataría. El movimiento real de agua a través de membranas se llama ósmosis (capítulo 6). Las células que almacenan carbohidratos para producir energía minimizan este daño osmótico uniendo en lugar de eso las moléculas de glucosa para formar los polisacáridos almidón o glucógeno. Dado que hay menos de estas moléculas de mayor tamaño, se atrae menos agua hacia las células por ósmosis (capítulo 6).

Síntesis por deshidratación e hidrólisis

En la formación de disacáridos y polisacáridos, las subunidades separadas (monosacáridos) se enlazan de manera covalente por medio de un tipo de reacción llamada **síntesis por deshidratación** o **condensación**. En esta reacción, que requiere la participación de enzimas específicas (capítulo 4), un átomo de hidrógeno se elimina de un monosacárido y se elimina un grupo hidroxilo (OH) de otro. Puesto que se forma un enlace covalente entre los dos monosacáridos, se produce agua (H_2O). Las reacciones de síntesis por deshidratación se ilustran en la figura 2-16.

Cuando una persona come disacáridos o polisacáridos, o cuando las células tisulares van a usar el glucógeno almacenado en el hígado y los músculos, deben romperse los enlaces covalentes que unen monosacáridos para formar disacáridos y polisacáridos; tales reacciones de digestión ocurren por medio de **hidrólisis**. La hidrólisis (del griego *hydro*, "agua"; *lysis*, "rotu-

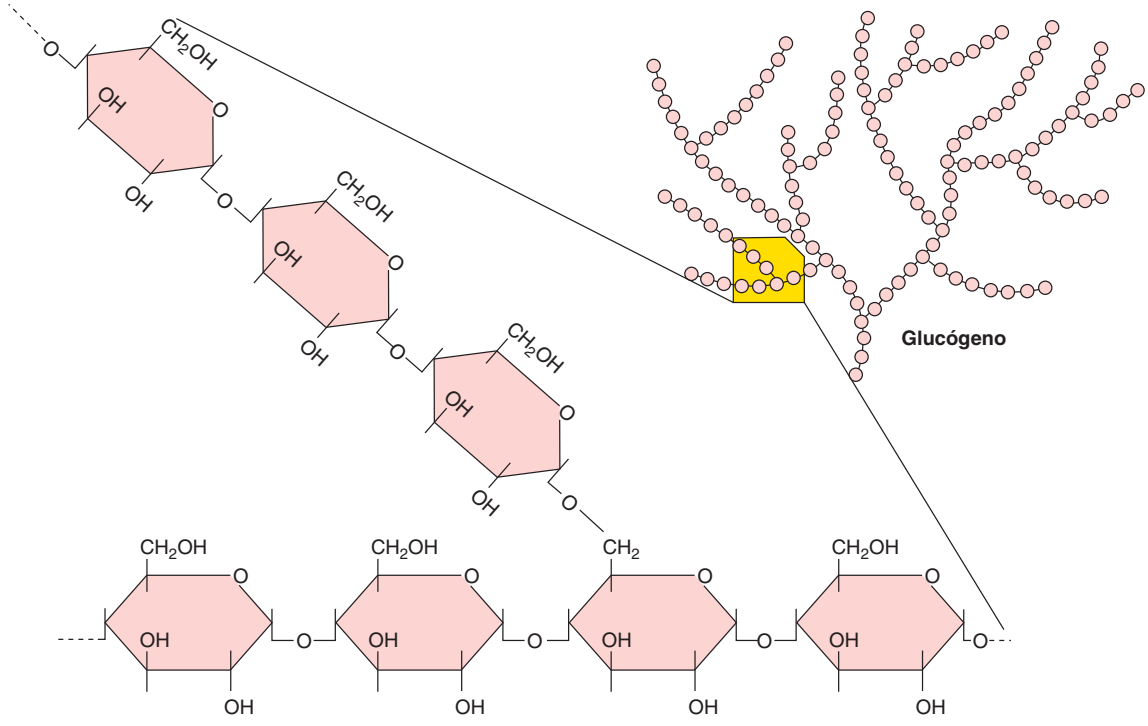


Figura 2-15 **Estructura del glucógeno.** El glucógeno es un polisacárido compuesto de subunidades de glucosa unidas entre sí para formar una molécula grande, muy ramificada. AP R

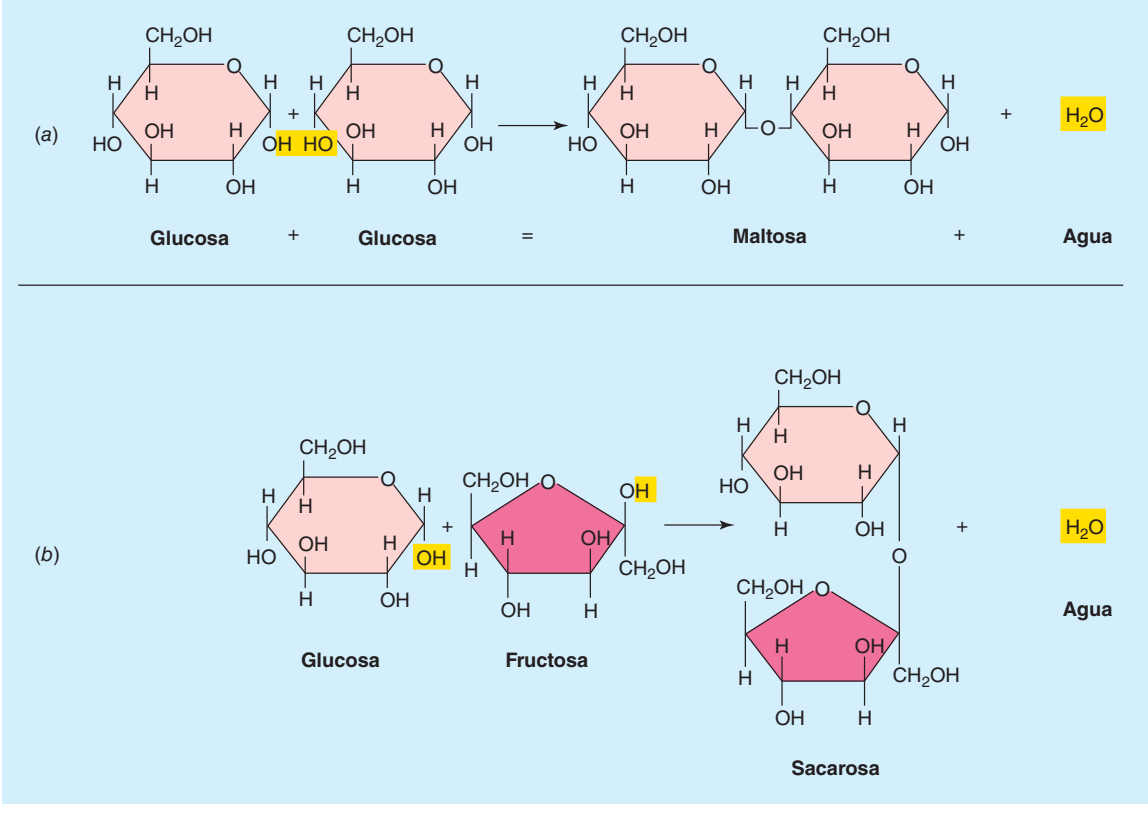


Figura 2-16 **Síntesis de disacáridos por deshidratación.** Los dos disacáridos formados aquí son maltosa y sacarosa (azúcar de mesa). Note que a medida que se forman los disacáridos se produce una molécula de agua.

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

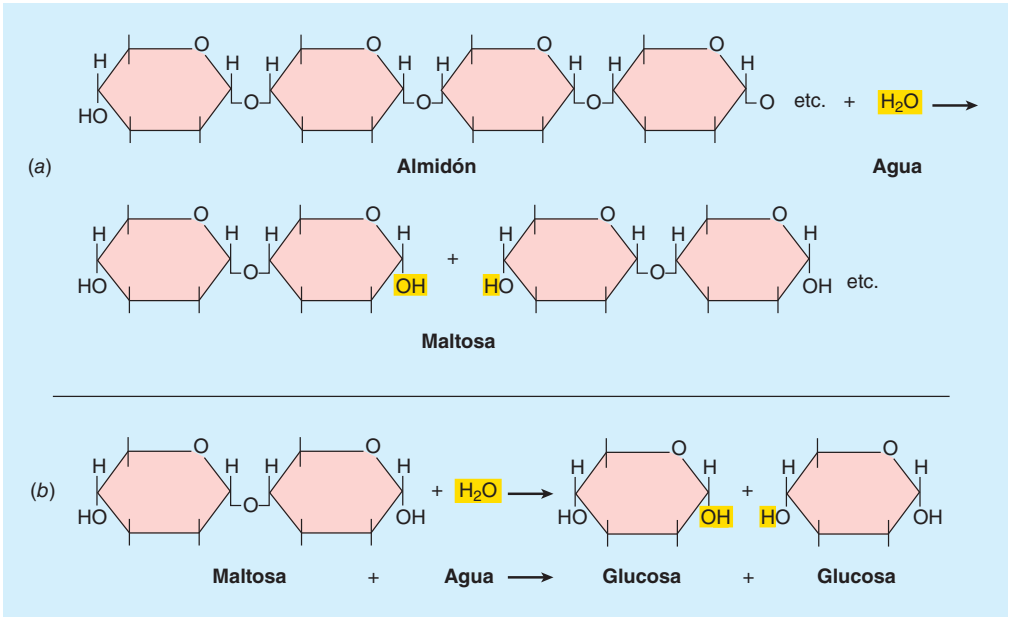


Figura 2-17 Hidrólisis del almidón. El polisacárido se hidroliza primero hacia *a*) disacáridos (maltosa) y después hacia *b*) monosacáridos (glucosa). Note que a medida que el enlace covalente en las subunidades se rompe, se divide una molécula de agua. De esta manera, el átomo de hidrógeno y el grupo hidroxilo provenientes del agua se agregan a los extremos de las subunidades liberadas.

ra") es el inverso de la síntesis por deshidratación. Cuando un enlace covalente que une dos monosacáridos se rompe, una molécula de agua proporciona los átomos necesarios para completar su estructura. La molécula de agua se divide, y el átomo de hidrógeno resultante se añade a una de las moléculas de glucosa libres a medida que el grupo hidroxilo se añade a la otra (figura 2-17).

Cuando alguien come papas, el almidón que contienen se hidroliza hacia moléculas de glucosa separadas dentro del intestino delgado; esa glucosa se absorbe hacia la sangre y se transporta hacia los tejidos. Algunas células tisulares pueden usar esta glucosa para producir energía; sin embargo, el hígado y los músculos pueden almacenar un exceso de glucosa en forma de glucógeno mediante reacciones de síntesis por deshidratación en estas células. Durante ayuno o ejercicio prolongado, el hígado puede añadir glucosa a la sangre por medio de hidrólisis de su glucógeno almacenado.

Las reacciones de síntesis por deshidratación no sólo forman carbohidratos de mayor tamaño a partir de monosacáridos; también forman lípidos a partir de sus subunidades (incluso grasa a partir de ácidos grasos y glicerol; figura 2-20), proteínas a partir de sus subunidades de aminoácido (figura 2-27) y cadenas de polinucleótido a partir de subunidades de nucleótido (figura 2-31). De modo similar, las reacciones de hidrólisis desintegran carbohidratos, lípidos, proteínas y cadenas de polinucleótido hacia sus subunidades. Para que ocurran todas estas reacciones se requiere la presencia de las enzimas apropiadas.

Lípidos

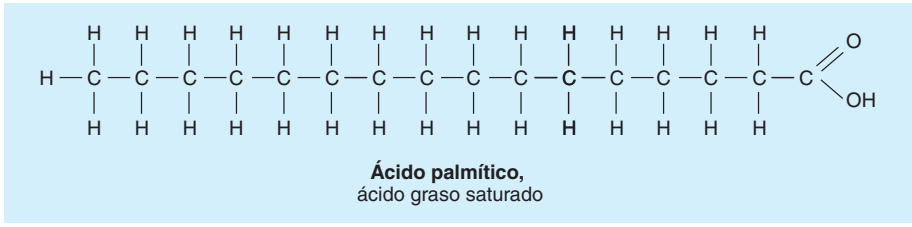
La categoría de moléculas conocida como **lípidos** incluye varios tipos de moléculas que difieren mucho en estructura química. Todas estas diversas moléculas están en la categoría de los lípidos en virtud de una propiedad física común —todas son *insolubles en solventes polares* como el agua—. Esto se debe a que los lípidos constan principalmente de cadenas y anillos de hidrocarburo, que son no polares y, por ende, hidrofóbicos. Aunque los lípidos son insolubles en agua, se pueden disolver en solventes no polares, como éter, benceno y compuestos relacionados.

Triglicérido (triacilglicerol)

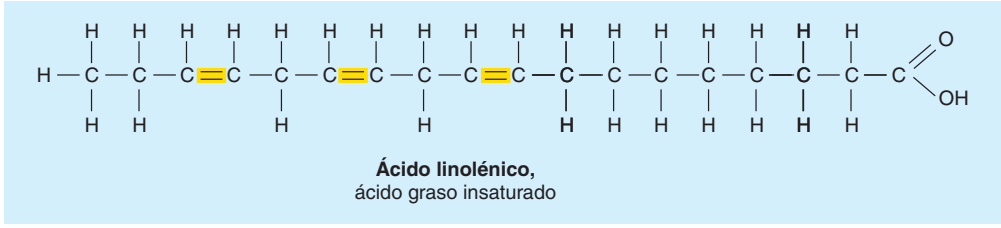
El **triglicérido** es la subcategoría de lípidos que incluye grasa y aceite; estas moléculas se forman por la condensación de una molécula de *glicerol* (un alcohol de tres carbonos) con tres moléculas de *ácidos grasos.* Debido a esta estructura, los químicos en la actualidad prefieren el nombre de **triacilglicerol**, aunque el nombre *triglicérido* aún se usa ampliamente.

Cada molécula de ácido graso consta de una cadena de hidrocarburo no polar con un grupo carboxilo (que se abrevia COOH) en un extremo. Si los átomos de carbono dentro de la cadena de hidrocarburo están unidos mediante enlaces covalentes únicos de modo que cada uno también puede unirse con dos átomos de hidrógeno, se dice que el ácido graso es *saturado.* Si hay varios enlaces covalentes dobles dentro de la cadena de hidrocarburo de modo que cada átomo de carbono sólo puede enlazarse con un átomo de hidrógeno, se dice que el ácido graso es *insaturado*. Los triglicéridos contienen combinaciones de diferentes ácidos grasos saturados e insaturados. Aquellos con ácidos grasos en su mayor parte saturados se llaman **grasas saturadas**; los que en su mayor parte tienen ácidos grasos insaturados se llaman **grasas insaturadas** (figura 2-18).

Dentro de las células adiposas del cuerpo, los triglicéridos se forman a medida que los extremos carbonilo de moléculas de ácido graso se condensan con los grupos hidroxilo de una molécula de glicerol (figura 2-20). Dado que los átomos de hidrógeno de los extremos carbonilo de ácidos grasos forman moléculas de agua durante la síntesis por deshidratación, los ácidos grasos que están combinados con glicerol ya no pueden liberar H^+, ni funcionar como ácidos; por esta razón, los triglicéridos se describen como *grasas neutras.*



(*a*)



(*b*)

Figura 2-18 Fórmulas estructurales para ácidos grasos. *a*) Fórmula para ácidos grasos saturados y *b*) fórmula para ácidos grasos insaturados. Los dobles enlaces, que son puntos de insaturación, están resaltados en color amarillo.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

El contenido de grasa saturada (expresado como un porcentaje de la grasa total) para algunos artículos alimenticios es como sigue: aceite de canola, o de colza (6%); aceite de oliva (14%); margarina (17%); grasa de pollo (31%); aceite de palma (51%); grasa de carne de res (52%); grasa de mantequilla (66%), y aceite de coco (77%). Los expertos en salud recomiendan para una persona que la ingestión de grasa total no exceda 30% de la ingestión de energía total por día, y que la grasa saturada contribuya con menos de 10% de la ingestión de energía diaria.

Las grasas de origen animal, que son sólidas a temperatura ambiente, están más saturadas que los aceites vegetales, porque la dureza de los triglicéridos está determinada en parte por el grado de saturación. Las *grasas trans*, que también son sólidas a temperatura ambiente, se producen de manera artificial al hidrogenar parcialmente aceites vegetales (así es como se fabrica la margarina). Esto da por resultado **ácidos grasos *trans***, en los cuales el átomo de hidrógeno único unido a cada átomo de carbono está ubicado en el lado opuesto del doble enlace entre carbonos y los átomos de carbono forman una cadena recta. En contraste, en casi todos los ácidos grasos insaturados naturales los átomos de hidrógeno están en el mismo lado que el doble enlace (lo que forma *ácidos grasos cis*), y sus átomos de carbono se flexionan en los dobles enlaces para producir un modelo en diente de sierra (figura 2-19). Las grasas *trans* se usan en casi todos los alimentos fritos y horneados preparados comercialmente. Se ha mostrado que la grasa saturada y los ácidos grasos *trans* aumentan el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL [del inglés, *low density lipoprotein*]) (el colesterol "malo"), disminuyen el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL [del inglés, *high density lipoprotein*]) (el colesterol "bueno") y, así, aumentan el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria. La *Food and Drug Administration* (FDA) ahora exige que todos los fabricantes listen las grasas *trans* en las etiquetas de los alimentos que producen.

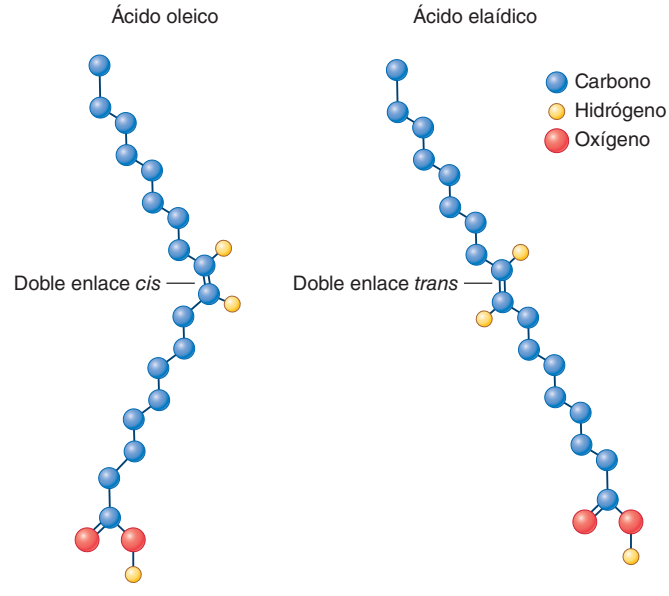


Figura 2-19 La estructura de ácidos grasos *cis* y *trans*. El ácido oleico es un ácido graso natural con un doble enlace. Note que ambos átomos de hidrógeno (en color amarillo) en los carbonos que comparten este doble enlace se encuentran en el mismo lado de la molécula; a esto se llama la configuración *cis*. La configuración *cis* hace que este ácido graso natural se flexione. El ácido graso a la derecha es del mismo tamaño y también tiene un doble enlace, pero sus hidrógenos aquí están en lados opuestos de la molécula, lo que se conoce como la configuración *trans*. Esto hace que el ácido graso permanezca recto, de manera más semejante a un ácido graso saturado. Observe que sólo se muestran estos hidrógenos y los que están en los grupos carboxilo (*abajo*). Los carbonos unidos por enlaces únicos también están enlazados, cada uno, a dos átomos de hidrógeno, pero estos hidrógenos no se ilustran.

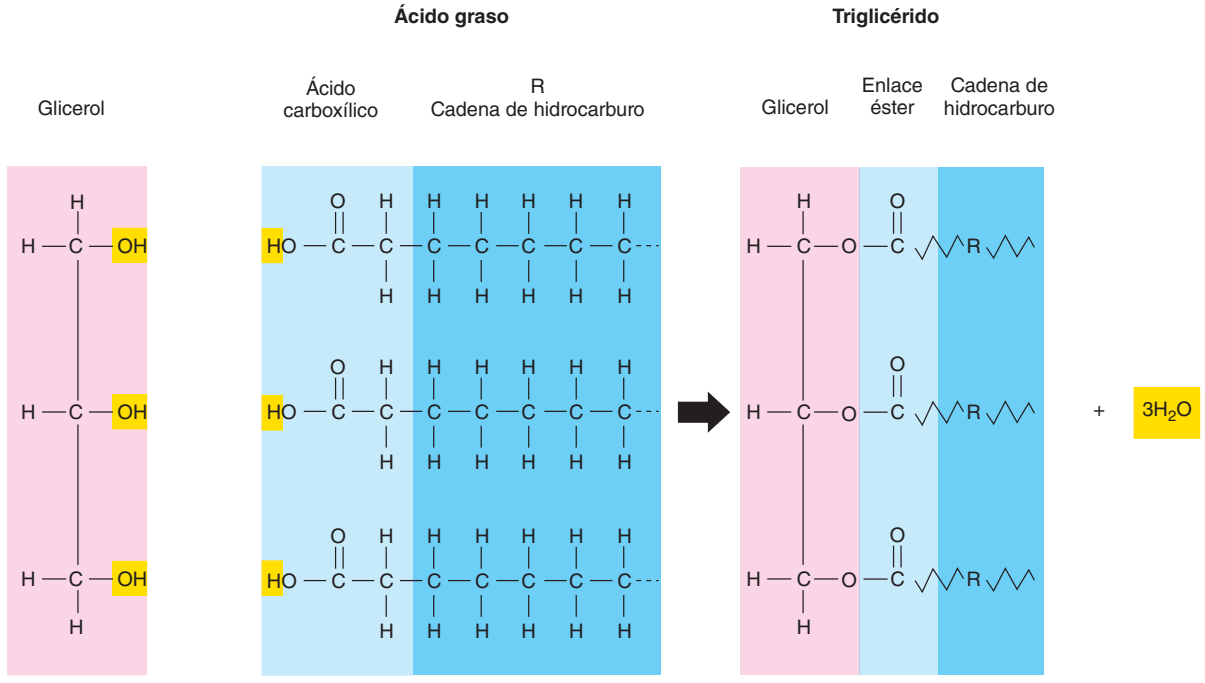


Figura 2-20 **Formación de una molécula de triglicérido (triacilglicerol) a partir de glicerol y tres ácidos grasos mediante reacciones de síntesis por deshidratación.** A medida que se forma un enlace éster entre cada ácido graso y el glicerol, se produce una molécula de agua. Las líneas en dientes de sierra representan cadenas de hidrocarburo, por lo general de 16 a 22 carbonos de largo, que se simbolizan mediante una *R*.

Cuerpos cetónicos

La hidrólisis de triglicéridos dentro de tejido adiposo libera *ácidos grasos libres* hacia la sangre. Muchos órganos pueden usar estos últimos como una fuente inmediata de energía; el hígado también puede convertirlos en derivados llamados **cuerpos cetónicos** (figura 2-21); éstos incluyen moléculas ácidas de cuatro carbonos de largo (ácido acetoacético y ácido β-hidroxibutírico) y acetona (el solvente que se encuentra en los quitaesmaltes de uñas). Una desintegración rápida de grasa, como puede ocurrir durante dietas bajas en carbohidratos estrictas y en la diabetes mellitus no controlada, origina concentraciones altas de cuerpos cetónicos en la sangre; éste es un estado que se llama **cetosis**. Si hay suficientes cantidades de cuerpos cetónicos en la sangre como para disminuir el pH sanguíneo, el estado se llama **cetoacidosis**. La cetoacidosis grave, que puede ocurrir en la diabetes mellitus, puede llevar a coma y muerte.

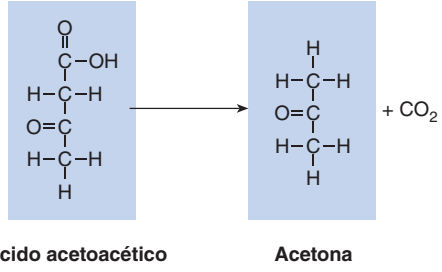


Figura 2-21 **Cuerpos cetónicos.** El ácido acetoacético, un cuerpo cetónico ácido, puede descarboxilarse (perder dióxido de carbono) de manera espontánea para formar acetona. La acetona es un cuerpo cetónico volátil que escapa en el aire exhalado, lo que confiere un olor "a frutas" al aliento de personas con cetosis (cuerpos cetónicos en la sangre altos).

Fosfolípidos

El grupo de lípidos conocido como **fosfolípidos** incluye varias categorías de lípidos, todos los cuales contienen un grupo fosfato. El tipo más común de molécula de fosfolípido es uno en el cual la molécula de alcohol de tres carbonos, glicerol, está fijo a dos moléculas de ácido graso; el tercer átomo de carbono de la molécula de glicerol se encuentra unido a un grupo fosfato el cual, a su vez, está unido a otras moléculas. Si el grupo fosfato se encuentra unido a una molécula de colina que contiene nitrógeno, el fosfolípido así formado se conoce como **lecitina**

PISTAS de investigación clínica

Se analiza la orina de George en el laboratorio, donde descubren que tiene cetonuria (concentración alta de cuerpos cetónicos en la orina).

- ¿Qué son los cuerpos cetónicos, y cómo se originan?
- ¿Qué beneficio obtiene el cuerpo de George a partir de los cuerpos cetónicos?

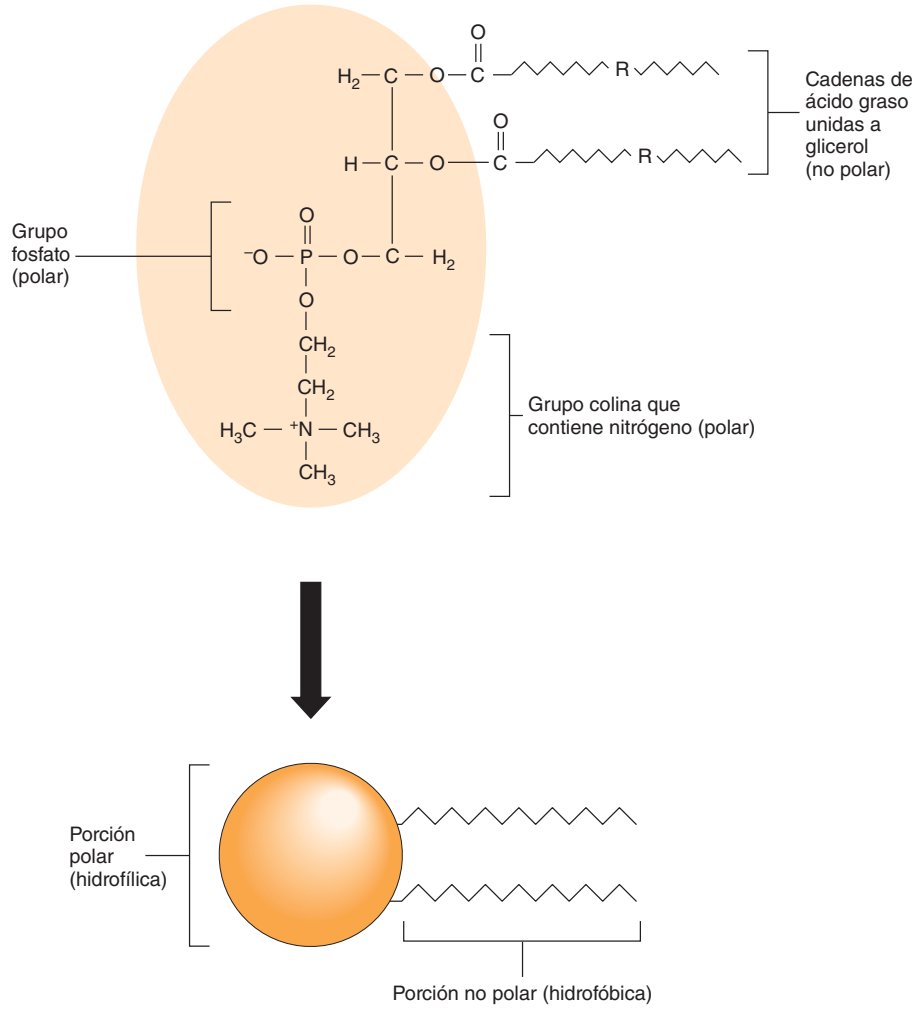


Figura 2-22 Estructura de la lecitina. La lecitina también se llama fosfatidilcolina, en la cual la colina es la porción de la molécula que contiene nitrógeno. (Despierta interés que la colina también forma parte de un importante neurotransmisor conocido como acetilcolina [capítulo 7].) La estructura detallada del fosfolípido (*arriba*) por lo general se muestra en forma simplificada (*abajo*), donde el círculo representa la porción polar, y las líneas en dientes de sierra la porción no polar de la molécula.

(o *fosfatidilcolina*). La figura 2-22 ilustra la estructura de un fosfolípido; las partes de la molécula capaces de ionizarse (y así, de quedar cargadas) se muestran como un círculo, mientras que las partes no polares de la molécula se representan mediante líneas en forma de dientes de sierra. Las moléculas que son en parte polares y en parte no polares, como los fosfolípidos y los ácidos biliares (que se derivan del colesterol), se describen como moléculas *anfipáticas*.

Los fosfolípidos son el principal componente de las membranas celulares; su naturaleza anfipática les permite formar una doble capa con sus porciones polares mirando hacia el agua en cada lado de la membrana (capítulo 3). Cuando los fosfolípidos se mezclan en agua, tienden a agruparse de modo que sus partes polares miran hacia las moléculas de agua circundantes (figura 2-23). Tales agregados de moléculas se llaman **micelas**. Los ácidos biliares (que no son fosfolípidos, sino moléculas anfipáticas derivadas del colesterol) forman micelas similares en el intestino delgado (capítulo 18, sección 18.5). La naturaleza anfipática de los fosfolípidos (en parte polares y en parte no polares) les permite alterar la interacción de moléculas de agua y así disminuir la tensión superficial del agua. Esta función de los fosfolípidos los hace **surfactantes** (agentes con actividad de superficie). El efecto surfactante de los fosfolípidos evita que los pulmones se colapsen debido a fuerzas de tensión superficial (capítulo 16, sección 16.2).

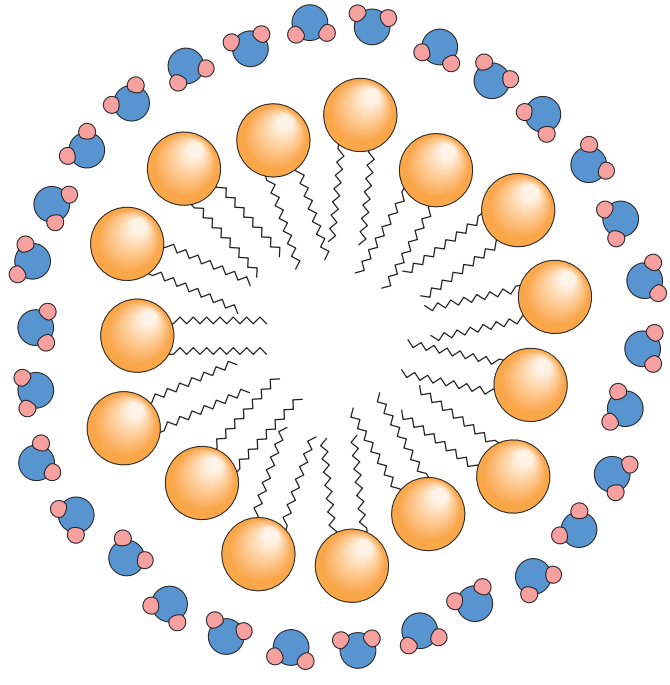
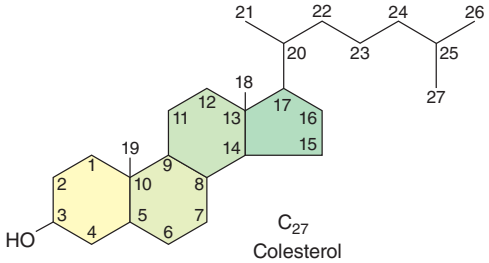


Figura 2-23 Formación de una estructura micela por fosfolípidos como lecitina. La capa externa hidrofílica de la micela mira hacia el ambiente acuoso. APR

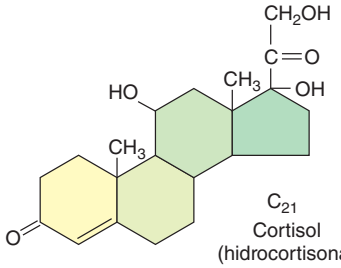
Esteroides

En términos de estructura, los **esteroides** difieren en forma considerable de los triglicéridos o fosfolípidos, pero aún se incluyen en la categoría de moléculas lípidas porque son no polares e insolubles en agua. Todas las moléculas esteroides tienen la misma estructura básica: 3 anillos de 6 carbonos unidos a un anillo de 5 carbonos (figura 2-24). Sin embargo, diferentes clases de esteroides tienen diferentes grupos funcionales fijos a esta estructura básica, y varían en el número y la posición de los dobles enlaces covalentes entre los átomos de carbono en los anillos.

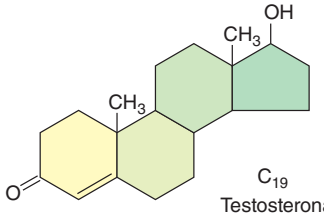
El *colesterol* es una molécula importante en el cuerpo porque funciona como el precursor (la molécula progenitora) de las hormonas esteroides que se producen en las gónadas y la corteza suprarrenal. Los testículos y los ovarios (llamados en conjunto *gónadas*) secretan **esteroides sexuales**, que incluyen estradiol y progesterona a partir de los ovarios, y testosterona a partir de los testículos. La corteza suprarrenal secreta los **corticosteroides** —entre ellos hidrocortisona y aldosterona— así como andrógenos débiles —entre ellos dehidroepiandrosterona, o DHEA—. El colesterol también es un importante componente de las membranas celulares, es la molécula precursora de sales biliares y vitamina D_3.



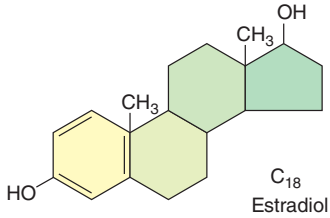
C_{27}
Colesterol



C_{21}
Cortisol
(hidrocortisona)



C_{19}
Testosterona

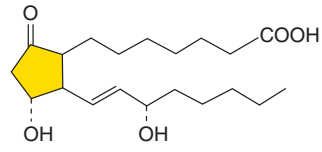


C_{18}
Estradiol

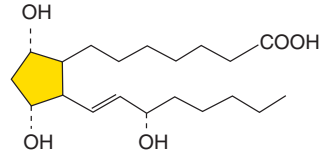
Figura 2-24 Colesterol y algunas de las hormonas esteroides derivadas del colesterol. Las hormonas esteroides son secretadas por las gónadas y la corteza suprarrenal. Los átomos de carbono en el colesterol están indicados por números.

Prostaglandinas

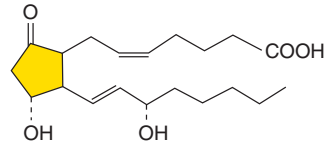
Las **prostaglandinas** son un tipo de ácido graso con un grupo hidrocarburo cíclico. Su nombre se deriva de su descubrimiento original en el semen como una secreción de la próstata; sin embargo, ahora se sabe que se producen en casi todos los órganos, donde desempeñan diversas funciones reguladoras. Las prostaglandinas están implicadas en la regulación del diámetro de los vasos sanguíneos, la ovulación, la contracción uterina durante el trabajo de parto, reacciones de inflamación, coagulación de la sangre y muchas otras funciones. La figura 2-25 muestra las fórmulas estructurales de diferentes tipos de prostaglandinas.



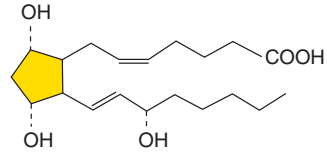
Prostaglandina E_1



Prostaglandina F_1



Prostaglandina E_2



Prostaglandina F_2

Figura 2-25 Fórmulas estructurales de diversas prostaglandinas. Las prostaglandinas son una familia de compuestos reguladores derivados de un lípido de membrana conocido como ácido araquidónico.

PUNTOS DE CONTROL

5a. Describa la característica estructural de todos los carbohidratos y distinga entre monosacáridos, disacáridos y polisacáridos.

5b. Describa las características de un lípido y las diferentes subcategorías de los lípidos.

6. Explique en términos de reacciones de síntesis por deshidratación y de hidrólisis, cómo los disacáridos y monosacáridos pueden interconvertirse, también considere cómo los triglicéridos se pueden formar y desintegrar.

7. Relacione las funciones de los fosfolípidos con su estructura y explique la importancia de las prostaglandinas.

2.3 PROTEÍNAS

Las proteínas son moléculas grandes compuestas de subunidades de aminoácidos. Hay alrededor de 20 tipos de aminoácidos que pueden usarse para construir una proteína dada, de modo que la variedad de estructuras de proteína es inmensa. Esta variedad permite que cada tipo de proteína desempeñe funciones muy específicas.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

8. Describir los aminoácidos y explicar cómo se forman y de qué manera se rompen los enlaces peptídicos entre ellos.

9. Describir los diferentes órdenes de la estructura de proteínas, las diferentes funciones de las proteínas y comprender cómo la estructura de proteína confiere especificidad de función.

La enorme diversidad de la estructura de proteína depende del hecho de que hay 20 diferentes bloques de construcción —los *aminoácidos*— que pueden usarse para formar una proteína. Tales aminoácidos, como se describe en la sección que sigue, están unidos para formar una cadena. Debido a las interacciones químicas entre los aminoácidos, la cadena se puede torcer y plegar de una manera específica. La secuencia de aminoácidos en una proteína y, así, la estructura específica de la proteína está determinada por la información genética. Dicha información genética para la síntesis de proteína se encuentra contenida en otra categoría de moléculas orgánicas, los *ácidos nucleicos*, que incluye las macromoléculas DNA y RNA. La estructura de los ácidos nucleicos se describe en la sección siguiente y los mecanismos por los cuales la información genética que codifican dirige la síntesis de proteína se describen en el capítulo 3.

Estructura de las proteínas

Las **proteínas** constan de cadenas largas de subunidades llamadas **aminoácidos**. Como su nombre lo indica, cada aminoácido contiene un *grupo amino* (NH_2) en un extremo de la molécula, y un *grupo carboxilo* (COOH) en el otro extremo. Hay alrededor de 20 diferentes aminoácidos, cada uno con estructura y con propiedades químicas distintas, que se usan para formar proteínas. Las diferencias entre los aminoácidos se deben a disimilitudes en sus *grupos funcionales*. La abreviatura del grupo funcional en la fórmula general de un aminoácido es *R* (figura 2-26). El símbolo *R* en realidad es la inicial de la palabra *residuo,* pero puede considerarse que indica el "*resto* de la molécula".

Cuando los aminoácidos se unen mediante síntesis por deshidratación, el hidrógeno del extremo amino de un aminoácido se combina con el grupo hidroxilo en el extremo carboxilo de otro aminoácido. A medida que se forma un enlace covalente entre los dos aminoácidos, se produce agua (figura 2-27). El enlace entre aminoácidos adyacentes se llama **enlace peptídico** y el compuesto formado recibe el nombre de *péptido*. Dos aminoácidos unidos se denominan *dipéptido* y tres, *tripéptido*. Cuando muchos aminoácidos están unidos de esta manera, se produce una cadena de aminoácidos, es decir, un **polipéptido**.

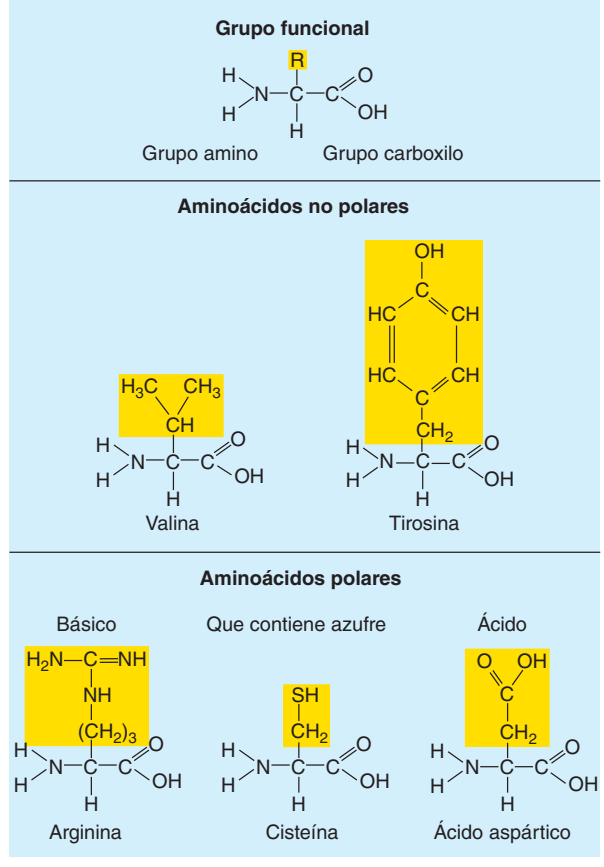


Figura 2-26 **Aminoácidos representativos.** La figura describe diferentes tipos de grupos funcionales (R). Cada aminoácido difiere de otros aminoácidos en el número y la disposición de átomos en sus grupos funcionales.

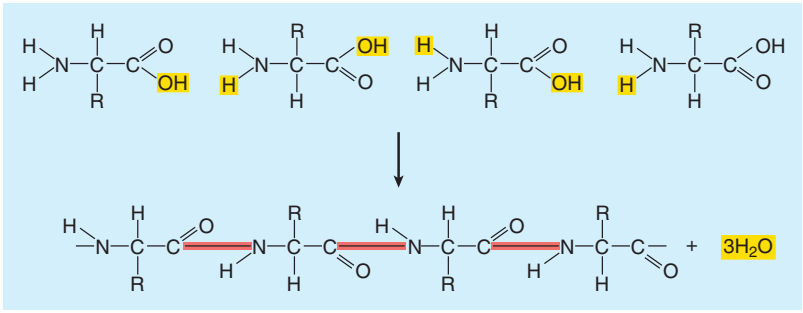


Figura 2-27 Formación de enlaces peptídicos mediante reacciones de síntesis por deshidratación. Las moléculas de agua se dividen a medida que se producen enlaces peptídicos (resaltados en color rojo) entre los aminoácidos.

La longitud de las cadenas de polipéptidos varía en gran manera; por ejemplo, una hormona llamada *hormona liberadora de tirotropina* sólo tiene tres aminoácidos de largo, mientras que la miosina, una proteína del músculo, contiene alrededor de 4 500 aminoácidos. Cuando una cadena polipeptídica se hace muy larga (cuando contiene más de 100 aminoácidos), la molécula recibe el nombre de *proteína*.

La estructura de una proteína puede describirse en cuatro niveles diferentes. El primer nivel de estructura describe la secuencia de aminoácidos en la proteína particular; ésta es la **estructura primaria** de la proteína. Cada tipo de proteína tiene una estructura primaria diferente; sin embargo, todos los miles de millones de *copias* de un tipo dado de proteína en una persona tienen la misma estructura, porque la estructura de una proteína dada está codificada por los genes de la persona. La figura 2-28*a* ilustra la estructura primaria de una proteína.

Es posible que se formen enlaces de hidrógeno débiles entre el átomo de hidrógeno de un grupo amino y un átomo de oxígeno de un aminoácido cercano diferente. Tales enlaces débiles hacen que la cadena de polipéptidos adopte una forma

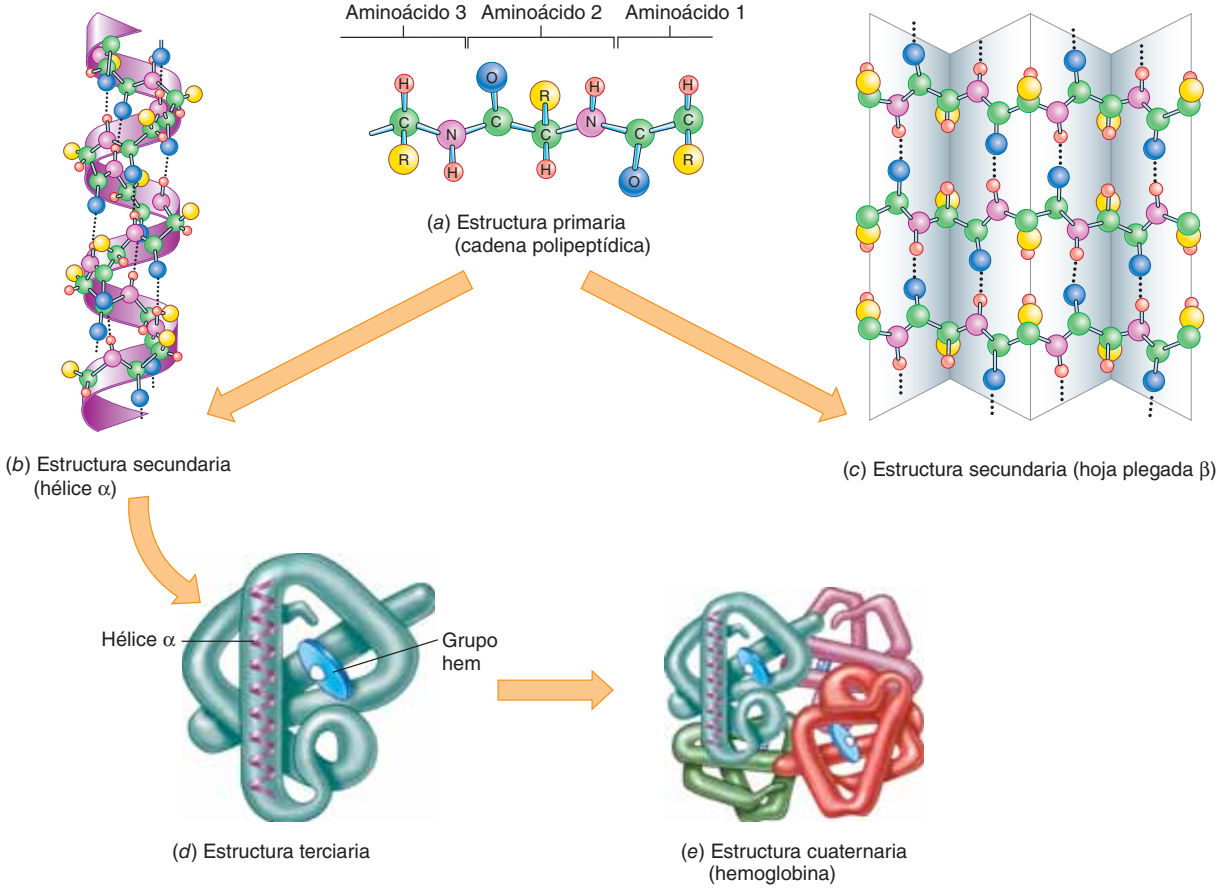


Figura 2-28 Estructura de proteínas. La estructura primaria *a*) es la secuencia de aminoácidos en la cadena polipeptídica. La estructura secundaria es la conformación de la cadena creada por enlaces de hidrógeno entre los aminoácidos; ésta puede ser una hélice alfa *b*) o una lámina plegada beta *c*). La estructura terciaria *d*) es la estructura tridimensional de la proteína. La formación de una proteína por la unión de dos o más cadenas polipeptídicas es la estructura cuaternaria *e*) de la proteína. La hemoglobina, la proteína en los eritrocitos que transporta el oxígeno, se usa aquí como un ejemplo. AP R

particular, conocida como **estructura secundaria** de la proteína (figura 2-28*b,c*), misma que puede ser la forma de una *hélice alfa* (α) o, de manera alternativa, la forma de lo que se denomina una *hoja plegada beta* (β).

Casi todas las cadenas de polipéptidos se flexionan y se pliegan sobre sí mismas para producir formas tridimensionales complejas llamadas **estructura terciaria** de la proteína (figura 2-28*d*). Cada tipo de proteína tiene su propia estructura terciaria característica. Esto se debe a que el plegado y la flexión de la cadena polipeptídica se producen por interacciones químicas entre aminoácidos particulares localizados en diferentes regiones de la cadena.

La mayor parte de la estructura terciaria de las proteínas se forma y estabiliza por interacciones químicas débiles entre los grupos funcionales de aminoácidos ubicados con una cierta separación a lo largo de la cadena de polipéptidos. En términos de sus fuerzas, tales interacciones débiles son relativamente más fuertes para los enlaces iónicos, más débiles para los enlaces de hidrógeno y mucho más débiles para las fuerzas de van der Waals (figura 2-29). Ya se comentaron las naturalezas de los enlaces iónicos y de los enlaces de hidrógeno. Las *fuerzas de van der Waals* son fuerzas débiles entre moléculas neutras desde el punto de vista eléctrico que se acercan mucho unas a otras; estas fuerzas ocurren porque, incluso en dichas moléculas, los electrones no siempre están distribuidos de manera uniforme, sino que en algunos instantes pueden encontrarse en un extremo de la molécula.

Dado que la mayor parte de la estructura terciaria es estabilizada por enlaces débiles, esta estructura se puede alterar con facilidad por temperatura alta o por cambios del pH. Los cambios en la estructura terciaria de las proteínas que ocurren mediante estos medios reciben el nombre de *desnaturalización* de las proteínas. Sin embargo, la estructura terciaria de algunas proteínas se hace más estable mediante enlaces covalentes fuertes entre átomos de azufre (llamados *enlaces disulfuro* y que se abrevian S—S) en el grupo funcional de un aminoácido conocido como cisteína (figura 2-29).

Las proteínas desnaturalizadas retienen su estructura primaria (los enlaces peptídicos no se rompen), pero tienen propiedades químicas alteradas. Cocinar una carne a la cacerola, por ejemplo, altera la textura de las proteínas de la carne, pero no da por resultado un caldo de aminoácidos. La desnaturalización se demuestra de manera más notoria al freír un huevo: las proteínas de la albúmina del huevo son solubles en su estado natural, en el cual forman el líquido viscoso y transparente de un huevo crudo. Cuando se desnaturalizan por cocción,

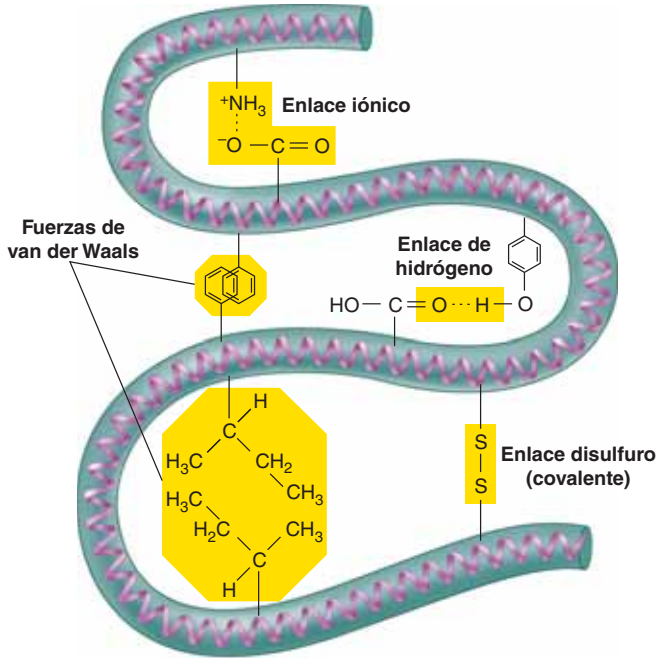


Figura 2-29 Enlaces de los cuales depende la estructura terciaria de una proteína. La estructura terciaria de una proteína se mantiene en su sitio mediante diversos enlaces, los cuales incluyen enlaces relativamente débiles, como los de hidrógeno, los iónicos y las fuerzas de van der Waals (hidrofóbicas), así como enlaces disulfuro covalentes fuertes. APR

estas proteínas cambian y forman enlaces cruzados una con otra, y por este medio forman un precipitado insoluble de color blanco —la clara de huevo.

La hemoglobina y la insulina están compuestas de varias cadenas polipeptídicas enlazadas de manera covalente entre sí; es la **estructura cuaternaria** de estas moléculas. Así, por ejemplo, la insulina consta de dos cadenas polipeptídicas: una de 21 aminoácidos de largo y otra de 30. La hemoglobina (la proteína en los eritrocitos que transporta el oxígeno) está compuesta de cuatro cadenas polipeptídicas separadas (figura 2-28*e*). El cuadro 2-4 muestra la composición de diversas proteínas del cuerpo.

Muchas proteínas en el cuerpo por lo normal se encuentran combinadas, o *conjugadas,* con otros tipos de moléculas.

Cuadro 2-4 | Composición de proteínas seleccionadas que se encuentran en el cuerpo

Proteína	Número de cadenas polipeptídicas	Componente no proteínico	Función
Hemoglobina	4	Pigmento hemo	Transporta oxígeno en la sangre
Mioglobina	1	Pigmento hemo	Almacena oxígeno en el músculo
Insulina	2	Ninguno	Regulación hormonal del metabolismo
Proteínas de grupo sanguíneo	1	Carbohidrato	Produce tipos de sangre
Lipoproteínas	1	Lípidos	Transporta lípidos en la sangre

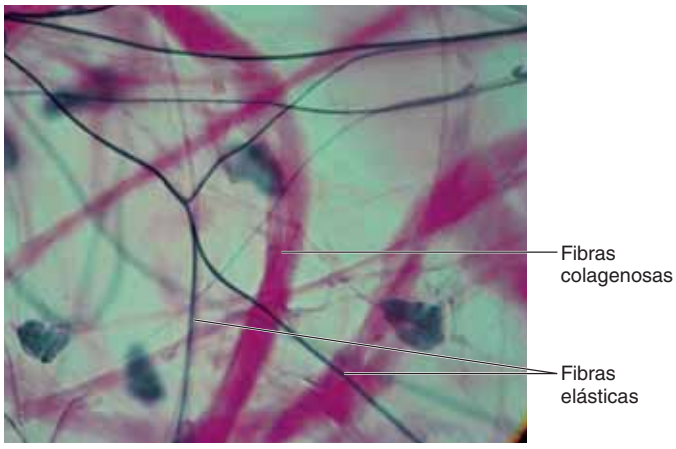


Figura 2-30 Microfotografía de fibras colagenosas dentro de tejido conjuntivo. Las proteínas de colágeno fortalecen los tejidos conjuntivos. APR

Las **glucoproteínas** son proteínas conjugadas con carbohidratos. Los ejemplos de ese tipo de moléculas son ciertas hormonas y algunas proteínas que se encuentran en la membrana celular. Las **lipoproteínas** son proteínas conjugadas con lípidos; se encuentran en las membranas celulares y en el plasma (la porción líquida de la sangre). Las proteínas también pueden conjugarse con moléculas de pigmento. Entre ellas se cuenta la hemoglobina, la cual transporta oxígeno en los eritrocitos, así como los citocromos, que se necesitan para la utilización de oxígeno y la producción de energía dentro de las células.

Funciones de las proteínas

Debido a su tremenda diversidad estructural, las proteínas pueden desempeñar una variedad de funciones más amplia que cualquier otro tipo de molécula en el cuerpo; por ejemplo, muchas proteínas contribuyen de manera importante a la estructura de diferentes tejidos y desempeñan un rol pasivo en las funciones de estos tejidos. Los ejemplos de esas *proteínas estructurales* son el colágeno (figura 2-30) y la queratina. El colágeno es una proteína fibrosa que proporciona resistencia a la tracción a los tejidos conjuntivos, como los tendones y ligamentos. La queratina se encuentra en la capa externa de células muertas en la epidermis, donde evita la pérdida de agua a través de la piel.

Muchas proteínas desempeñan una función más activa en el cuerpo donde se requiere especificidad de estructura y función. Por ejemplo, las *enzimas* y los *anticuerpos* son proteínas —ningún otro tipo de molécula podría proporcionar la gran variedad de diferentes estructuras necesarias para sus variadas funciones—. Como otro ejemplo, las proteínas en las membranas celulares pueden funcionar como *receptores* para moléculas reguladoras específicas (como las hormonas) y como *transportadores* para el transporte de moléculas específicas a través de la membrana. Las proteínas proporcionan la diversidad de forma y propiedades químicas requeridas por estas funciones.

PUNTOS DE CONTROL

8a. Escriba la fórmula general para un aminoácido y de qué modo los aminoácidos difieren uno de otro.

8b. Describa y explique los diferentes niveles de estructura de proteína.

9. Describa las diferentes categorías de la función de proteína en el cuerpo y explique por qué las proteínas pueden desempeñar funciones tan diversas.

2.4 ÁCIDOS NUCLEICOS

Los ácidos nucleicos comprenden las macromoléculas DNA y RNA, de importancia crucial en la regulación genética, y las subunidades a partir de las cuales se forman estas moléculas. Dichas unidades se conocen como nucleótidos.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

10. Describir la estructura de los nucleótidos y distinguir entre la estructura del DNA y del RNA.

11. Explicar la ley del apareamiento de bases complementarias y cómo ocurre entre las dos cadenas de DNA.

Los **nucleótidos** son las subunidades de los ácidos nucleicos, enlazados entre sí en reacciones de síntesis por deshidratación para formar cadenas de polinucleótidos largas. Sin embargo, cada nucleótido está compuesto en sí por tres subunidades de menor tamaño: un azúcar de cinco carbonos (*pentosa*), un grupo fosfato fijo a un extremo del azúcar, y una *base nitrogenada* fija al otro extremo del azúcar (figura 2-31). Las bases nitrogenadas son moléculas de dos clases que contienen nitrógeno: pirimidinas y purinas. Las *pirimidinas* contienen un solo anillo de carbono y nitrógeno, mientras que las *purinas* tienen dos anillos de ese tipo.

Ácido desoxirribonucleico

La estructura del **DNA** (**ácido desoxirribonucleico**) sirve como la base para el código genético; por esta razón, podría parecer lógico que el DNA debe tener una estructura muy compleja. El tamaño del DNA es mayor que el de cualquier otra molécula en la célula, pero su estructura en realidad es más simple que las de casi todas las proteínas. Esta sencillez de estructura hizo creer erróneamente a algunos de los primeros investigadores que el contenido de proteína de los cromosomas, más que su contenido de DNA, proporcionaba la base para el código genético.

Las moléculas de azúcar en los nucleótidos del DNA son un tipo de azúcar pentosa (de cinco carbonos) llamado **desoxi-**

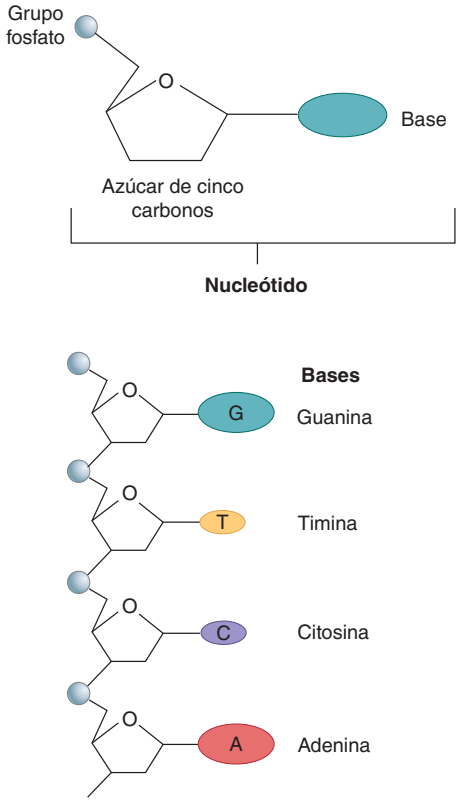
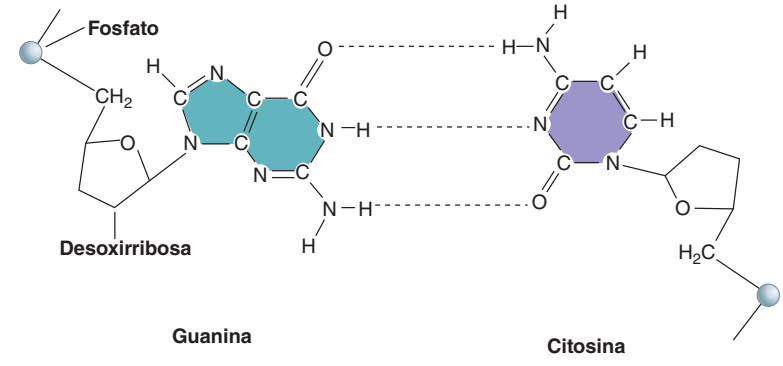


Figura 2-31 **Estructura de ácidos nucleicos.** Los componentes de un nucleótido único se muestran arriba y la estructura de un polinucleótido se muestra abajo. El polinucleótido se formó mediante reacciones de deshidratación entre nucleótidos que unen los nucleótidos entre sí mediante enlaces azúcar-fosfato. AP|R

rribosa. Cada desoxirribosa puede unirse de manera covalente a una de cuatro bases posibles; estas bases incluyen las dos purinas (**guanina** y **adenina**) y las dos pirimidinas (**citosina** y **timina**) (figura 2-32). Así, hay cuatro tipos diferentes de nucleótidos que pueden usarse para producir las cadenas de DNA largas. Si se recuerda que hay alrededor de 20 aminoácidos diferentes para producir proteínas, se puede entender por qué muchos científicos fueron inducidos a pensar de manera errónea que los genes estaban compuestos de proteínas más que de ácidos nucleicos.

Cuando los nucleótidos se combinan para formar una cadena, el grupo fosfato de uno se condensa con el azúcar desoxirribosa de otro nucleótido. Esto forma una cadena de azúcar-fosfato a medida que se elimina agua en la síntesis por deshidratación. Dado que las bases nitrogenadas están fijas a las moléculas de azúcar, la cadena de azúcar-fosfato tiene el aspecto de una "columna vertebral" a partir de la cual se proyectan las bases. Cada una de estas bases puede formar enlaces de hidrógeno con otras bases, que a su vez se unen a una cadena diferente de nucleótidos. De este modo, esos enlaces de hidrógeno entre bases produce una molécula de DNA *bicatenario*; las dos cadenas son como una escalera, en la cual los escalones son las bases apareadas (figura 2-33).

En realidad, las dos cadenas de RNA giran una alrededor de la otra para formar una **doble hélice**, de modo que la molécula semeja una escalera de caracol (figura 2-33). Se ha demostrado que el número de bases de purina en el DNA es igual al número de bases de pirimidina. La razón de esto se explica por la **ley del apareamiento de bases complementarias**: la *adenina sólo puede aparearse con timina* (por medio de dos enlaces de hidrógeno), mientras que la *guanina sólo puede aparearse con citosina* (mediante tres enlaces de hidrógeno). Al conocer esta regla, es posible predecir la secuencia de bases de una



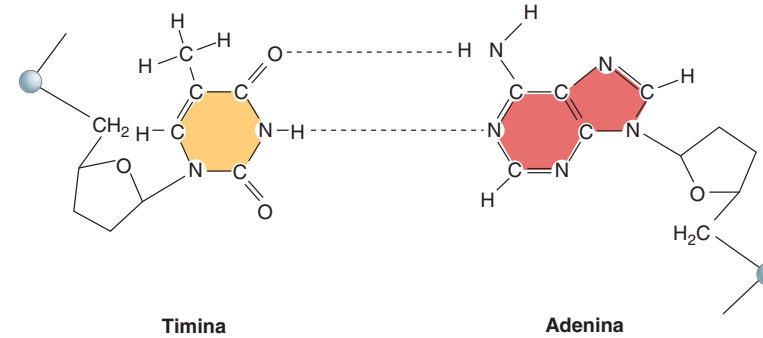


Figura 2-32 **Las cuatro bases nitrogenadas en el ácido desoxirribonucleico (DNA).** Note que pueden formarse enlaces de hidrógeno entre la guanina y la citosina, así como entre la timina y la adenina. AP|R

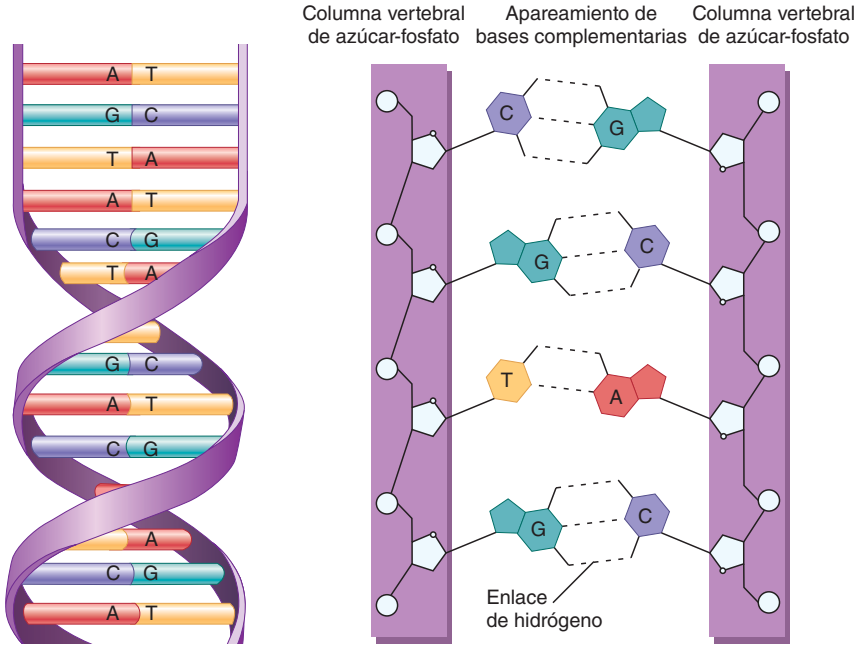


Figura 2-33 **Estructura de doble hélice del DNA.** Las dos cadenas se mantienen juntas mediante enlaces de hidrógeno entre bases complementarias en cada cadena. AP|R

cadena de RNA si se conociera la secuencia de bases en la cadena complementaria.

Aunque es factible saber cuál base está opuesta a una base dada en el DNA, es imposible predecir cuáles bases estarán por arriba o por debajo de ese par particular dentro de una cadena de polinucleótido única. Aun cuando sólo hay cuatro bases, el número de posibles secuencias de bases a lo largo de un tramo de varios miles de nucleótidos (la longitud de casi todos los genes) es casi infinito. Para poner las cosas en perspectiva, es útil percatarse de que el *genoma* humano total (todos los genes en una célula) consta de más de 3 000 millones de pares de bases que se extenderían más de 1 metro si las moléculas de DNA fueran desenmarañadas y estiradas.

Aun así, incluso con esta asombrosa variedad de posibles secuencias de bases, casi todos los miles de millones de copias de un gen particular en una persona son idénticas. En el capítulo 3 se describen los mecanismos mediante los cuales se producen copias de DNA idénticas y se distribuyen a las células hijas cuando una célula se divide.

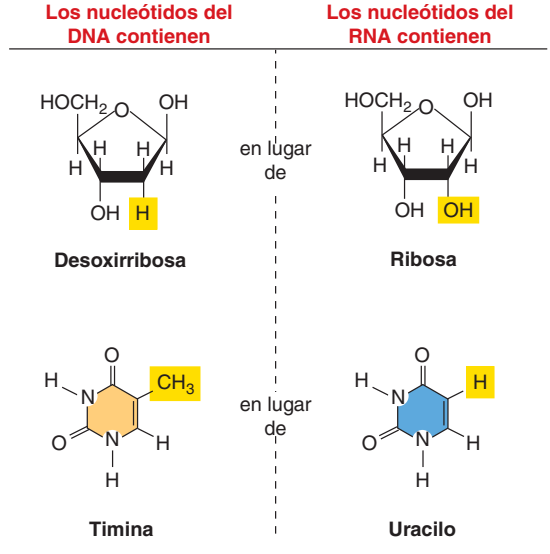


Figura 2-34 **Diferencias entre los nucleótidos y los azúcares en el DNA y el RNA.** El DNA tiene desoxirribosa y timina; el RNA tiene ribosa y uracilo. Las otras tres bases son las mismas en el DNA y el RNA. AP|R

Ácido ribonucleico

El DNA puede dirigir las actividades de la célula sólo por medio de otro tipo de ácido nucleico, el **RNA** (**ácido ribonucleico**). Al igual que el DNA, el RNA consta de cadenas largas de nucleótidos unidas mediante enlaces azúcar-fosfato. Sin embargo, los nucleótidos en el RNA difieren en tres aspectos de los que se encuentran en el DNA (figura 2-34): 1) un **ribonucleótido** contiene el azúcar **ribosa** (en lugar de desoxirribosa); 2) se encuentra la base **uracilo** en lugar de la timina, y 3) el RNA está compuesto de una sola cadena de polinucleótidos (no es bicatenaria como el DNA).

Hay tres tipos principales de moléculas de RNA que funcionan en el citoplasma de las células: *RNA mensajero (mRNA), RNA de transferencia (tRNA)* y *RNA ribosómico (rRNA)*. Los tres tipos se sintetizan dentro del núcleo de la célula al utilizar como guía la información contenida en el DNA. Las funciones del RNA se describen en el capítulo 3.

Además de su participación en la regulación genética como parte del RNA, los nucleótidos que contienen purina también se usan para otros propósitos: funciones como transportadores de energía (ATP y GTP); regulación de eventos celulares (AMP cíclico, cAMP) y coenzimas (nicotinamida adenina dinucleótido [NAD] y flavina adenina dinucleótido [FAD]); esto

se comenta en los capítulos 4, 5 y 6. Las purinas (ATP y adenosina) incluso son usadas como neurotransmisores por algunas neuronas (capítulo 7, sección 7.6).

PUNTOS DE CONTROL

10a. ¿Qué son los nucleótidos y de qué están compuestos?

10b. Liste los tipos de RNA y explique cómo la estructura del RNA difiere de la estructura del DNA.

11. Describa la estructura del DNA y explique la ley de la formación de pares de bases complementarias.

RESUMEN de investigación clínica

Dado que las enzimas del ser humano sólo pueden reconocer L-aminoácidos y D-azúcares, el organismo de George no podía usar los estereoisómeros opuestos que estaba comiendo. George se sentía débil porque estaba literalmente en inanición. La cetonuria también puede haber contribuido a su malestar general. Dado que estaba en inanición, su grasa almacenada estaba siendo hidrolizada con rapidez hacia glicerol y ácidos grasos para uso como fuentes de energía. La liberación excesiva de ácidos grasos a partir de su tejido adiposo dio lugar a la producción excesiva de cuerpos cetónicos por el hígado, de ahí la cetonuria que presentó.

Véase la Investigación clínica sobre colesterol alto, adicional, del capítulo 2 en el sitio Connect para este libro en www.mhhe.com/fox13

connect ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0 —simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN

2.1 Átomos, iones y enlaces químicos 25

A. Los enlaces covalentes se forman por átomos que comparten electrones; son el tipo más fuerte de enlace químico.
1. Los electrones son compartidos por igual en enlaces covalentes no polares y de manera desigual en enlaces covalentes polares.
2. Los átomos de oxígeno, nitrógeno y fósforo atraen fuertemente electrones y se hacen negativos desde el punto de vista eléctrico en comparación con los otros átomos que comparten electrones con ellos.

B. Los enlaces iónicos se forman por átomos que transfieren electrones. Estos enlaces débiles unen átomos entre sí en un compuesto iónico.
1. Si un átomo en este compuesto toma un electrón de otro átomo, gana una carga negativa neta, y el otro átomo queda con carga positiva.
2. Los enlaces iónicos se rompen con facilidad cuando el compuesto iónico está disuelto en agua. La disociación del compuesto iónico da átomos cargados llamados iones.

C. Cuando el hidrógeno se une con un átomo electronegativo, adquiere una carga ligeramente positiva y es atraído débilmente hacia otro átomo electronegativo. Esta atracción débil es un enlace de hidrógeno.

D. Los ácidos donan iones hidrógeno a la solución, mientras que las bases disminuyen la concentración de ion hidrógeno de una solución.
1. La escala de pH es una función negativa del logaritmo de la concentración de ion hidrógeno.
2. En una solución neutra, la concentración de H^+ es igual a la concentración de OH^- y el pH es de 7.
3. Los ácidos aumentan la concentración de H^+ y, así, disminuyen el pH por debajo de 7; las bases aminoran la concentración de H^+ y, de este modo, incrementan el pH por arriba de 7.

E. Las moléculas orgánicas contienen átomos de carbono e hidrógeno unidos por enlaces covalentes. Los átomos de nitrógeno, oxígeno, fósforo o azufre pueden estar presentes como grupos funcionales específicos en la molécula orgánica.

2.2 Carbohidratos y lípidos 33

A. Los carbohidratos contienen carbono, hidrógeno y oxígeno, por lo general en una proporción de 1:2:1.
1. Los carbohidratos constan de azúcares simples (monosacáridos), disacáridos y polisacáridos (como el glucógeno).
2. Los enlaces covalentes entre monosacáridos se forman por medio de síntesis por deshidratación, o condensación. Los enlaces se rompen mediante reacciones de hidrólisis.

B. Los lípidos son moléculas orgánicas insolubles en solventes polares como el agua.
1. Los triglicéridos (grasa y aceite) constan de tres moléculas de ácido graso unidas a una molécula de glicerol.
2. Los cuerpos cetónicos son derivados de menor tamaño de los ácidos grasos.
3. Los fosfolípidos (como la lecitina) son lípidos que contienen fosfato y tienen un grupo polar hidrofílico. El resto de la molécula es hidrofóbica.
4. Los esteroides (incluso en las hormonas de la corteza suprarrenal y de las gónadas) son lípidos con estructura de cuatro anillos característica.

5. Las prostaglandinas son una familia de ácidos grasos cíclicos que desempeñan diversas funciones reguladoras.

2.3 Proteínas 41

A. Las proteínas están compuestas de cadenas largas de aminoácidos unidas por enlaces peptídicos covalentes.
1. Cada aminoácido contiene un grupo amino, un grupo carboxilo y un grupo funcional. Las diferencias en los grupos funcionales dan una identidad individual a cada uno de los más de 20 diferentes aminoácidos.
2. La cadena polipeptídica puede girar y formar una hélice (estructura secundaria), además de flexionarse y plegarse para formar la estructura terciaria de la proteína.
3. Se dice que las proteínas compuestas de dos o más cadenas polipeptídicas tienen una estructura cuaternaria.
4. Las proteínas pueden combinarse con carbohidratos, lípidos u otras moléculas.
5. Dado que son tan diversas desde el punto de vista estructural, las proteínas tienen una variedad más amplia de funciones específicas que cualquier otro tipo de molécula.

2.4 Ácidos nucleicos 44

A. El DNA está compuesto de cuatro nucleótidos, cada uno de los cuales contiene el azúcar desoxirribosa.
1. Dos de las bases contienen las purinas adenina y guanina; dos contienen las pirimidinas citosina y timina.
2. El DNA consta de dos cadenas de polinucleótidos unidas por enlaces de hidrógeno entre sus bases.
3. Los enlaces de hidrógeno sólo pueden formarse entre las bases adenina y timina, y entre las bases guanina y citosina.
4. Este apareamiento de bases complementarias es crucial para la síntesis de DNA y para la expresión genética.

B. El RNA consta de cuatro nucleótidos, cada uno de los cuales contiene el azúcar ribosa.
1. Las bases de nucleótido son adenina, guanina, citosina y uracilo (en lugar de la base timina del DNA).
2. El RNA consta de una sola cadena de polinucleótidos.
3. Hay diferentes tipos de RNA, que tienen diferentes funciones en la expresión genética.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de los átomos es *verdadera*?
   a. Tienen más protones que electrones.
   b. Tienen más electrones que protones.
   c. Son eléctricamente neutros.
   d. Tienen tantos neutrones como electrones.
2. El enlace entre oxígeno e hidrógeno en una molécula de agua es
   a. un enlace de hidrógeno.
   b. un enlace covalente polar.
   c. un enlace covalente no polar.
   d. un enlace iónico.
3. ¿Cuál de éstos es un enlace covalente no polar?
   a. Enlace entre dos carbonos.
   b. Enlace entre sodio y cloro.
   c. Enlace entre dos moléculas de agua.
   d. Enlace entre nitrógeno e hidrógeno.
4. La solución A tiene un pH de 2, y la solución B tiene un pH de 10. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de estas soluciones es *verdadera*?
   a. La solución A tiene una concentración de H^+ más alta que la solución B.
   b. La solución B es básica.
   c. La solución A es ácida.
   d. Todas las anteriores son verdaderas.
5. La glucosa es:
   a. Un disacárido.
   b. Un polisacárido.
   c. Un monosacárido.
   d. Un fosfolípido.
6. Las reacciones de digestión ocurren por medio de:
   a. Síntesis por deshidratación.
   b. Hidrólisis.
7. Los carbohidratos se almacenan en el hígado y los músculos en forma de:
   a. Glucosa.
   b. Triglicéridos.
   c. Glucógeno.
   d. Colesterol.
8. La lecitina es:
   a. Un carbohidrato.
   b. Una proteína.
   c. Un esteroide.
   d. Un fosfolípido.
9. ¿Cuál de estos lípidos tiene funciones reguladoras en el cuerpo?
   a. Esteroides.
   b. Prostaglandinas.
   c. Triglicéridos.
   d. *a* y *b*.
   e. *b* y *c*.
10. La estructura terciaria de una proteína está determinada directamente por:
    a. Genes.
    b. La estructura primaria de la proteína.
    c. Enzimas que "moldean" la forma de la proteína.
    d. La posición de enlaces peptídicos.
11. El tipo de enlace formado entre dos moléculas de agua es:
    a. Un enlace hidrolítico.
    b. Un enlace covalente polar.
    c. Un enlace covalente no polar.
    d. Un enlace de hidrógeno.
12. El enlace entre carbono y nitrógeno que une aminoácidos se llama:
    a. Enlace glucosídico.
    b. Enlace peptídico.
    c. Enlace de hidrógeno.
    d. Doble enlace.

13. La base de nucleótido de RNA que se aparea con adenina en el DNA es:
    a. Timina.
    b. Uracilo.
    c. Guanina.
    d. Citosina.
14. Si cuatro bases en una cadena de RNA son A (adenina), G (guanina), C (citosina), y T (timina), las bases complementarias en la cadena de RNA hecha a partir de esta región son:
    a. T,C,G,A.
    b. C,G,A,U.
    c. A,G,C,U.
    d. U,C,G,A.

Pruebe su entendimiento

15. Compare y contraste los enlaces covalentes no polares, los enlaces covalentes polares, y los enlaces iónicos.
16. Defina ácido y base, después explique cómo los ácidos y las bases influyen sobre el pH de una solución.
17. Explique, en términos de reacciones de síntesis por deshidratación, y de hidrólisis, las relaciones entre el almidón en una papa (patata) ingerida, glucógeno hepático y glucosa en sangre.
18. "Todas las grasas son lípidos, pero no todos los lípidos son grasas." Explique por qué se trata de una afirmación exacta.
19. ¿Cuáles son las similitudes y diferencias entre una grasa y un aceite? Comente la importancia fisiológica y clínica del grado de saturación de cadenas de ácidos grasos.
20. Explique de qué modo una molécula de DNA sirve como una plantilla para la formación de otra molécula de DNA y por qué se dice que la síntesis de DNA es semiconservadora.

Pruebe su habilidad analítica

21. Explique la relación entre la estructura primaria de una proteína y sus estructuras secundaria y terciaria. ¿Qué cree que pasaría a la estructura terciaria si algunos aminoácidos se sustituyeran por otros en la estructura primaria? ¿Qué importancia fisiológica podría tener esto?
22. Imagine que intenta descubrir una hormona al homogeneizar un órgano en un líquido, filtrar el líquido para eliminar el material sólido, y después inyectar el extracto en un animal para ver el efecto. Si un extracto acuoso (en agua) no funciona, pero uno usando benceno como el solvente tiene un efecto, ¿qué podría concluir acerca de la naturaleza química de la hormona? Explique.
23. A partir de los ingredientes listados en una envoltura de alimento, parecería que este último contiene grandes cantidades de grasa. Aun así, en la parte delantera del empaque se lee con grandes letras: "¡Libre de colesterol!". ¿En qué sentido este eslogan es químicamente correcto? ¿De qué modo es desorientador?
24. La etiqueta de un sustituto de mantequilla dice: "no hidrogenada, cero grasas *trans*". Explique el significado de estos términos y su relación con la salud.
25. Cocinar una carne a la cacerola no da como resultado un caldo de aminoácidos. Explique por qué esto es así, en términos de las fuerzas de los diferentes tipos de enlaces en una proteína.

Pruebe su habilidad cuantitativa

El peso molecular es la suma de los pesos atómicos (números de masa) de sus átomos. Utilice el cuadro 2-1 para efectuar los cálculos que siguen.

26. Calcule el peso molecular del agua (H_2O) y de la glucosa ($C_6H_{12}O_6$).
27. Dado que la fructosa es un isómero estructural de la glucosa (figura 2-14), ¿cuál es su peso molecular?
28. Revise la síntesis por deshidratación de sacarosa en la figura 2-16*b* y calcule el peso molecular de la sacarosa.
29. Explique la diferencia entre el peso molecular de la sacarosa y la suma de los pesos moleculares de la glucosa y la fructosa.

CAPÍTULO

3

Estructura y control genético celulares

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

3.1 Membrana plasmática y estructuras relacionadas 51
Estructura de la membrana plasmática 52
Fagocitosis 54
Endocitosis 55
Exocitosis 56
Cilios y flagelos 56
Microvellosidades 57

3.2 Citoplasma y sus organelos 57
Citoplasma y citoesqueleto 57
Lisosomas 58
Peroxisomas 59
Mitocondrias 60
Ribosomas 60
Retículo endoplasmático 60
Complejo de Golgi 61

3.3 Núcleo celular y expresión de genes 62
Genoma y proteoma 63
Cromatina 64
Síntesis de RNA 65
Interferencia por RNA 67

3.4 Síntesis y secreción de proteína 68
RNA de transferencia 70
Formación de un polipéptido 70
Funciones del retículo endoplasmático y del complejo de Golgi 71
Degradación de proteína 72

3.5 Síntesis de DNA y división celular 73
Replicación del DNA 73
Ciclo celular 73
Mitosis 76
Meiosis 79
Herencia epigenética 81

Interacciones 83

Resumen 84

Actividades de revisión 85



Investigación clínica

Timothy sólo tiene 18 años de edad, pero al parecer tiene una enfermedad del hígado. Se efectúa una biopsia hepática y revela anormalidades microscópicas, así como resultados anormales en un análisis químico. Timothy admite que tiene un historial de abuso de drogas, pero afirma que ahora está en recuperación.

Algunos de los términos y conceptos nuevos que encontrará en este capítulo son:

- Gránulos de glucógeno e hidrólisis de glucógeno
- Retículo endoplasmático liso y lisosomas

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. **Describir la estructura de la membrana plasmática, los cilios y los flagelos.**
2. **Describir el movimiento ameboide, la fagocitosis, la pinocitosis, endocitosis mediada por receptor y exocitosis.**

3.1 MEMBRANA PLASMÁTICA Y ESTRUCTURAS RELACIONADAS

La célula es la unidad básica de estructura y función en el organismo. Muchas de las funciones de las células son desempeñadas por estructuras subcelulares particulares conocidas como organelos. La membrana plasmática (celular) permite la comunicación selectiva entre los compartimientos intracelular y extracelular, y ayuda al movimiento celular.

Las células parecen tan pequeñas y sencillas cuando se observan con el microscopio ordinario (óptico) que es difícil pensar en cada una como una entidad viviente por sí misma. Igual de asombroso es el hecho de que las características fisiológicas de los órganos y sistemas del ser humano se derivan de las funciones complejas de las células de las cuales están compuestos. La complejidad de la función demanda complejidad de estructura, incluso en el ámbito subcelular.

Como la unidad funcional básica del cuerpo, cada célula es una fábrica molecular muy organizada. Las células tienen una amplia variedad de formas y tamaños. Esta gran diversidad, que también es evidente en las estructuras subcelulares dentro de diferentes células, refleja la diversidad de la función de diferentes células en el organismo; sin embargo, todas las células comparten ciertas características; por ejemplo, todas están rodeadas por una membrana plasmática y casi todas poseen las estructuras que se listan en el cuadro 3-1. Así, aunque ninguna célula única puede considerarse "típica", la estructura general de las células puede indicarse mediante una sola ilustración (figura 3-1).

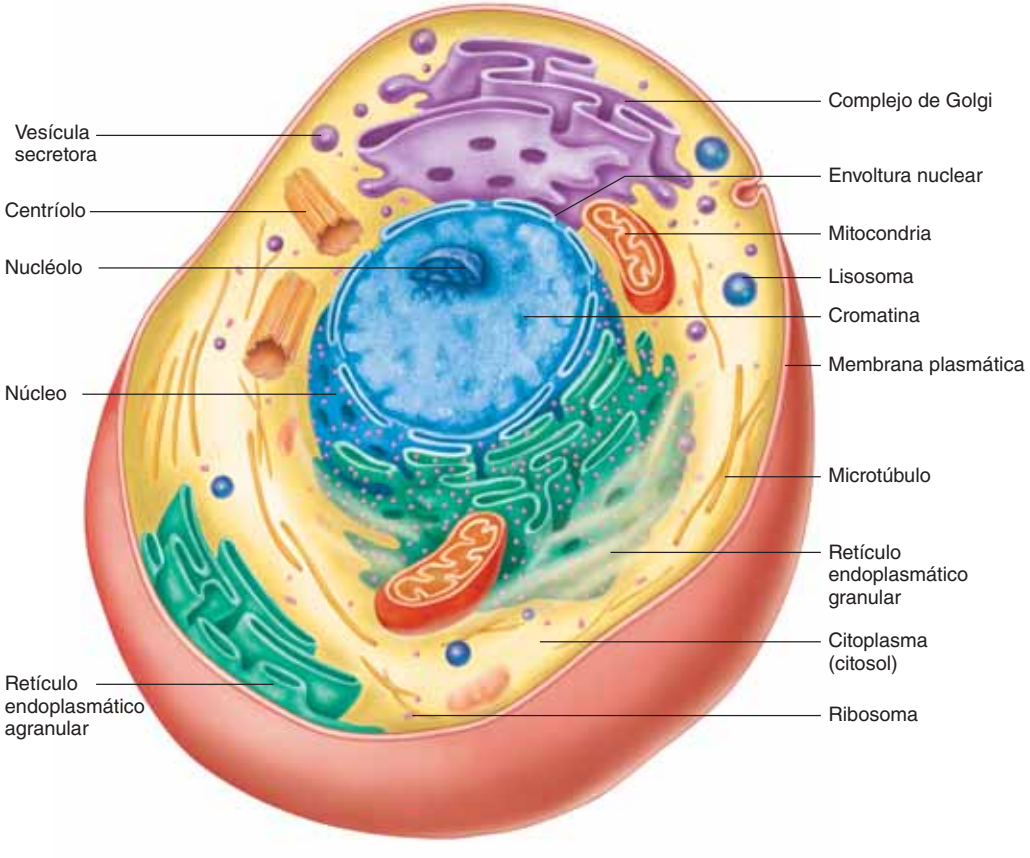


Figura 3-1 Una célula humana generalizada que muestra los principales organelos. Dado que casi todas las células del cuerpo están muy especializadas, tienen estructuras que difieren de las que se muestran aquí. APR

Cuadro 3-1 | Componentes celulares: estructura y función

Componente	Estructura	Función
Membrana plasmática (celular)	Membrana compuesta de doble capa de fosfolípidos en la cual las proteínas están embebidas	Da forma a la célula y controla el paso de materiales hacia dentro y fuera de la célula
Citoplasma	Sustancia fluida, parecida a gelatina, entre la membrana celular y el núcleo, en la cual están suspendidos los organelos	Sirve como sustancia de matriz en la cual ocurren reacciones químicas
Retículo endoplasmático	Sistema de conductos y túbulos que forman membrana, interconectados	El retículo endoplasmático agranular (liso) metaboliza compuestos no polares y almacena Ca^{2+} en las células de músculo estriado, el retículo endoplasmático granular (rugoso) ayuda en la síntesis de proteína
Ribosomas	Partículas granulares compuestas de proteína y RNA	Sintetiza proteínas
Complejo de Golgi	Agrupación de sacos membranosos aplanados	Sintetiza carbohidratos y empaca moléculas para secreción, secreta lípidos y glucoproteínas
Mitocondrias	Sacos membranosos con particiones internas plegadas	Libera energía a partir de moléculas de alimento y transforma la energía en ATP usable
Lisosomas	Sacos membranosos	Digiere moléculas extrañas y organelos desgastados o dañados
Peroxisomas	Vesículas membranosas esféricas	Contiene enzimas que destoxifican moléculas perjudiciales y desintegra peróxido de hidrógeno
Centrosoma	Masa no membranosa de dos centríolos parecidos a varilla	Ayuda a organizar fibras del huso y distribuye cromosomas durante la mitosis
Vacuolas	Sacos membranosos	Almacenan y liberan diversas sustancias dentro del citoplasma
Microfilamentos y microtúbulos	Tubos delgados, huecos	Apoyan el citoplasma y transportan materiales dentro del mismo
Cilios y flagelos	Proyecciones citoplasmáticas pequeñas que se extienden desde la superficie celular	Mueven partículas a lo largo de la superficie celular o mueven la célula
Envoltura nuclear	Membrana de dos capas que rodea el núcleo, compuesta de moléculas de proteína y lípidos	Apoya el núcleo y controla el paso de materiales entre el núcleo y el citoplasma
Nucléolo	Masa no membranosa densa compuesta de moléculas de proteína y RNA	Produce el RNA ribosómico para ribosomas
Cromatina	Cadenas fibrosas compuestas de proteína y DNA	Contiene el código genético que determina cuáles proteínas (incluso enzimas) serán fabricadas por la célula

Con fines descriptivos, cabe decir que una célula se divide en tres partes principales:

1. **Membrana plasmática (celular).** La membrana plasmática selectivamente permeable rodea a la célula, le da forma y separa las estructuras internas de las células del ambiente extracelular. La membrana plasmática también participa en la comunicación intercelular.
2. **Citoplasma y organelos.** El citoplasma es el contenido acuoso de una célula dentro de la membrana plasmática pero fuera del núcleo. Los organelos (excluyendo el núcleo) son estructuras subcelulares dentro del citoplasma que desempeñan funciones específicas. El término **citosol** se usa con frecuencia para describir la porción líquida del citoplasma, es decir, la parte que no se puede eliminar mediante centrifugación.
3. **Núcleo.** El núcleo es un cuerpo grande, por lo general esferoide, dentro de una célula. El organelo de mayor tamaño contiene el DNA, o material genético, de la célula y, así, dirige las actividades de esta última. El núcleo también contiene uno o más *nucléolos*. Los nucléolos son centros para la producción de ribosomas, que son los sitios de síntesis de proteína.

Estructura de la membrana plasmática

Dado que los ambientes (o "compartimientos") intracelular y extracelular son acuosos, es necesaria una barrera para evitar la pérdida de enzimas, nucleótidos y otras moléculas celulares hidrosolubles. Esta barrera que rodea a la célula no puede estar compuesta de moléculas hidrosolubles; en lugar de eso está conformada por lípidos.

La **membrana plasmática** (o **membrana celular**) y las membranas que rodean a los organelos dentro de la célula, están compuestas principalmente de fosfolípidos y proteínas. Los fosfolípidos (capítulo 2) son polares (e hidrofílicos) en la

región que contiene el grupo fosfato y no polares (e hidrofóbicos) en todo el resto de la molécula. Puesto que el ambiente en cada lado de la membrana es acuoso, las partes hidrofóbicas de las moléculas se "apiñan" en el centro de la membrana y dejan las partes polares expuestas al agua en ambas superficies. Esto da por resultado la formación de una doble capa de fosfolípidos en la membrana celular.

La parte media, hidrofóbica, de la membrana, restringe el paso de agua y moléculas hidrosolubles, así como de iones. Empero, algunos de estos compuestos polares pasan a través de la membrana. Las funciones especializadas y las propiedades de transporte selectivas de la membrana se deben a su contenido de proteína. Las proteínas de membrana se describen como periféricas o integrales. Las *proteínas periféricas* sólo están parcialmente embebidas en una cara de la membrana, mientras que las *integrales* abarcan la membrana desde un lado hasta el otro. Dado que la membrana no es sólida —los fosfolípidos y las proteínas están libres para moverse en dirección lateral— las proteínas dentro del "mar" de fosfolípidos no están distribuidas de manera uniforme; más bien presentan un patrón en mosaico en cambio constante, una disposición conocida como el modelo del **mosaico fluido** de estructura de membrana (figura 3-2).

Los científicos reconocen que el modelo del mosaico fluido de la membrana plasmática es un poco desorientador, por cuanto la estructura de la membrana no es tan uniforme como lo indica la figura 3-2. Las proteínas de la membrana plasmática pueden localizarse de acuerdo con su función, de modo que su distribución es en placas más que uniforme. Así, las proteínas en algunas regiones están mucho más aglomeradas en la membrana plasmática que lo que se indica en la figura 3-2. Esto puede tener importancia extrema, como cuando las proteínas de membrana sirven como receptores para neurotransmisores químicos liberados por fibras nerviosas en la sinapsis (capítulo 7).

Las proteínas que se encuentran en la membrana plasmática desempeñan diversas funciones, entre ellas apoyo estructural, transporte de moléculas a través de la membrana, y control enzimático de reacciones químicas en la superficie celular. Algunas proteínas funcionan como receptores para hormonas y otras moléculas reguladoras que llegan a la superficie externa de la membrana. Las proteínas receptoras por lo general son específicas para un mensajero particular, de modo

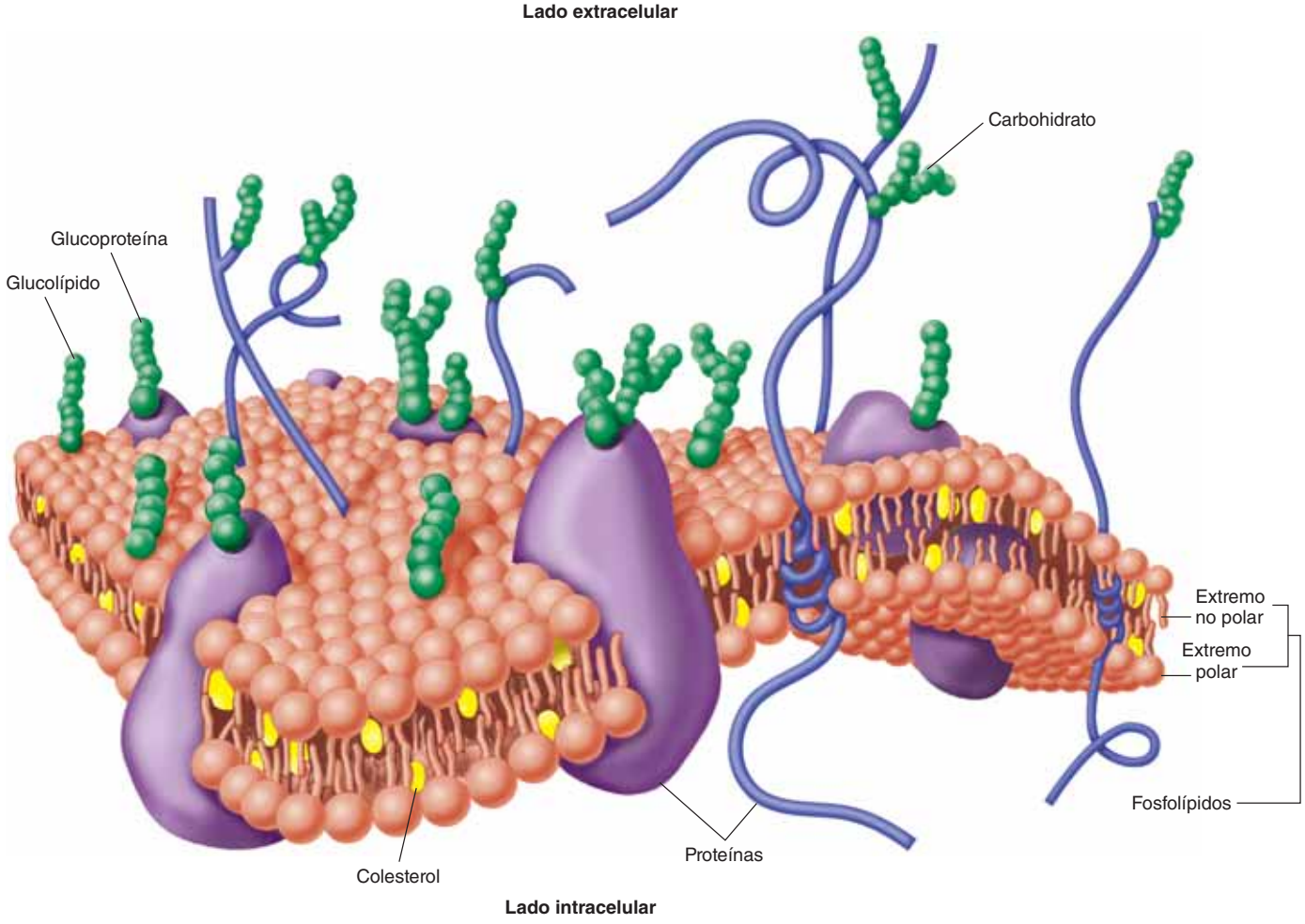


Figura 3-2 **El modelo de mosaico fluido de la membrana plasmática.** La membrana consta de una doble capa de fosfolípidos, con las regiones polares (mostradas mediante esferas) orientadas hacia afuera y los hidrocarburos no polares (líneas onduladas) orientados hacia el centro. Las proteínas pueden abarcar por completo o parcialmente la membrana. Los carbohidratos están fijos a la superficie externa. APR

muy parecido a una enzima que es específica para un sustrato único. Otras proteínas celulares funcionan como "marcadores" (antígenos) que identifican el tipo de tejido de un individuo.

Además de lípidos y proteínas, la membrana plasmática también contiene carbohidratos, que están principalmente fijos a la superficie externa de la membrana como glucoproteínas y glucolípidos. Ciertos glucolípidos en la membrana plasmática de los eritrocitos sirven como antígenos que determinan el tipo de sangre. Otros carbohidratos en la membrana plasmática tienen muchas cargas negativas y, como resultado, afectan la interacción de moléculas reguladoras con la membrana. Las cargas negativas en la superficie también influyen sobre interacciones entre las células (p. ej., ayudan a mantener los eritrocitos separados). La eliminación de los carbohidratos de la superficie externa de eritrocitos origina su destrucción más rápida en el hígado, el bazo y la médula ósea.

APLICACIÓN CLÍNICA

La membrana plasmática contiene colesterol, que explica 20 a 25% del contenido total de lípidos de la membrana. Las células con contenido más alto de colesterol en el cuerpo son las células de Schwann, que forman capas aislantes al envolver ciertas fibras nerviosas (véase sección 7.1). Se cree que su contenido alto de colesterol es importante en la función de aislamiento. La proporción entre colesterol y fosfolípidos también ayuda a determinar la flexibilidad de una membrana plasmática. Cuando hay un defecto hereditario de esta proporción, la flexibilidad de la célula puede reducirse. Esto podría dar por resultado, por ejemplo, incapacidad de los eritrocitos para flexionarse por la parte media cuando pasan a través de vasos sanguíneos de pequeño calibre, lo que causa oclusión de estos últimos.

Fagocitosis

La mayor parte del movimiento de moléculas y iones entre los compartimientos intracelular y extracelular comprende el paso a través de la membrana plasmática (capítulo 6). Con todo, la membrana plasmática también participa en el **transporte vesicular** de porciones de mayor tamaño del ambiente extracelular. El transporte vesicular incluye los procesos de *fagocitosis* y *endocitosis*.

Los leucocitos conocidos como *neutrófilos* y las células del tejido conjuntivo llamadas *macrófagos* (literalmente, "comedores grandes"), son capaces de efectuar **movimiento ameboide** (se mueven como una ameba, un animal microscópico unicelular). Esto comprende extender partes de su citoplasma para formar *seudópodos* (pies falsos), que tiran de la célula a través de la *matriz extracelular* —por lo general, un gel extracelular de proteínas y carbohidratos—. Este proceso depende de la unión de proteínas llamadas *integrinas,* que abarcan la membrana plasmática de estas células, con proteínas en la matriz extracelular.

Las células que muestran movimiento ameboide —así como ciertas células del hígado, que no son móviles— usan seudópodos para rodear e introducir a su interior partículas de materia orgánica (como bacterias). Este proceso es un tipo de "consumo de alimento" celular llamado **fagocitosis**. Sirve para proteger al cuerpo contra microorganismos invasivos y para eliminar restos extracelulares.

Las células fagocíticas rodean a su víctima con seudópodos, que se unen entre sí y se fusionan (figura 3-3). Después de

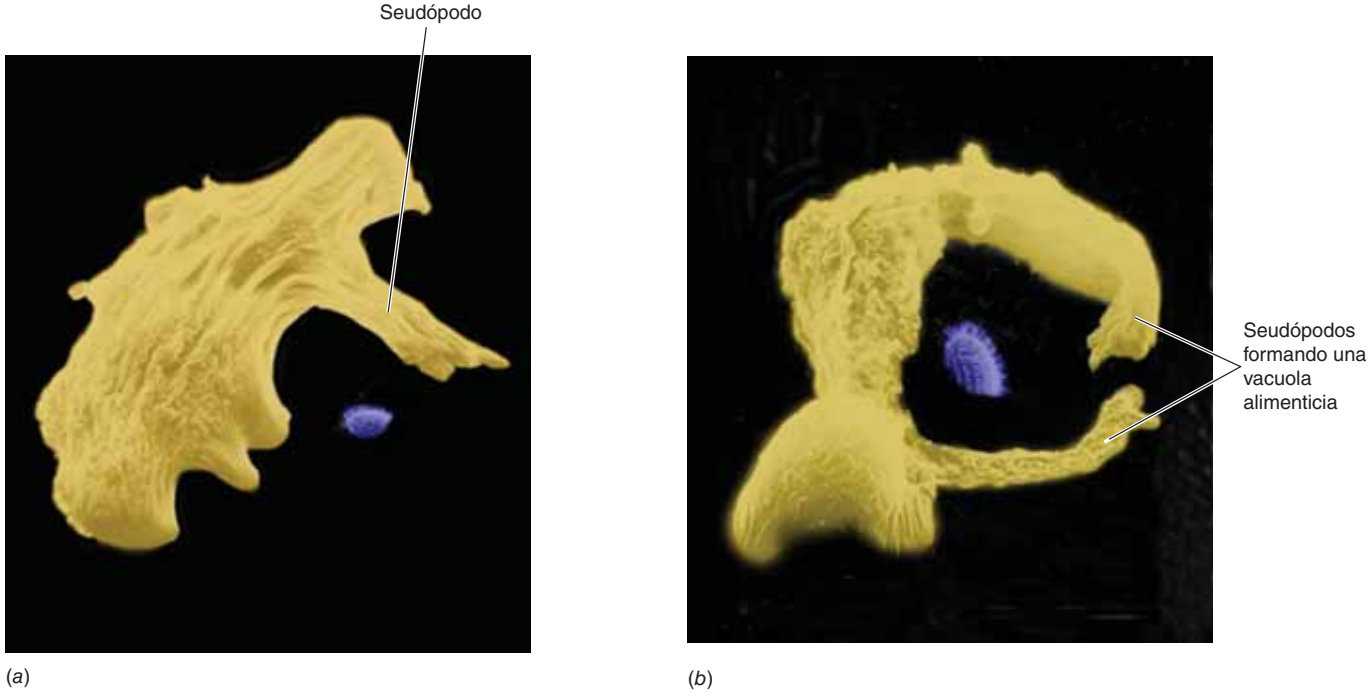


Figura 3-3 **Micrografías electrónicas de barrido de fagocitosis.** *a*) La formación de los seudópodos y *b*) el atrapamiento de la presa dentro de una vacuola alimenticia. APR

que la membrana interna de los seudópodos se ha convertido en una membrana continua que rodea la partícula ingerida, se desprende de la membrana plasmática. La partícula ingerida ahora está contenida en un organelo, llamado *vacuola alimenticia*, dentro de la célula; dicha vacuola después se fusiona con un organelo llamado lisosoma (que se describe más adelante) y la partícula será digerida por enzimas lisosomales.

La fagocitosis, en su mayor parte por neutrófilos y macrófagos, es un proceso inmunitario importante que defiende al organismo y promueve la inflamación. La fagocitosis por macrófagos también se necesita para la eliminación de células senescentes (viejas) y las que mueren por *apoptosis* (suicidio celular, descrito más adelante en este capítulo). Los fagocitos reconocen señales de "cómeme" —principalmente fosfatidilserina— sobre la superficie de la membrana plasmática de células moribundas. La apoptosis es una actividad normal y permanente en el cuerpo, y no se acompaña de inflamación.

Endocitosis

La **endocitosis** es un proceso en el cual la membrana plasmática forma una invaginación, en lugar de extenderse hacia afuera con seudópodos. Una forma de endocitosis, la **pinocitosis**, es un proceso inespecífico efectuado por muchas células. Se forma una invaginación profunda y estrecha en la membrana plasmática. A continuación, la membrana cerca de la superficie de esta invaginación se fusiona, y una pequeña vesícula que contiene el líquido extracelular se desprende y entra a la célula. La pinocitosis permite a la célula rodear e introducir a su interior moléculas grandes como proteínas, así como cualquier otra molécula que pueda estar presente en el líquido extracelular.

Otro tipo de endocitosis comprende un área de menor tamaño de membrana plasmática y sólo ocurre en respuesta a moléculas específicas en el ambiente extracelular. Dado que las moléculas extracelulares deben unirse a *proteínas receptoras* muy específicas en la membrana plasmática, este proceso se conoce como **endocitosis mediada por receptor**.

En la endocitosis mediada por receptor, la interacción de moléculas específicas en el líquido extracelular con proteínas de receptor de membrana específicas hace que la membrana se invagine, se fusione y se desprenda para formar una vesícula (figura 3-4). Las vesículas formadas de esta manera contienen líquido y moléculas extracelulares que podrían no haber entrado a la célula mediante otros medios. Por ejemplo, el colesterol fijo a proteínas específicas es captado hacia células de arterias mediante endocitosis mediada por receptor; ésta es en parte la causa de la aterosclerosis (véase sección 13.7). Los virus de la hepatitis, poliomielitis y HIV (SIDA) también explotan el proceso de endocitosis mediada por receptor para invadir células.

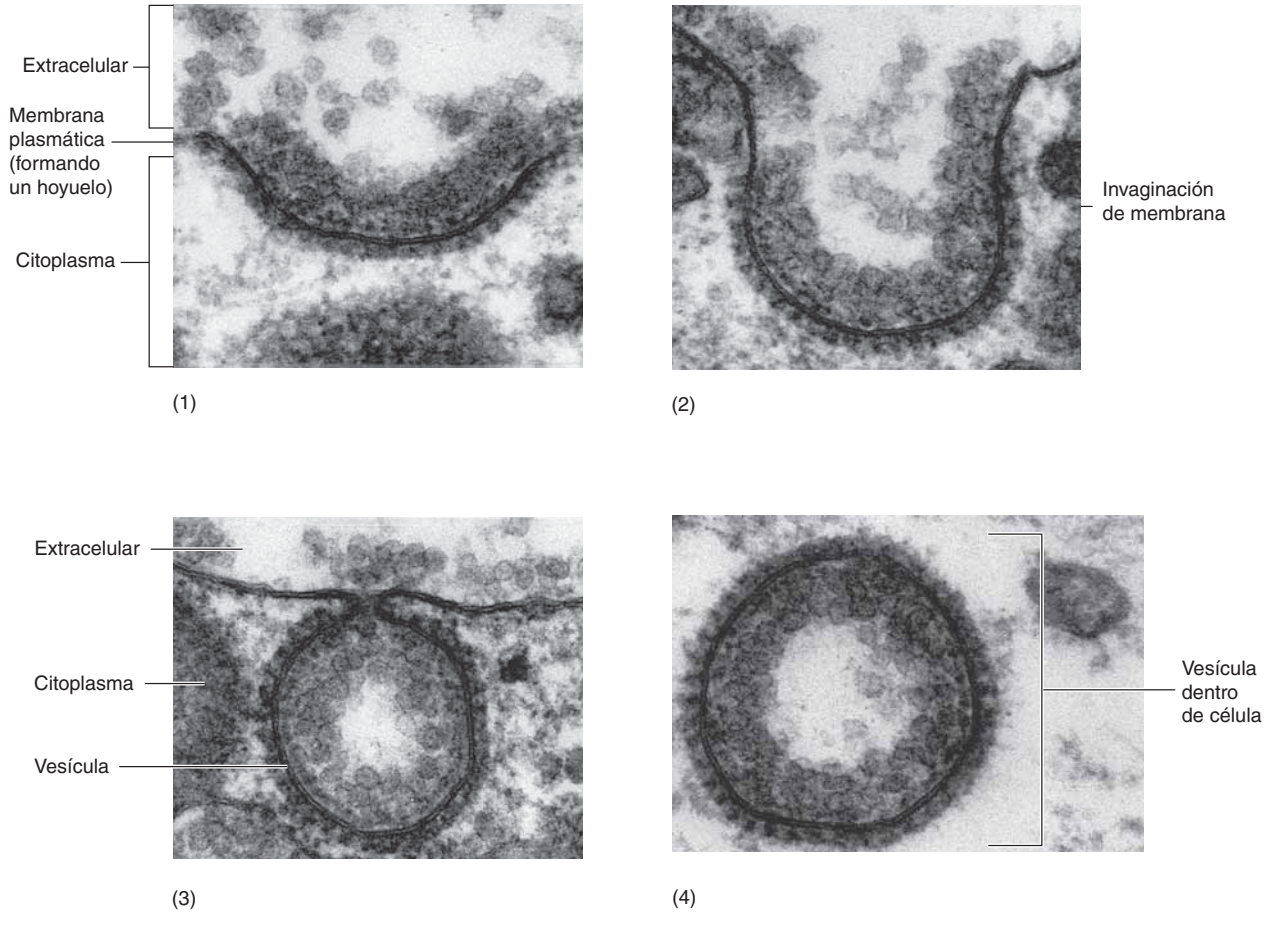


Figura 3-4 **Endocitosis mediada por receptor.** En las etapas 1 a 4 que se muestran aquí, el enlace específico de partículas extracelulares con proteínas receptoras de membrana da por resultado la formación de vesículas endocitóticas. APR

Exocitosis

La **exocitosis** es un proceso mediante el cual se secretan productos celulares hacia el ambiente extracelular. Un organelo conocido como complejo de Golgi empaca en vesículas proteínas y otras moléculas producidas dentro de la célula, que están destinadas para exportación (secreción). En el proceso de exocitosis, estas vesículas secretoras se fusionan con la membrana plasmática y liberan su contenido hacia el ambiente extracelular (figura 3-12). Por ejemplo, las terminaciones nerviosas liberan sus neurotransmisores químicos de esta manera (véase sección 7.3).

Cuando la vesícula que contiene los productos de secreción de la célula se fusiona con la membrana plasmática durante la exocitosis, aumenta el área de la superficie total de la membrana plasmática. Este proceso reemplaza el material que se perdió desde dicha membrana durante la endocitosis.

Cilios y flagelos

Los **cilios** son estructuras piliformes pequeñas que se proyectan desde la superficie de una célula hacia el líquido extracelular. Los *cilios móviles* (aquellos que pueden moverse) pueden oscilar al unísono como los remeros en un bote. Esos cilios móviles sólo se encuentran en determinados lugares en el organismo humano, donde se proyectan desde la superficie apical de células endoteliales (la superficie que mira hacia la luz o cavidad) que son estacionarias y revisten ciertos órganos huecos. Por ejemplo, las células epiteliales ciliadas se encuentran en el sistema respiratorio y las vías reproductoras femeninas. En las vías respiratorias los cilios transportan moco hacia la faringe (garganta), donde el moco se puede deglutir o expectorar. En las vías reproductoras femeninas, el movimiento oscilatorio de los cilios sobre el revestimiento epitelial de la trompa de Falopio lleva el óvulo (huevo) hacia la trompa y lo mueve hacia el útero.

Casi todas las células en el cuerpo tienen un *cilio primario* no móvil. Las funciones de los cilios primarios en casi todos los órganos del cuerpo no se entienden en la actualidad, pero se cree que dichos cilios desempeñan funciones sensoriales; por ejemplo, están modificados para que formen parte de los fotoreceptores en la retina de los ojos (capítulo 10) y se cree que detectan el movimiento de líquido dentro de los túbulos de los riñones (capítulo 17).

Los cilios se conforman de *microtúbulos* (cilindros delgados formados de proteínas) y están rodeados por una parte especializada de la membrana plasmática. Hay nueve pares de microtúbulos dispuestos alrededor de la circunferencia del cilio; los cilios móviles también muestran un par de microtúbulos en el centro, lo que produce una disposición descrita como "9 + 2" (figura 3-5). El cilio primario no móvil carece del par central de microtúbulos y, así, se describe que tiene una disposición de "9 + 0".

Dentro del citoplasma celular en la base de cada cilio hay un par de estructuras llamadas *centríolos*, están compuestos de microtúbulos y orientados en ángulos rectos uno respecto a otro (figura 3-28). El par junto se llama *centrosoma*. El centríolo que apunta a lo largo del eje del cilio también se conoce como *cuerpo basal* y esta estructura se requiere para formar los microtúbulos del cilio. Los centrosomas también están involucrados en el proceso de separar cromosomas duplicados (sección 3.5).

Los espermatozoides son las únicas células del cuerpo que tienen **flagelos**. El flagelo es una estructura única, en forma de látigo, que impulsa al espermatozoide por su ambiente. Al igual

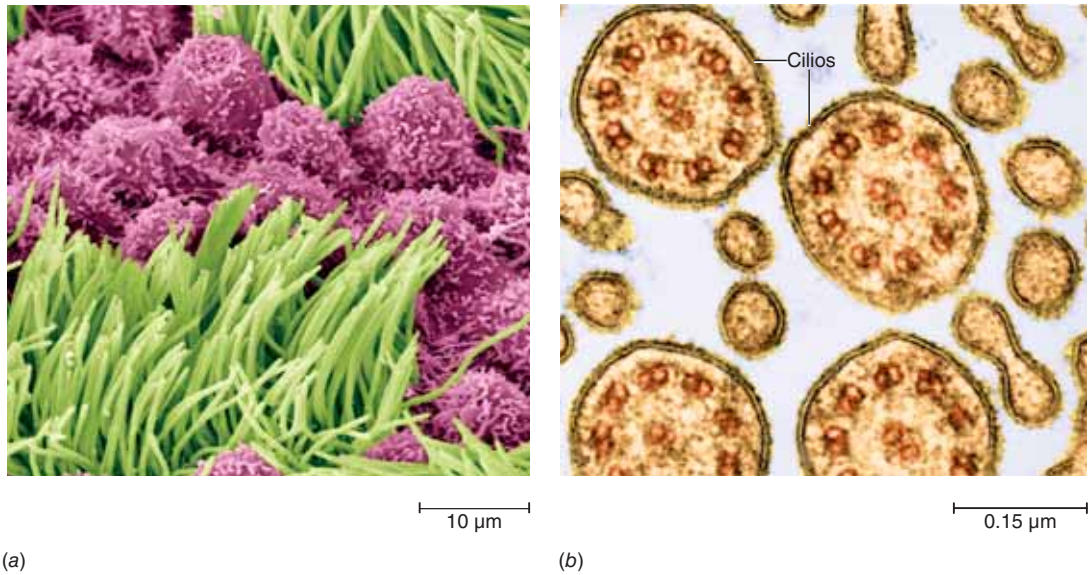


Figura 3-5 **Cilios, como se observan con el microscopio electrónico.** *a*) Micrografía electrónica de barrido de cilios en el revestimiento epitelial de la tráquea; *b*) micrografía electrónica de transmisión de un corte transversal de cilios, que muestra la disposición "9 + 2" de microtúbulos dentro de cada cilio. APR

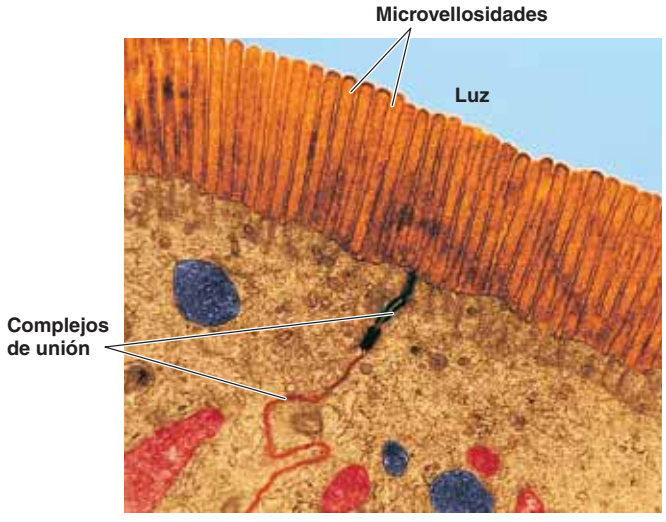


Figura 3-6 **Microvellosidades en el intestino delgado.** Las microvellosidades se observan en esta micrografía electrónica coloreada, que muestra dos células adyacentes unidas por complejos de unión. AP|R

que los cilios móviles, un flagelo está compuesto de microtúbulos con una disposición "9 + 2". El tema de la motilidad de los espermatozoides por medio de flagelos se considera con el sistema reproductor en el capítulo 20.

Microvellosidades

En áreas del organismo especializadas para la difusión rápida, el área de la superficie de las membranas celulares se puede aumentar mediante numerosos pliegues llamados **microvellosidades**. El paso rápido de los productos de la digestión a través de las membranas epiteliales en el intestino, por ejemplo, es auxiliado por estas adaptaciones estructurales. El área de la superficie de las membranas apicales (la parte que mira hacia la luz) en el intestino aumenta por las numerosas proyecciones digitiformes delgadas (figura 3-6). Se encuentran microvellosidades similares en el epitelio del túbulo renal, el cual debe reabsorber diversas moléculas que se filtran hacia fuera de la sangre.

PUNTOS DE CONTROL

1a. Describa la estructura de la membrana plasmática.

1b. Describa la estructura y la función de los cilios, los flagelos y las microvellosidades.

2. Describa las diferentes maneras en que las células pueden fagocitar materiales en el líquido extracelular.

2b. Explique el proceso de exocitosis.

3.2 CITOPLASMA Y SUS ORGANELOS

Muchas de las funciones de una célula son desempeñadas por estructuras llamadas organelos. Entre ellos figuran los lisosomas, que contienen enzimas digestivas, así como las mitocondrias, donde se produce la mayor parte de la energía celular. Otros organelos participan en la síntesis y secreción de productos celulares.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

3. Describir la estructura y función del citoesqueleto, lisosomas, peroxisomas, mitocondrias y ribosomas.

4. Describir la estructura y las funciones del retículo endoplasmático y el complejo de Golgi, y explicar cómo interactúan.

Citoplasma y citoesqueleto

El material dentro de una célula (excluyendo el que está dentro del núcleo) se conoce como **citoplasma**, el cual contiene estructuras llamadas **organelos** que son visibles al microscopio, y el **citosol** parecido al líquido que rodea a los organelos. Cuando se observa con un microscopio sin técnicas especiales, el citoplasma parece ser uniforme y no estructurado. Aun así, el citosol no es una solución homogénea; más bien es una estructura muy organizada en la cual fibras de proteína —en la forma de *microtúbulos* y *microfilamentos*— están dispuestas en un entramado complejo que rodea los organelos delimitados por membrana. Con microscopio de fluorescencia, estas estructuras pueden visualizarse con la ayuda de anticuerpos contra sus componentes proteínicos (figura 3-7). Se cree que los microfilamentos y microtúbulos interconectados proporcionan organización estructural para enzimas citoplasmáticas y apoyo para diversos organelos.

Se dice que el entramado de microfilamentos y microtúbulos funciona como un **citoesqueleto** (figura 3-8). La estructura de este "esqueleto" no es rígida; tiene capacidad de movimiento y reorganización bastante rápidos. Las proteínas contráctiles —entre ellas actina y miosina, de las cuales depende la contracción muscular— se relacionan con los microfilamentos y microtúbulos en casi todas las células. Estas estructuras ayudan al movimiento ameboide, por ejemplo, de modo que el citoesqueleto también es la "musculatura" de la célula. Los microtúbulos, como otro ejemplo, forman el *aparato del huso* que separa los cromosomas uno de otro en la división celular. Los microtúbulos también forman las partes centrales de los cilios y los flagelos, y contribuyen a la estructura y los movimientos de estas proyecciones desde las células.

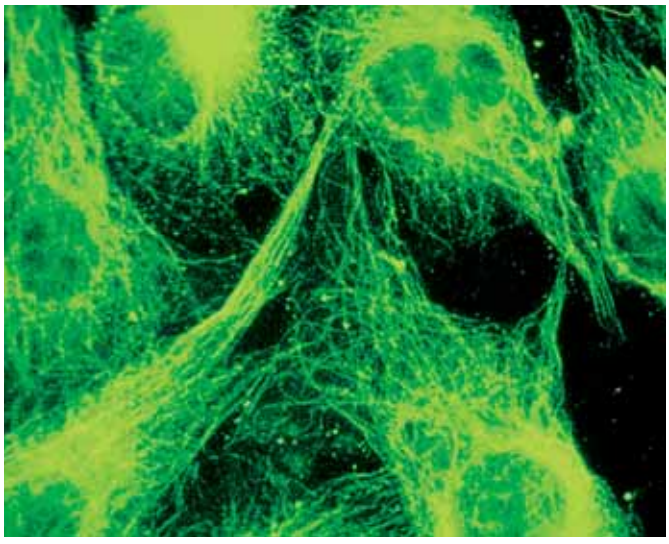


Figura 3-7 Fotografía de inmunofluorescencia de microtúbulos. Los microtúbulos en esta fotografía se visualizan con la ayuda de anticuerpos fluorescentes contra tubulina, el principal componente proteínico de los microtúbulos. AP|R

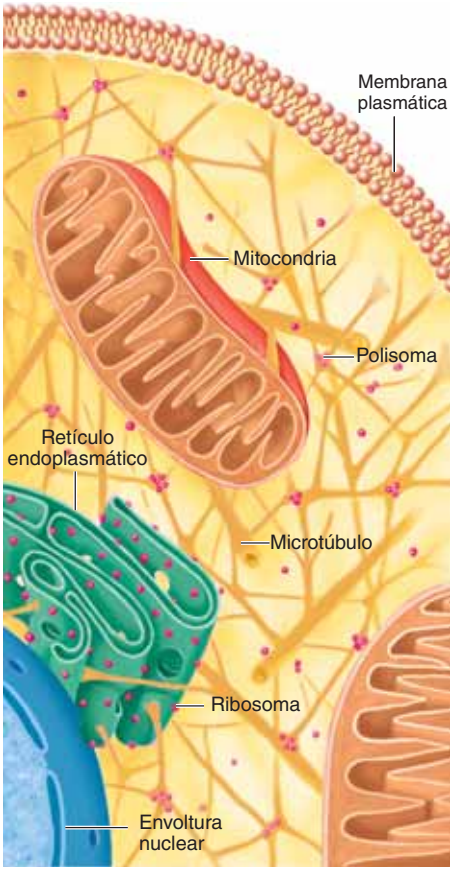


Figura 3-8 Formación del citoesqueleto por microtúbulos. Los microtúbulos también son importantes en la movilidad (el movimiento) de la célula y el movimiento de materiales dentro de la célula. AP|R

El citoesqueleto forma un sistema "ferroviario" asombrosamente complejo en una célula, en el cual los organelos grandes (como el núcleo), los organelos membranosos de menor tamaño (como las vesículas) y moléculas grandes (incluso ciertas proteínas y RNA mensajero) viajan a destinos diferentes y específicos. Los motores moleculares que mueven esta carga a lo largo de sus vías de citoesqueleto son las proteínas *miosina* (a lo largo de filamentos de actina) y las *cinesinas* y *dineínas* (a lo largo de microtúbulos). Un extremo de estos motores moleculares se fija a su carga, mientras que el otro extremo se mueve a lo largo del microfilamento o microtúbulo. Por ejemplo, las vesículas se mueven en un axón (fibra nerviosa) hacia su terminal mediante cinesina, mientras que otras vesículas pueden transportarse en la dirección opuesta a lo largo del microtúbulo por dineína.

El citoplasma de algunas células contiene sustancias químicas almacenadas en agregados llamados **inclusiones**. Los ejemplos son *gránulos de glucógeno* en el hígado, músculos estriados y algunos otros tejidos; *gránulos de melanina* en los melanocitos de la piel, y *triglicéridos* dentro de células adiposas.

Lisosomas

Después de que una célula fagocítica ha rodeado e introducido a su interior las proteínas, los polisacáridos y los lípidos presentes en una partícula de "alimento" (como una bacteria), estas moléculas aún se mantienen aisladas del citoplasma por las membranas que rodean a la vacuola alimenticia. Las moléculas grandes de proteínas, polisacáridos y lípidos primero se deben digerir hacia sus subunidades de menor tamaño (incluso aminoácidos, monosacáridos y ácidos grasos) antes de que puedan cruzar la membrana de la vacuola y entrar al citoplasma.

Las enzimas digestivas de una célula están aisladas del citoplasma y concentradas dentro de organelos delimitados por membrana llamados **lisosomas**, que contienen más de 60 enzimas diferentes. Un *lisosoma primario* es aquel que sólo contiene enzimas digestivas dentro de un ambiente más ácido que el citoplasma circundante.

Un lisosoma primario debe fusionarse con una vacuola alimenticia para formar un *lisosoma secundario* que ahora contiene el material extracelular fagocitado. La digestión de estructuras y moléculas dentro de una vacuola por las enzimas dentro de lisosomas es un proceso conocido como **autofagia**. El material extracelular digerido mediante este proceso comprende bacterias que en potencia causan enfermedad. De modo similar, se forma una membrana para convertirse en una vacuola alrededor de virus y otros agentes patógenos que han entrado en la célula; esa vacuola recibe el nombre de *autofagosoma*. La membrana del autofagosoma a continuación puede fusionarse con la membrana lisosomal de modo que las enzimas lisosomales puedan degradar los virus. De esta manera y de otras, la autofagia mediante lisosomas contribuye a la inmunidad.

Además, los autofagosomas pueden contener orgánulos dañados, como peroxisomas, mitocondrias (que se comentarán en breve) y otros; los cuales se fusionarán con lisosomas primarios de modo que la autofagia pueda proteger la célula contra los efectos tóxicos de estos orgánulos dañados. De una manera similar, las agregaciones de proteínas en potencia tóxicas dentro del citoplasma pueden ser contenidas dentro de

autofagosomas y digeridas mediante lisosomas. Además, la digestión por enzimas lisosomales se necesita para el recambio apropiado de glucógeno y ciertos lípidos; la falta de una enzima particular puede dar lugar a la acumulación excesiva de estas moléculas en la célula (que se describe en el siguiente recuadro de Aplicaciones clínicas). Un lisosoma que contiene desechos no digeridos se llama un *cuerpo residual.* Los cuerpos residuales pueden eliminar sus desechos mediante exocitosis, o los desechos pueden acumularse dentro de la célula conforme la célula envejece.

Los lisosomas también han sido llamados "bolsas suicidas" porque una rotura en sus membranas liberaría sus enzimas digestivas y, así, destruiría la célula. Esto sucede por lo normal en la *muerte celular programada* (o *apoptosis*) (sección 3.5). Un ejemplo es la pérdida de tejidos que debe acompañar al desarrollo embrionario, cuando las estructuras más tempranas (como las bolsas branquiales) se remodelan o reemplazan a medida que madura el embrión.

PISTAS de investigación clínica

Timothy tiene grandes cantidades de gránulos de glucógeno en sus células hepáticas y se observa que muchos están intactos dentro de sus lisosomas secundarios.

- ¿Qué son los lisosomas y por qué deben contener gránulos de glucógeno?
- ¿Qué clase de trastorno hereditario podría explicar estas observaciones?

APLICACIÓN CLÍNICA

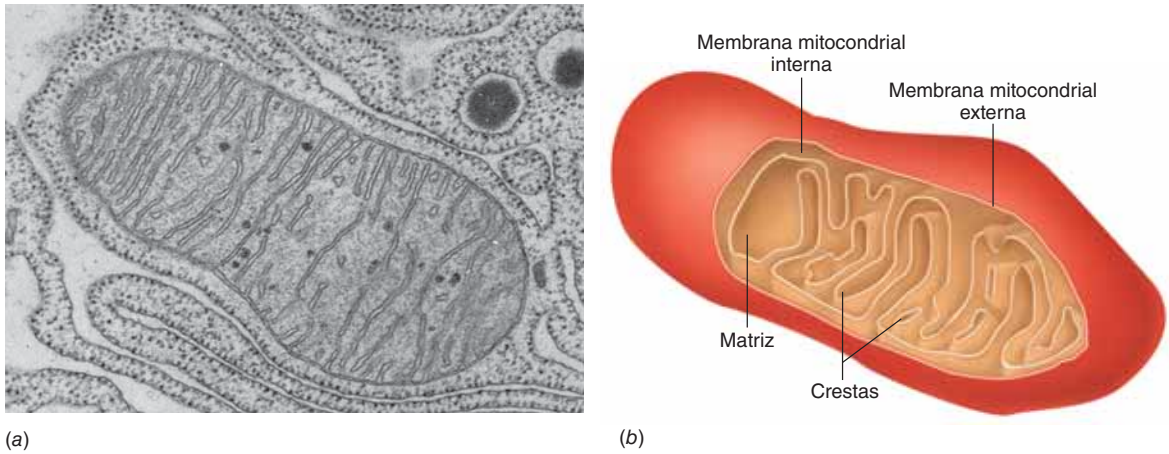
Casi todas las moléculas en la célula, si no es que todas, tienen un lapso de vida limitado. Se destruyen de manera continua y deben reemplazarse permanentemente. Por ejemplo, los lisosomas normalmente digieren a un índice particular el glucógeno y algunos lípidos complejos en el cerebro. Si una persona, debido a algún defecto genético, carece de la cantidad apropiada de estas enzimas lisosomales, la acumulación anormal resultante de glucógeno y lípidos podría destruir los tejidos. Los ejemplos de ese tipo de defectos son la **enfermedad de Tay-Sachs** y la **enfermedad de Gaucher**, que representan algunas de las 40 enfermedades por depósito lisosomal conocidas. Cada una se origina por una enzima defectuosa diferente producida por un defecto en un gen único.

Peroxisomas

Los **peroxisomas** son organelos rodeados por membrana, que contienen varias enzimas específicas que promueven reacciones oxidativas. Aunque los peroxisomas están presentes en casi todas las células, son en particular grandes y activos en el hígado.

Los peroxisomas contienen enzimas que eliminan hidrógeno de moléculas orgánicas particulares. La eliminación de hidrógeno oxida las moléculas y las enzimas que promueven estas reacciones se llaman *oxidasas* (sección 4.3). El hidrógeno es transferido a oxígeno molecular (O_2), lo que forma *peróxido de hidrógeno* (H_2O_2). Los peroxisomas son importantes en el metabolismo de aminoácidos y lípidos, y en la producción de ácidos biliares. Los peroxisomas también oxidan moléculas tóxicas, como el formaldehído y el alcohol; por ejemplo, gran parte del etanol (alcohol) ingerido en bebidas es oxidado hacia acetaldehído por peroxisomas hepáticos.

La enzima *catalasa* dentro de los peroxisomas evita la acumulación excesiva de peróxido de hidrógeno al catalizar la reacción $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$. La catalasa es una de las enzimas de acción más rápida conocidas (capítulo 4), y es esta reacción la que produce la efervescencia característica cuando se vierte peróxido de hidrógeno sobre una herida.



(*a*) (*b*)

Figura 3-9 **Estructura de una mitocondria.** *a*) Micrografía electrónica de una mitocondria. La membrana mitocondrial externa y las invaginaciones de la membrana interna —las crestas— se observan con claridad. El líquido en el centro es la matriz. *b*) Diagrama de la estructura de una mitocondria. APR

Mitocondrias

Todas las células en el cuerpo, con la excepción de los eritrocitos maduros, tienen entre cien y algunos miles de organelos llamados **mitocondrias**. Las mitocondrias sirven como sitios de producción de casi toda la energía de las células (capítulo 5, sección 5.2).

Las mitocondrias varían de tamaño y forma, pero todas tienen la misma estructura básica (figura 3-9). Cada mitocondria está rodeada por una membrana interna y una membrana externa, separadas por un espacio intermembranoso estrecho. La membrana mitocondrial externa es lisa, pero la membrana interna se caracteriza por muchos pliegues, llamados *crestas,* que se proyectan como repisas hacia el área central (o *matriz*) de la mitocondria. Las crestas y la matriz separan en compartimientos el espacio dentro de la mitocondria, y están implicados de diferentes maneras en la generación de energía celular. La estructura y las funciones de las mitocondrias se describen con mayor detalle en el contexto del metabolismo celular en el capítulo 5.

Las mitocondrias pueden migrar a través del citoplasma de una célula, y reproducirse por sí mismas. De hecho, las mitocondrias contienen su propio DNA. Todas las mitocondrias en el organismo de una persona se derivan de las que se heredan a partir del óvulo fertilizado de la madre. De este modo, todos los genes mitocondriales de una persona se heredan de la madre. El DNA mitocondrial es más primitivo (consta de una molécula circular, relativamente pequeña, bicatenaria) que se encuentra dentro del núcleo celular; por esta y otras razones, muchos científicos creen que las mitocondrias evolucionaron a partir de organismos separados, relacionados con bacterias, que invadieron a los ancestros de células animales y permanecieron en un estado de simbiosis.

Esta simbiosis quizá no siempre beneficie al huésped; por ejemplo, las mitocondrias producen radicales superóxido que pueden desencadenar un estrés oxidativo (capítulos 5 y 19), y algunos científicos creen que las acumulaciones de mutaciones en el DNA mitocondrial tal vez contribuyan al envejecimiento. Las mutaciones en el DNA mitocondrial ocurren a un ritmo al menos 10 veces más rápido que en el DNA nuclear (quizá debido a los radicales superóxido) y hay más de 150 mutaciones de DNA mitocondrial que en la actualidad se sabe que contribuyen a diferentes enfermedades de seres humanos. De cualquier modo, los genes en el DNA nuclear codifican para 99% de las proteínas mitocondriales (el DNA mitocondrial sólo contiene 37 genes) y así, muchas enfermedades mitocondriales se producen por mutaciones en el DNA nuclear. Sin embargo, el DNA mitocondrial sólo tiene 37 genes que codifican para sólo 13 proteínas (así como dos rRNA y 22 tRNA). Las proteínas se necesitan para la fosforilación oxidativa (sección 5.2), una parte esencial de la respiración aeróbica realizada por mitocondrias. En contraste, el DNA en el núcleo celular codifica para alrededor de 1 500 proteínas mitocondriales. Debido a esto, muchas enfermedades mitocondriales en realidad se producen por mutaciones en el DNA nuclear más que en el DNA mitocondrial.

Las neuronas obtienen energía en exclusiva de la respiración celular aeróbica (proceso que requiere oxígeno [capítulo 5]), que ocurre en mitocondrias. De este modo, la fisión (división) mitocondrial y el transporte a grandes distancias es importante en las neuronas, donde los axones pueden medir hasta 1 m de longitud. Las mitocondrias también pueden fusionarse entre sí, lo que ayuda a reparar las dañadas por "especies de oxígeno reactivas" generadas dentro de las mitocondrias (capítulos 5 y 19).

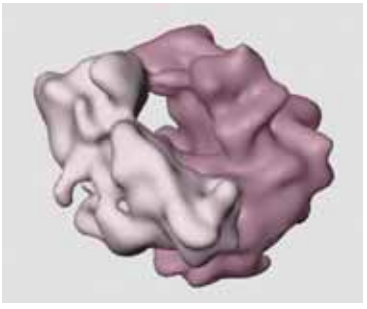


Figura 3-10 Un ribosoma está compuesto de dos subunidades. Este es un modelo de la estructura de un ribosoma, que muestra las subunidades de menor tamaño (más clara) y de mayor tamaño (más oscura). El espacio entre las dos subunidades da cabida a una molécula de RNA de transferencia, necesaria para llevar aminoácidos a la cadena polipeptídica en crecimiento. AP|R

Aunque las mitocondrias se necesitan para la respiración celular aeróbica y, así, son esenciales para la vida de la célula, la producción de especies de oxígeno reactivo por las mitocondrias puede matar la célula. Asimismo, cuando las mitocondrias quedan dañadas pueden dañar, a su vez, su célula huésped por el escape de moléculas mitocondriales tóxicas hacia el citoplasma. La célula se protege a sí misma al encerrar las mitocondrias dañadas dentro de un autofagosoma, que a continuación puede fusionarse con un lisosoma y ser digerido mediante el proceso de autofagia (véase antes).

Ribosomas

Los ribosomas a menudo se llaman las "fábricas de proteína" de la célula porque es aquí que se producen proteínas de acuerdo con la información genética contenida en el RNA mensajero (sección 3.4). Los ribosomas son bastante pequeños —alrededor de 25 nm de tamaño— y pueden encontrarse tanto libres en el citoplasma como ubicados sobre la superficie de un organelo llamado el retículo endoplasmático (que se comenta a continuación).

Cada ribosoma consta de dos subunidades (figura 3-10), que se designan 30S y 50S con base en su índice de sedimentación en una centrífuga (esto se mide en unidades Svedberg, de las cuales se deriva la "S"). Cada una de las subunidades está compuesta tanto de RNA ribosómico como de proteínas. Al contrario de expectativas más tempranas de la mayoría de los científicos, ahora parece ser que las moléculas de RNA ribosómico sirven como enzimas (llamadas *ribozimas*) para muchas de las reacciones en los ribosomas que se requieren para la síntesis de proteína. La síntesis de proteína se cubre en la sección 3.4, y el tema general de las enzimas y la catálisis, en el capítulo 4.

Retículo endoplasmático

Casi todas las células contienen un sistema de membranas conocido como **retículo endoplasmático**, el cual puede ser de dos tipos: 1) **granular** (**rugoso**) o 2) **agranular** (**liso**) (figura 3-11). Un retículo endoplasmático granular porta ribosomas sobre su superficie, no así el agranular. El retículo endoplasmático agranular sirve para diversos propósitos en diferentes células; proporciona un sitio para reacciones enzimáticas en la produc-

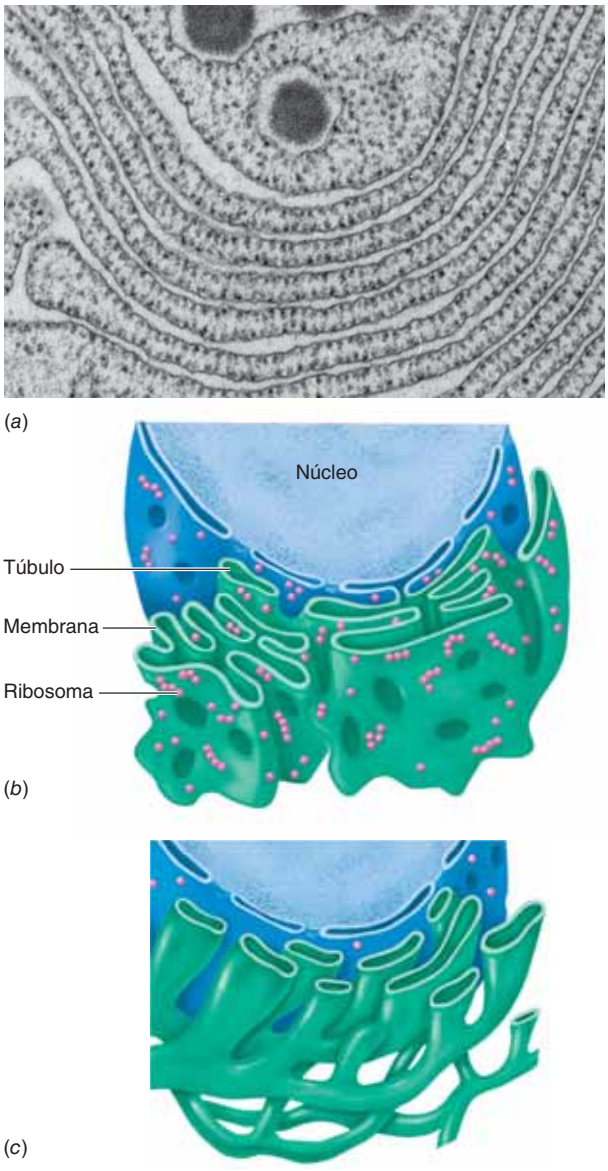


Figura 3-11 **Retículo endoplasmático.** *a*) Micrografía electrónica de un retículo endoplasmático granular (alrededor de 100 000×). El retículo endoplasmático granular *b*) tiene ribosomas fijos a su superficie, mientras que el retículo endoplasmático agranular *c*) carece de ribosomas. AP|R

ción y desactivación de hormonas esteroides, por ejemplo, y como un sitio para el almacenamiento de Ca^{2+} en células de músculo estriado. El retículo endoplasmático granular es abundante en las células que son activas en la síntesis y secreción de proteína, como las de muchas glándulas exocrinas y endocrinas.

APLICACIÓN CLÍNICA

El retículo endoplasmático agranular en células del hígado contiene enzimas que se usan para la desactivación de hormonas esteroides y muchos fármacos. Esta desactivación por lo general se logra mediante reacciones que convierten estos compuestos en formas más hidrosolubles y menos activas, que pueden excretarse con mayor facilidad por los riñones. Cuando las personas toman ciertos fármacos (como alcohol y fenobarbital) durante un periodo muy prolongado, se requieren dosis cada vez mayores de estos compuestos para lograr el efecto producido inicialmente. Este fenómeno, llamado **tolerancia**, se acompaña de crecimiento del retículo endoplasmático agranular y, así, un aumento de la cantidad de enzimas encargadas de la desactivación de estos fármacos.

PISTAS de investigación clínica

Las células hepáticas de Timothy muestran un retículo endoplasmático liso extraordinariamente extenso.

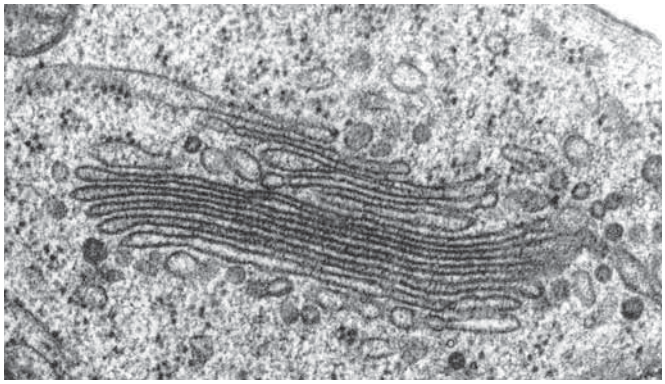
- ¿Qué es un retículo endoplasmático liso y por qué sería extraordinariamente extenso en las células hepáticas de Timothy?

Complejo de Golgi

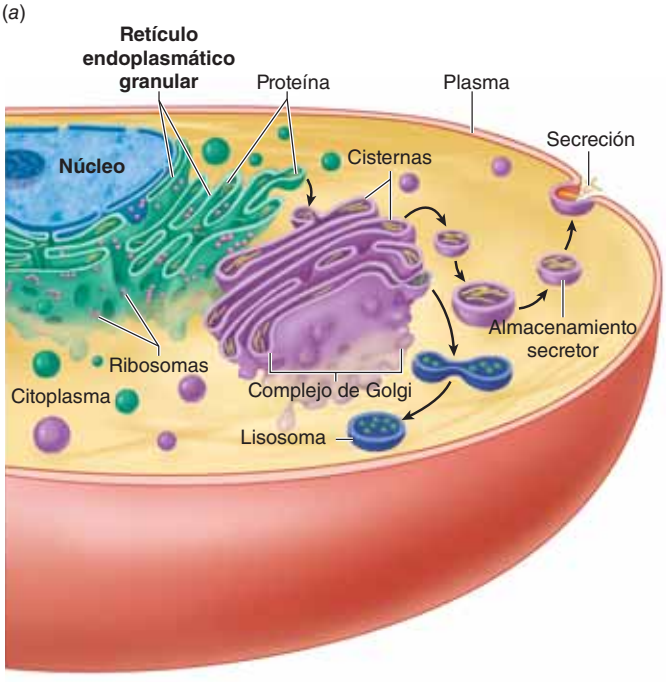
El **complejo de Golgi** (también llamado **aparato de Golgi**) consta de una pila de varios sacos aplanados (figura 3-12), algo así como una pila de panqueques (hot cakes), pero los "panqueques" del saco de Golgi son huecos, con cavidades llamadas *cisternas* dentro de cada saco. Un lado de la pila mira hacia el retículo endoplasmático y sirve como un sitio de entrada para vesículas provenientes de este último, que contienen productos celulares. El otro lado de la pila mira hacia la membrana plasmática y los productos celulares de algún modo se transfieren a ese lado. Esto quizá se deba a que los productos se pasan de un saco hacia el siguiente, probablemente en vesículas, hasta que alcanzan el saco que mira hacia la membrana plasmática. De manera alternativa, el saco que recibe los productos provenientes del retículo endoplasmático quizá se mueva a través de la pila hasta llegar al otro lado.

Cualquiera que sea el mecanismo por el cual el producto celular se mueve a través del complejo de Golgi, queda modificado desde el punto de vista químico y, entonces, en el saco que mira hacia la membrana plasmática, se empaca en vesículas que salen del saco. Dependiendo de la naturaleza del producto celular, las vesículas que abandonan el complejo de Golgi pueden convertirse en lisosomas, o vesículas secretoras (en las cuales el producto se libera desde la célula mediante exocitosis) o tal vez desempeñen otras funciones.

El reverso de la exocitosis es la endocitosis, como se describió; la vesícula membranosa que se forma mediante ese proceso es un *endosoma*. Algunas proteínas celulares que se liberaron mediante exocitosis se reciclan por medio de una vía que es en esencia el reverso de la descrita en la figura 3-12. Esta vía reversa se llama **transporte retrógrado**, porque las proteínas dentro del líquido extracelular se introducen a la célula y después se llevan al aparato de Golgi y el retículo endoplasmático. La capacidad de algunas toxinas, como la toxina del cólera, y proteínas de virus (incluso componentes del HIV), para infectar células, depende del transporte retrógrado.



(*a*)



(*b*)

Figura 3-12 **Complejo de Golgi.** *a*) Micrografía electrónica de un complejo de Golgi. Note la formación de vesículas en los extremos de algunos de los sacos aplanados. *b*) Ilustración del procesamiento de proteínas por el retículo endoplasmático granular y el complejo de Golgi. AP R

PUNTOS DE CONTROL

3a. Explique por qué los microtúbulos y los microfilamentos pueden considerarse el esqueleto y la musculatura de una célula.

3b. Describa las funciones de los lisosomas y los peroxisomas.

3c. Describa la estructura y las funciones de las mitocondrias.

3d. Explique cómo las mitocondrias pueden proporcionar una herencia genética derivada sólo de la madre.

3e. Describa la estructura y función de los ribosomas.

4. Distinga los dos tipos de retículo endoplasmático y explique la relación entre el retículo endoplasmático y el complejo de Golgi.

3.3 NÚCLEO CELULAR Y EXPRESIÓN DE GENES

El núcleo es el organelo que contiene el DNA de una célula. Un gen es un tramo de DNA que codifica para la producción de una cadena polipeptídica específica. Para que los genes se expresen, primero deben dirigir la producción de las moléculas de RNA complementarias. Ese proceso se conoce como transcripción genética.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

5. Describir la estructura del núcleo y de la cromatina, y distinguir entre diferentes tipos de RNA.

6. Explicar de qué modo el DNA dirige la síntesis de RNA en la transcripción genética.

Casi todas las células en el organismo tienen un solo **núcleo** (figura 3-13). Las excepciones son las células de músculo esquelético, que tienen muchos núcleos, y los eritrocitos maduros, que carecen de núcleo. El núcleo está encerrado por dos membranas —una interna y una externa— que juntas reciben el nombre de **envoltura nuclear**. La membrana externa es continua con el retículo endoplasmático en el citoplasma. En varios puntos, las membranas interna y externa se fusionan mediante estructuras llamadas *complejos de poro nuclear*; tales estructuras funcionan como remaches y sostienen juntas ambas membranas. Cada complejo de poro nuclear tiene una abertura central, el *poro nuclear* (figura 3-13), rodeado por anillos y columnas de proteínas interconectados. Las moléculas pequeñas pueden pasar a través de los complejos mediante difusión, pero el movimiento de proteína y RNA a través de los poros nucleares es un proceso selectivo que requiere energía y proteínas para transportar su carga hacia dentro y fuera del núcleo.

El transporte de proteínas específicas desde el citoplasma hacia el núcleo a través de los poros nucleares puede desempeñar diversas funciones, entre ellas regulación de la expresión de gen por hormonas (capítulo 11). La expresión de gen requiere el transporte de RNA hacia fuera del núcleo, donde se forma. Como se describe en esta sección, los genes son regiones de DNA dentro del núcleo. Cada gen contiene el código para la producción de un tipo particular de RNA llamado RNA mensajero (mRNA). Conforme una molécula de mRNA se transporta a través del poro nuclear, queda asociada con ribosomas que están libres en el citoplasma o asociados con el retículo endoplasmático granular. A continuación el mRNA proporciona el código para la producción de un tipo específico de proteína.

La estructura primaria de la proteína (su secuencia de aminoácidos) está determinada por la secuencia de bases en el mRNA. La secuencia de bases de este último se ha determinado con anterioridad por la secuencia de bases en la región del DNA (el gen) que codifica para el mRNA. Por consiguiente, la

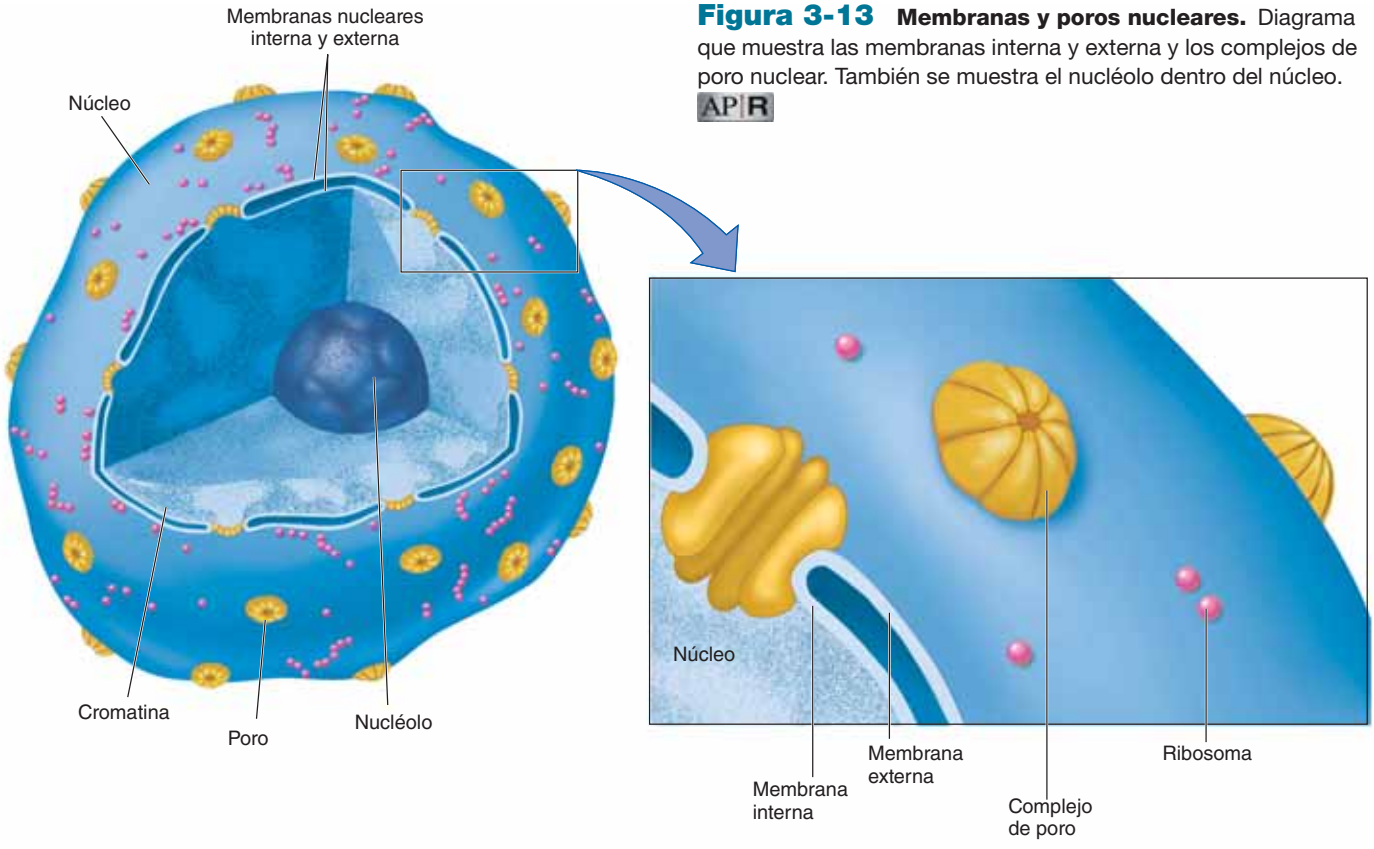


Figura 3-13 **Membranas y poros nucleares.** Diagrama que muestra las membranas interna y externa y los complejos de poro nuclear. También se muestra el nucléolo dentro del núcleo.
AP|R

expresión genética ocurre en dos etapas: primero **transcripción genética** (síntesis de RNA) y después **traducción genética** (síntesis de proteína).

Cada núcleo contiene una o más áreas oscuras (figura 3-13). Estas regiones, que no están rodeadas por membranas, se conocen como **nucléolos**. El DNA dentro de los nucléolos contiene los genes que codifican para la producción de RNA ribosómico (rRNA).

Genoma y proteoma

El **genoma** puede referirse a todos los genes en un individuo particular o a todos los genes en una especie particular. A partir de información obtenida mediante el *Human Genome Project*, los científicos en la actualidad creen que una persona tiene alrededor de 25 000 genes diferentes. Los **genes** son regiones de DNA que codifican (por medio del RNA) para cadenas polipeptídicas. Hasta hace poco se creía que un gen codificaba para una proteína o al menos una cadena polipeptídica (recuerde que algunas proteínas constan de dos o más cadenas polipeptídicas; por ejemplo véase la figura 2-27*e*). Sin embargo, cada célula produce bastante más de 100 000 proteínas diferentes, de modo que el número de proteínas excede con mucho el número de genes.

El término **proteoma** se ha acuñado para referirse a todas las proteínas producidas por el genoma; este concepto es complicado porque, en una célula dada, alguna porción del genoma es inactiva. Hay proteínas producidas por una neurona que no se producen en una célula hepática, y viceversa. Además, una célula dada producirá diferentes proteínas en diferentes momentos, como resultado de emisión de señales por hormonas y otros reguladores.

APLICACIÓN CLÍNICA

El **Human Genome Project** empezó en 1990 como un esfuerzo internacional para secuenciar el genoma humano. El éxito se anunció en 2001 cuando dos grupos publicaron sus secuencias. Pronto quedó de manifiesto que el DNA humano es 99.6% similar entre las personas; la variación genética humana depende de sólo 0.4%. Dado que el genoma humano contiene alrededor de 6 000 millones de pares de bases, esta diferencia entre una persona y otra aún asciende a alrededor de 24 millones de pares de bases. Los científicos también se sorprendieron al descubrir que el ser humano tiene menos de 25 000 genes (segmentos que codifican para cadenas polipeptídicas), en lugar de los 100 000 genes que previamente se creía que había.

En 2005 el *International Haplotype Project* (o **HapMap Project**) proporcionó un mapa del genoma de variaciones de pares de bases únicos comunes, también conocidas como *polimorfismos de un solo nucleótido* (que se abrevia *SNP*), entre diferentes personas. Los científicos esperan usar esta información para determinar diferentes predisposiciones a enfermedades complejas e idear tratamientos médicos personalizados. Empero, la aplicación del conocimiento genómico a la medicina aún se encuentra en sus inicios.

Entonces, ¿cómo un gen produce más de una proteína? Esto todavía no se entiende por completo. Parte de la respuesta tal vez incluya lo que sigue: 1) un RNA dado codificado por un gen se puede cortar y empalmar de diferentes maneras como se describió brevemente (figura 3-17); 2) una cadena polipeptídica particular puede asociarse con diferentes cadenas polipeptídicas para producir diferentes proteínas, y 3) muchas proteínas tienen carbohidratos o lípidos unidos a ellas, lo que altera sus funciones. También hay diversas *modificaciones postraduccionales* de proteínas (efectuadas después de que se han formado las proteínas), incluso cambios químicos como metilación y fosforilación, así como la división de moléculas progenitoras de cadenas polipeptídicas de mayor tamaño hacia polipéptidos de menor tamaño con acciones diferentes. Los científicos han estimado que una proteína promedio tiene al menos 2 o 3 de esas modificaciones postraduccionales. Tales variaciones de los productos polipeptídicos de un gen permiten que el proteoma humano sea muchas veces más grande que el genoma.

Parte del desafío de entender el proteoma es identificar todas las proteínas. Esta es una enorme empresa, que comprende muchos laboratorios y compañías de biotecnología. No obstante, la función de una proteína no sólo depende de su composición, sino también de su estructura tridimensional, o terciaria (figura 2-27*d*), y de cómo interactúa con otras proteínas. El estudio de la genómica, la proteómica y disciplinas relacionadas desafiará a los científicos durante el futuro previsible y, se espera, rendirá importantes aplicaciones médicas en los años venideros.

Cromatina

El DNA está compuesto de cuatro subunidades de nucleótidos diferentes que contienen las bases nitrogenadas adenina, guanina, citosina y timina. Estos nucleótidos forman dos cadenas

APLICACIÓN CLÍNICA

Se estima que sólo alrededor de 300 genes de un total de aproximadamente 25 000 están activos en cualquier célula dada. Esto se debe a que cada célula se especializa para funciones particulares en un proceso llamado *diferenciación.* Las células diferenciadas de un adulto se derivan de las del embrión. Las **células madre embrionarias** pueden convertirse en cualquier célula del cuerpo —se dice que son *pluripotentes*—. La cromatina en las células madre embrionarias es en su mayor parte eucromatina, con una estructura abierta que permite que sus genes se expresen. A medida que procede el desarrollo, aparecen regiones más condensadas de heterocromatina conforme los genes quedan silenciados durante la diferenciación. Las *células madre adultas* pueden diferenciarse hacia diversos tipos de células específicos, pero en circunstancias normales no son pluripotentes; por ejemplo, la médula ósea de un adulto contiene esas células madre (lo que también se describe en el capítulo 13). Incluyen **células madre hematopoyéticas**, que pueden formar las células de la sangre, y **células madre mesenquimatosas**, que pueden diferenciarse hacia osteocitos (células óseas), condrocitos (células de cartílago), adipocitos (células de grasa) y otros derivados del mesodermo (una capa germinal embrionaria; capítulo 20). Las **células madre neurales** (también descritas en el capítulo 8) se han identificado en el sistema nervioso de adultos. Éstas pueden migrar hacia ubicaciones particulares y diferenciarse hacia neuronas y tipos de células gliales específicos en estas ubicaciones. Muchos científicos esperan que las células madre crecidas en cultivo de tejido algún día puedan usarse para hacer crecer tejidos y órganos trasplantables.

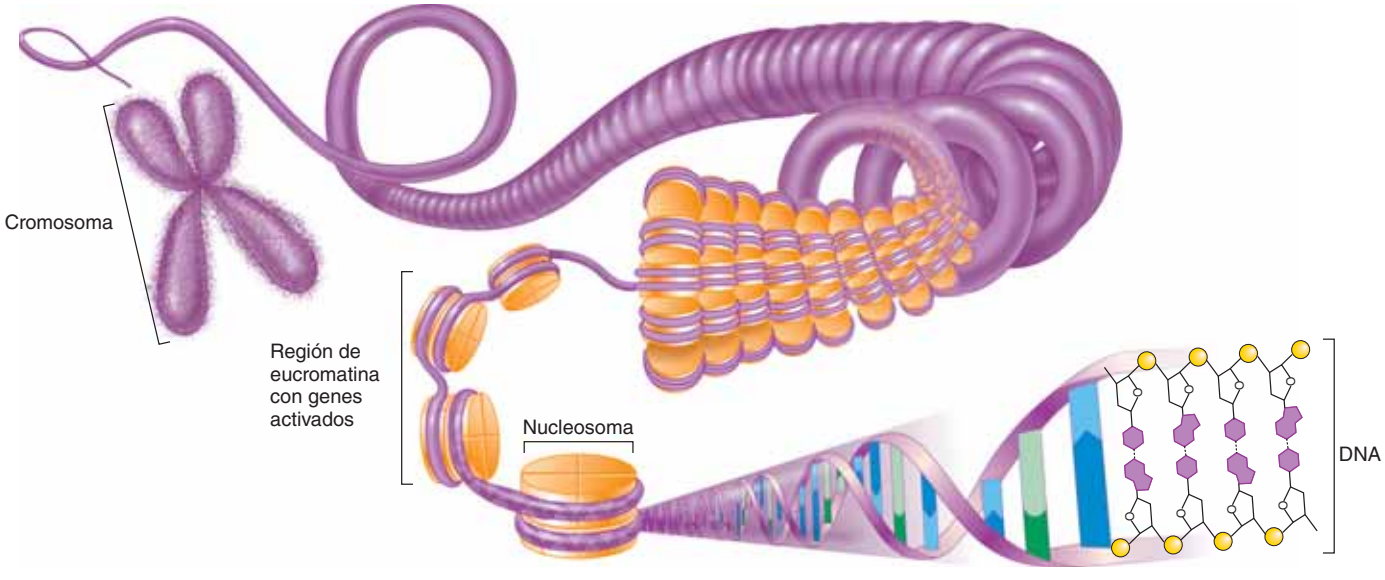


Figura 3-14 **Estructura de la cromatina.** Parte del DNA está enrollado alrededor de complejos de proteínas histona, que forman partículas conocidas como nucleosomas. APR

de polinucleótidos, unidas por apareamiento de bases complementarias y que giran para formar una doble hélice. Esta estructura se comenta en el capítulo 2 y se ilustra en las figuras 2-31 y 2-32.

El DNA dentro del núcleo celular se combina con proteína para formar **cromatina**, el material filiforme que constituye los cromosomas. Gran parte del contenido de proteína de la cromatina es de un tipo conocido como *histonas*. Las proteínas histonas tienen carga positiva y están organizadas para formar carretes, alrededor de los cuales se enrollan las cadenas de DNA con carga negativa. Cada carrete consta de dos vueltas de DNA, que comprende 146 pares de bases, enrolladas alrededor de un centro de proteínas histonas. Este enrollamiento crea partículas conocidas como **nucleosomas** (figura 3-14).

La cromatina que tiene actividad en la transcripción genética (síntesis de RNA) está en una forma relativamente extendida, que se conoce como **eucromatina**. En contraste, la **heterocromatina** está muy condensada y forma áreas de aspecto lleno de manchas en el núcleo. La heterocromatina condensada contiene genes que están permanentemente desactivados.

En la eucromatina, los genes pueden estar activados o reprimidos en diferentes momentos; se cree que esto se logra mediante cambios químicos en las histonas. Esos cambios comprenden acetilación (la adición de dos grupos químicos de dos carbonos de longitud), que activa la transcripción genética y desacetilación (la eliminación de esos grupos), que suspende la transcripción del gen. La acetilación de histona produce una configuración menos condensada, más abierta, de la cromatina en ubicaciones específicas (figura 3-15), lo que permite que factores de transcripción (los que promueven la síntesis de RNA, que se describe a continuación) "lean" el DNA.

Síntesis de RNA

Cada gen es un tramo de DNA que mide varios miles de pares de nucleótidos de largo. El DNA en una célula humana que contie-

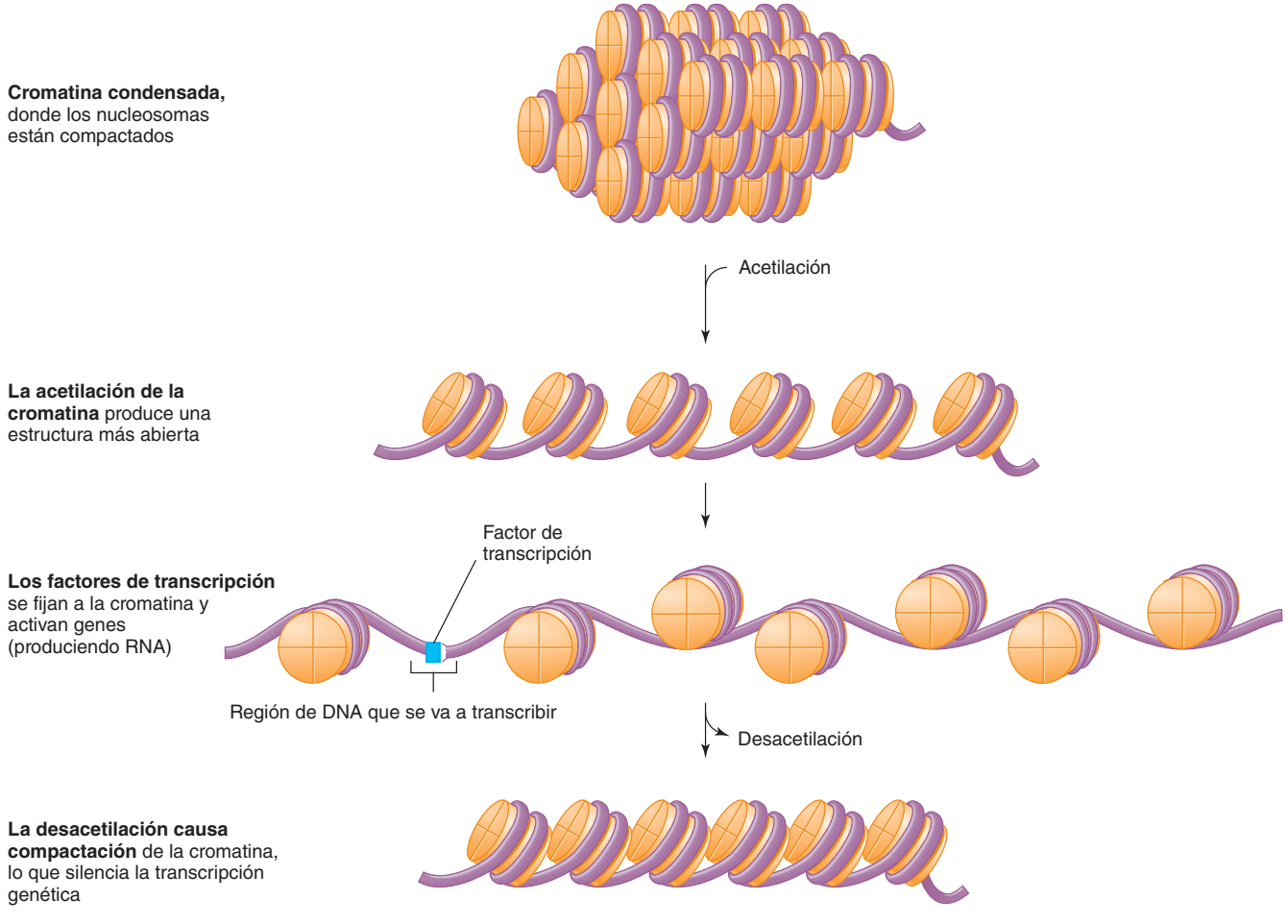


Figura 3-15 **La estructura de la cromatina afecta la expresión de genes.** La estructura de la cromatina afecta la capacidad del DNA para ser transcrito hacia RNA mensajero. Los genes están silenciados cuando la cromatina está condensada. La acetilación (adición de grupos de dos carbonos) produce una estructura de cromatina más abierta que puede ser activada por factores de transcripción, lo que produce mRNA. La desacetilación (la eliminación de los grupos acetilo) silencia la transcripción genética. AP|R

ne más de 3 000 millones de pares de bases, suficiente para codificar para al menos tres millones de proteínas. Dado que la célula promedio del ser humano contiene menos proteínas que esto (30 000 a 150 000 proteínas diferentes), se deduce que sólo una fracción del DNA en la célula se usa para codificar para proteínas. Parte del DNA puede ser inactivo o redundante y parte sirve para regular las regiones que codifican para proteínas.

Para que el código genético se traduzca hacia la síntesis de proteínas específicas, el código del DNA primero se debe copiar en una cadena de RNA. Esto se logra mediante *síntesis de RNA dirigida por DNA* —esto es, el proceso de la **transcripción genética**.

Hay secuencias de bases para "inicio" y "paro", y regiones de DNA que funcionan como *promotores* de la transcripción de gen. Muchas moléculas reguladoras, como algunas hormonas, actúan como **factores de transcripción** al unirse a la región promotora de un gen específico y estimular la transcripción genética. La transcripción (síntesis de RNA) requiere la enzima **RNA polimerasa**, que se relaciona con una región promotora para transcribir un gen individual. Esta enzima tiene una estructura globular, con una cavidad central grande; cuando rompe los enlaces de hidrógeno entre cadenas de DNA, las cadenas separadas se fuerzan a apartarse dentro de esta cavidad. Las bases liberadas a continuación pueden aparearse (mediante formación de enlaces de hidrógeno) con bases de nucleótidos de RNA complementarias presentes en el nucleoplasma.

Este apareamiento de bases, como el que ocurre en la replicación del DNA (descrito más adelante), sigue la ley del apareamiento de bases complementarias: *la guanina se enlaza con citosina* (y viceversa), y *la adenina se enlaza con uracilo* (porque el uracilo en el RNA es equivalente a la timina en el DNA). Sin embargo, a diferencia de la replicación del DNA, sólo *una* de las dos cadenas de DNA liberadas sirve como guía para la síntesis de RNA (figura 3-16). Una vez que se ha producido una molécula de RNA, se desprende de la cadena de DNA con base en la cual se formó. Este proceso puede continuar indefinidamente y producir miles de copias de RNA de la cadena de DNA que se está transcribiendo. Cuando el gen ya no se transcribe, las cadenas de DNA separadas pueden volver a juntarse.

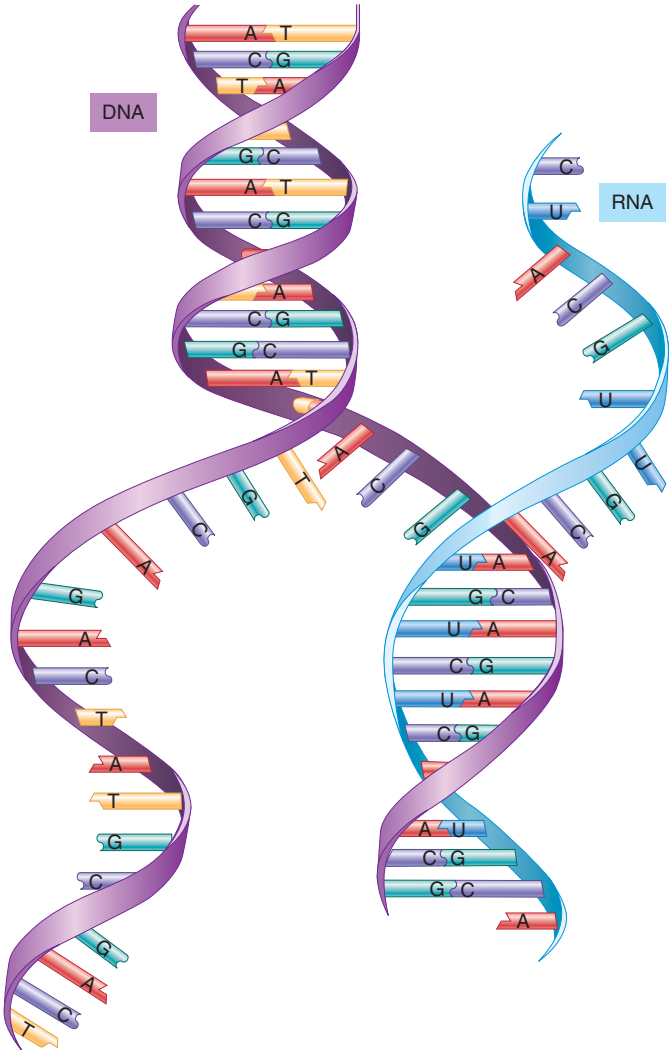


Figura 3-16 **Síntesis (transcripción) de RNA.** Note que sólo una de las dos cadenas de DNA se usa para formar una molécula de RNA monocatenaria. APR

Tipos de RNA

Hay cuatro tipos de RNA que se requieren para la expresión de genes: 1) **RNA mensajero precursor** (**pre-mRNA**), se altera dentro del núcleo para formar mRNA; 2) **RNA mensajero (mRNA)**, contiene el código para la síntesis de proteínas específicas; 3) **RNA de transferencia (tRNA)**, se necesita para decodificar el mensaje genético contenido en el mRNA, y 4) **RNA ribosómico (rRNA)**, forma parte de la estructura de los ribosomas. El DNA que codifica para la síntesis de RNA está ubicado en la parte del núcleo llamada nucléolo. El DNA que codifica para la síntesis de pre-mRNA y tRNA está localizado en otro lugar en el núcleo.

En bacterias, donde la biología molecular del gen se entiende mejor, un gen que codifica para un tipo de proteína produce una molécula de mRNA que empieza a dirigir la síntesis de proteína tan pronto como se transcribe; ese no es el caso en organismos superiores, incluso humanos. En células superiores se produce un pre-mRNA que debe modificarse dentro del núcleo antes de que pueda entrar al citoplasma como mRNA y dirigir la síntesis de proteína.

El mRNA precursor es de mayor tamaño que el mRNA que forma. Sorprende que este tamaño grande del pre-mRNA no se deba a exceso de bases en los extremos de la molécula que deben recortarse; más bien, las bases excesivas están ubicadas *dentro* del pre-mRNA. En otras palabras, el código genético para una proteína particular está dividido por tramos de pares de bases que no contribuyen al código. Estas regiones de DNA no codificador dentro de un gen se llaman *intrones;* las regiones codificadoras se conocen como *exones.* En consecuencia, el pre-mRNA se debe empalmar para hacer mRNA (figura 3-17).

Cuando el genoma humano fue secuenciado, se descubrió que el ser humano tiene alrededor de 25 000 genes y, aun así, produce más de 100 000 proteínas diferentes, con lo que quedó claro que un gen podía codificar para más de una proteína; de hecho, genes individuales codifican para un promedio de tres proteínas diferentes. En gran parte, esto se logra mediante **empalme alternativo** de exones. Dependiendo de cuáles tramos de los pares de bases del gen se eliminan como intrones y

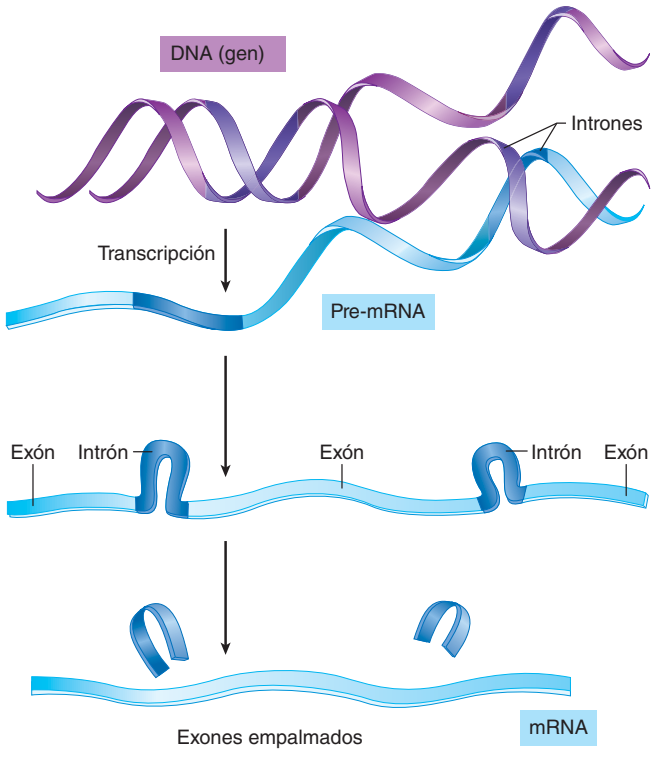


Figura 3-17 Procesamiento de pre-mRNA hacia mRNA. Las regiones no codificadoras de los genes, llamadas intrones, producen bases en exceso dentro del pre-mRNA. Estas bases excesivas se eliminan y las regiones codificadoras del mRNA se empalman. Los exones pueden empalmarse en diferentes secuencias para producir diferentes mRNA y, así, diferentes proteínas. AP|R

cuáles funcionan como exones para ser empalmados juntos, un gen dado puede producir varias moléculas de mRNA diferentes y codificar para varias proteínas diferentes.

Se estima que de 92 a 94% de los genes humanos pasa por empalme alternativo de exones; la mayor parte de la variación ocurre entre tejidos diferentes. El gen promedio contiene ocho exones, aunque el número puede ser mucho mayor —¡el gen que codifica para la proteína titina contiene 234!—. El empalme de estos exones de diferentes maneras podría producir muchas variaciones del producto proteínico. Así, el proteoma del humano es de mucho mayor tamaño que el genoma, lo que permite que haya tremenda flexibilidad para las diferentes funciones.

Los intrones se cortan del pre-mRNA y los extremos de los exones se empalman mediante macromoléculas llamadas *snRNP*, lo que produce el mRNA funcional que abandona el núcleo y entra al citoplasma. SnRNP significa *ribonucleoproteínas nucleares pequeñas* (*small nuclear ribonucleoproteins*). Son pequeños agregados de RNA y proteína, parecidos a ribosoma, que forman un cuerpo llamado *espliceosoma* o *empalmosoma* que empalma los exones entre sí.

¿Los intrones —eliminados del pre-mRNA en la formación de mRNA— tienen importancia funcional? Y, dado que menos de 2% del DNA codifica para proteínas, ¿qué hay acerca de todo el demás DNA localizado entre los genes que codifican para proteína? ¿Todo es "basura"? Los científicos alguna vez creyeron eso, pero la evidencia sugiere que las moléculas de RNA pueden tener por sí mismas importantes funciones reguladoras en la célula; por ejemplo, se ha mostrado que en algunos casos el RNA transcrito a partir de regiones de DNA que no codifican para proteínas ayuda a regular la expresión de regiones que lo hacen. Esto indica que una descripción del genoma, e incluso del proteoma, puede no proporcionar un entendimiento completo de todas las maneras en que el DNA regula a la célula.

Interferencia por RNA

El Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2006 se otorgó por el descubrimiento de la **interferencia por RNA (RNA$_i$)**, un proceso regulador efectuado por moléculas de RNA. En este proceso, ciertas moléculas de RNA que no codifican para proteínas pueden evitar la expresión (traducción) de moléculas de mRNA específicas. La interferencia por RNA está mediada por dos tipos muy similares de RNA. Un tipo se forma a partir de moléculas de RNA bicatenarias más largas que abandonan el núcleo y se procesan en el citoplasma mediante una enzima (llamada *Dicer*) hacia moléculas de RNA bicatenarias cortas (de 21 a 25 nucleótidos de largo) llamadas **RNA de interferencia corto**, o **siRNA**. El RNA bicatenario se forma por transcripción de un segmento de dos cadenas de DNA complementarias, o a partir de RNA bicatenario producido por un virus dentro de la célula huésped. En este sentido, la interferencia por RNA es un mecanismo para ayudar a combatir la infección viral.

El otro tipo de RNA corto que participa en la interferencia por RNA se forma a partir de cadenas de RNA más largas que se pliegan hacia asas en horquilla que semejan RNA bicatenario. Éstas se procesan mediante una enzima en el núcleo y después por Dicer en el citoplasma hacia moléculas de RNA bicatenarias cortas (de alrededor de 23 nucleótidos de largo) conocidas como **microRNA (miRNA)**. Una de las dos cadenas del siRNA y del miRNA a continuación introduce una partícula de proteína llamada *complejo silenciador inducido por RNA* (*RNA-induced silencing complex* [*RISC*]), de modo que este RNA monocatenario puede aparearse mediante formación de enlaces de bases complementarias a moléculas de mRNA específicas establecidas como objetivo para interferencia.

Puede haber un rango en el grado de formación de pares de bases complementarias entre un siRNA o miRNA y varios mRNA diferentes. Un siRNA puede ser perfectamente complementario a un mRNA particular, lo cual forma un dúplex de siRNA-mRNA. En este caso, el RISC evitará que el mRNA sea traducido al causar destrucción del mRNA. Como resultado, un siRNA único puede silenciar un mRNA particular. En contraste con el siRNA, casi todas las moléculas de miRNA sólo son parcialmente complementarias a las moléculas de mRNA que reprimen. El mecanismo de esta represión es complejo y parece involucrar tanto traducción alterada del mRNA como degradación aumentada del mismo. Como resultado, la síntesis de las proteínas específicas se reduce pero no se suprime. Esta represión contribuye al control apropiado de muchos procesos esenciales en la célula.

Los científicos estiman que hay 700 a 1 000 moléculas de miRNA diferentes en el genoma humano. Genes separados codifican para muchos de éstos, pero otros se derivan de intrones dentro de genes que codifican para proteínas. En ese caso,

cuando el pre-mRNA se corta y los exones se empalman juntos para sintetizar un mRNA (figura 3-17), un intrón eliminado en el proceso es procesado hacia un miRNA que regula el mRNA.

Con todo, un miRNA puede regular la expresión de más de un mRNA. Esto es posible porque un miRNA puede ser incompletamente complementario para varias moléculas de mRNA diferentes (de genes diferentes), lo que hace que queden silenciadas. De esta manera, un miRNA único puede silenciar hasta un estimado de 200 moléculas de mRNA diferentes. En la actualidad, los científicos estiman que al menos 30% de los genes del ser humano está regulado por miRNA.

Los científicos han descubierto algunos cientos de moléculas de miRNA diferentes en seres humanos y han generado bibliotecas de miRNA para silenciar la expresión de muchos genes. Esto puede ayudar en el estudio de la regulación genética normal y llevar a aplicaciones médicas. Por ejemplo, un miRNA que inhibe la expresión de un *gen supresor tumoral* puede promover el cáncer, mientras que un miRNA diferente que reprime un *oncogén* (que promueve el cáncer) podría tener el efecto opuesto. En general, las células tumorales producen menos moléculas de miRNA que las células normales y los cambios en el perfil de miRNA de cáncer metastásico podrían usarse para determinar el origen, la agresividad y el tratamiento más eficaz del cáncer. En células de cáncer hepático de ratones, a últimas fechas se encontró disminución anormal de un miRNA particular que suprime la expresión de *proteínas ciclina*, necesarias para la progresión por el ciclo celular (sección 3.5); la introducción de este miRNA en las células tumorales inhibió su proliferación y el crecimiento de este cáncer.

En el futuro, la interferencia por RNA quizá se use médicamente para suprimir la expresión de genes específicos, sea genes anormales del paciente, o los genes de virus infecciosos. En el momento en que se escribió el presente capítulo, el uso de un siRNA para tratar degeneración macular relacionada con la edad (una causa importante de ceguera) se encontraba en estudios clínicos fase III y otros estaban en desarrollo para tratar la misma enfermedad, así como infección por virus sincitial respiratorio, colesterol alto en sangre, enfermedad de Huntington, hepatitis C, tumores sólidos, linfoma por SIDA y otras enfermedades. De manera alternativa, los fármacos en desarrollo para tratar hepatitis C y otras enfermedades están diseñados para bloquear la capacidad de moléculas de miRNA específicas para inhibir la expresión genética. Aunque estos fármacos tal vez resulten eficaces, su seguridad es una preocupación continua.

✔ PUNTOS DE CONTROL

5. Describa el aspecto y la composición de la cromatina y la estructura de los nucleosomas. Comente la importancia de las proteínas histona.

6a. Explique cómo se produce el RNA dentro del núcleo de acuerdo con la información contenida en el DNA.

6b. Explique cómo el mRNA precursor se modifica para producir mRNA.

3.4 SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE PROTEÍNA

Para que un gen se exprese, primero debe usarse como una guía, o plantilla, en la producción de una cadena complementaria de RNA mensajero. Este mRNA a continuación se usa por sí mismo como una guía para producir un tipo de proteína particular cuya secuencia de aminoácidos está determinada por la secuencia de tripletes de bases (codones) en el mRNA.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

7. Explicar cómo el RNA dirige la síntesis de proteínas en la traducción genética.

8. Describir cómo las proteínas se pueden modificar después de traducción genética, y el papel de la ubiquitina y el proteasoma en la degradación de proteína.

Cuando el mRNA entra al citoplasma, se fija a **ribosomas** que aparecen en el microscopio electrónico como numerosas partículas pequeñas. Un ribosoma está compuesto de cuatro moléculas de RNA ribosómico y 82 proteínas, dispuestas para formar dos subunidades de tamaño desigual. El mRNA pasa a través de varios ribosomas para formar una estructura en "sarta de perlas" llamada *polirribosoma* (o *polisoma*, abreviado) (figura 3-18). La asociación de mRNA con ribosomas se necesita para el proceso de **traducción genética** —la producción de proteínas específicas de acuerdo con el código contenido en la secuencia de bases del mRNA.

Cada molécula de mRNA contiene varios cientos de nucleótidos o más, dispuestos en la secuencia determinada por apareamiento de bases complementarias con DNA durante la transcripción (síntesis de RNA). Cada tres bases, o *triplete de bases*, son una palabra del código —llamada un **codón**— para un aminoácido específico. En el cuadro 3-2 se listan codones muestra y sus "traducciones" de aminoácidos, además de que se ilustran en la figura 3-19. A medida que el mRNA se mueve por el ribosoma, la secuencia de codones se traduce hacia una secuencia de aminoácidos específica dentro de una cadena polipeptídica en crecimiento.

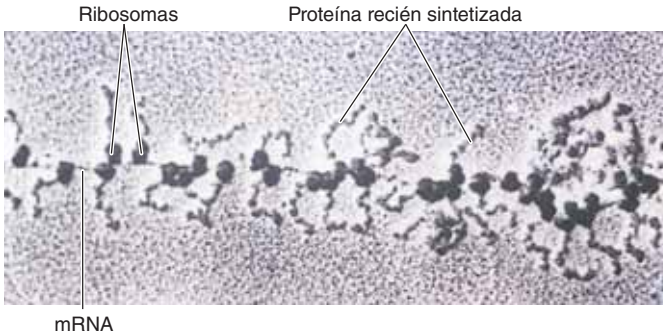


Figura 3-18 Micrografía electrónica de un polirribosoma. Una cadena de RNA une los ribosomas entre sí. APR

Cuadro 3-2 | Tripletes de bases de DNA y codones de mRNA, seleccionados*

Triplete de DNA	Codón de RNA	Aminoácido
TAC	AUG	"Inicio" (metionina)
ATC	UAG	"Paro"
AAA	UUU	Fenilalanina
AGG	UCC	Serina
ACA	UGU	Cisteína
GGG	CCC	Prolina
GAA	CUU	Leucina
GCT	CGA	Arginina
TTT	AAA	Lisina
TGC	ACG	Treonina
CCG	GGC	Glicina
CTC	GAG	Ácido glutámico

*Casi siempre en realidad hay más de un codón para cada uno de los diferentes aminoácidos, aunque en este cuadro sólo se muestra un codón por cada aminoácido. Asimismo, hay tres codones de "paro" diferentes, para un total de 64 codones diferentes.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **enfermedad de Huntington** es un padecimiento neurológico progresivo que causa diversos males psicológicos y físicos que dejan lisiado al paciente. Es una afección genética, que se hereda como un rasgo dominante en el cromosoma número 4. El gen defectuoso, llamado *huntingtina*, tiene un "tartamudeo" característico donde el triplete de bases CAG puede repetirse 40 a 250 veces. Esto hace que el aminoácido glutamina, codificado por CAG, se repita en el producto proteínico del gen; por razones desconocidas, esta proteína defectuosa causa degeneración neural. De una manera similar, el **síndrome de X frágil**, la causa genética más frecuente de retraso mental, se produce cuando hay 200 o más repeticiones de CGG en un gen conocido como *FMR1*.

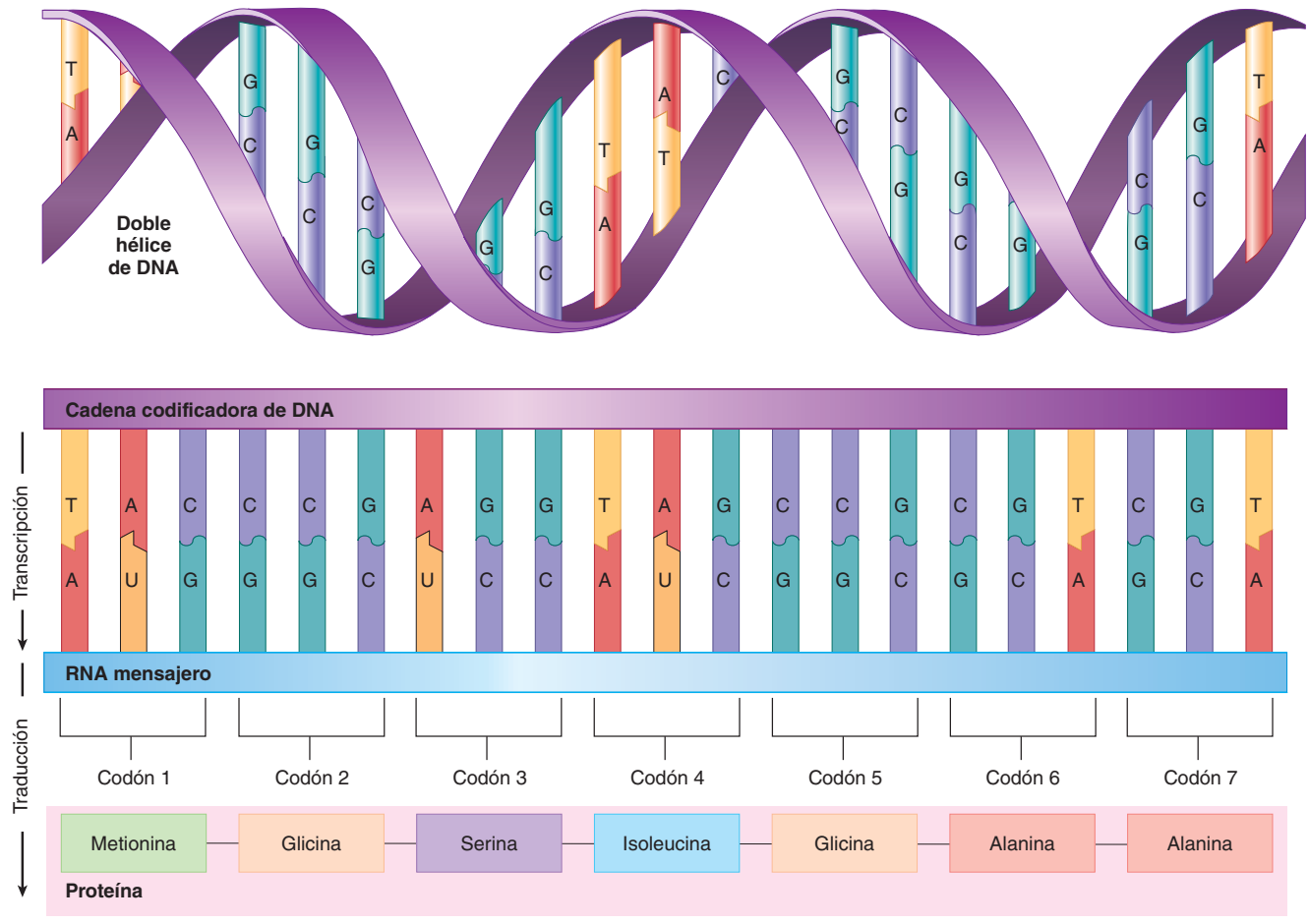


Figura 3-19 **Transcripción y traducción.** El código genético se transcribe primero hacia tripletes de bases (codones) en el mRNA y después se traduce hacia una secuencia específica de aminoácidos en un polipéptido. APR

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

RNA de transferencia

La traducción de codones se logra mediante tRNA y enzimas particulares. Cada molécula de tRNA, al igual que el mRNA y rRNA, es monocatenaria. Aunque el tRNA es monocatenario, se flexiona sobre sí mismo para formar una estructura en hoja de trébol (figura 3-20*a*) que se tuerce más hacia una forma de "L" invertida (figura 3-20*b*). Un extremo de la "L" contiene el **anticodón** —tres nucleótidos que son complementarios para un codón específico en el mRNA.

Enzimas en el citoplasma celular llamadas *enzimas aminoacil-tRNA sintetasa* unen aminoácidos específicos a los extremos del tRNA, de modo que un tRNA con un anticodón dado sólo puede unirse a un aminoácido específico. Hay 61 codones diferentes para los 20 diferentes aminoácidos (y tres que codifican para "paro"), de modo que debe haber diferentes moléculas de tRNA y enzimas sintetasa específicas para cada codón y aminoácido. Cada enzima sintetasa reconoce su aminoácido y lo une al tRNA que porta un anticodón específico. De este modo, el citoplasma de una célula contiene moléculas de tRNA que están, cada una, unidas a un aminoácido específico y cada una de estas moléculas de tRNA tiene la capacidad de unirse a un codón específico en el mRNA por medio de su triplete de bases anticodón.

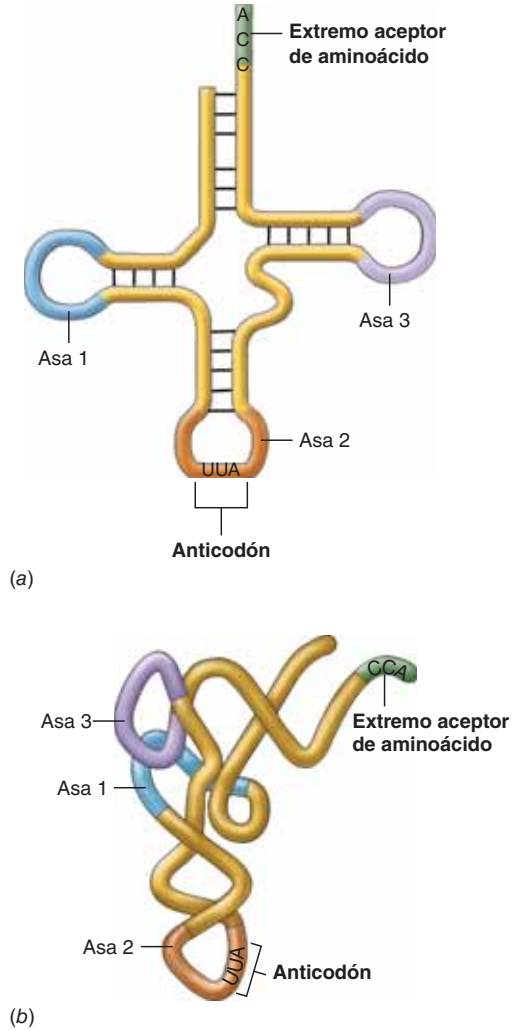


Figura 3-20 Estructura del RNA de transferencia (tRNA). *a*) Representación en hoja de trébol simplificada, y *b*) la estructura tridimensional del tRNA. APR

Formación de un polipéptido

Los anticodones de tRNA se unen a los codones de mRNA conforme el mRNA se mueve por el ribosoma. Dado que cada molécula de tRNA porta un aminoácido específico, la unión de estos aminoácidos entre sí por enlaces peptídicos crea un polipéptido cuya secuencia de aminoácidos se ha determinado mediante la secuencia de codones en el mRNA.

Dos moléculas de tRNA que contienen anticodones específicos para el primer y segundo codones de mRNA entran a un ribosoma, cada una portando su propio aminoácido específico. Después de unión anticodón-codón entre el tRNA y el mRNA, el primer aminoácido se desprende de su tRNA y se une al segundo aminoácido, lo que forma un dipéptido fijo al segundo tRNA. Mientras ocurre esto, el mRNA desciende una distancia de un codón dentro del ribosoma, lo que permite que el primer tRNA (ahora menos su aminoácido) se desprenda del mRNA. El segundo tRNA con su dipéptido desciende una posición en el ribosoma. A continuación, un tercer tRNA, que porta su aminoácido específico, se fija mediante su anticodón al tercer codón del mRNA. El dipéptido previamente formado ahora se mueve hacia el aminoácido portado por el tercer tRNA a medida que el mRNA se mueve de nuevo una distancia de un codón dentro del ribosoma. Esto va seguido por la liberación del segundo tRNA (menos su dipéptido), conforme el tercer tRNA, que ahora porta un tripéptido, asciende una distancia de un codón en el ribosoma. Una cadena polipeptídica, unida a un tRNA, por ello crece a medida que nuevos aminoácidos se añaden a su extremo de crecimiento (figura 3-21). Este proceso continúa hasta que el ribosoma llega a un codón de "paro" en el mRNA, punto en el cual la traducción genética se termina y el polipéptido formado por completo se libera desde el último tRNA.

Conforme la cadena polipeptídica aumenta de longitud, interacciones entre sus aminoácidos hacen que la cadena gire para formar una hélice (estructura secundaria) y que se pliegue y se flexione sobre sí misma (estructura terciaria). Al final de este proceso, la nueva proteína se desprende del tRNA a medida que se añade el último aminoácido. Aunque, en circunstancias ideales, la cadena polipeptídica recién formada podría plegarse de manera correcta para producir su estructura terciaria adecuada, esto puede no suceder en la célula; por ejemplo, una región de la cadena polipeptídica que se está formando puede interactuar de manera inapropiada con otra región antes de que la cadena se haya formado por completo. Asimismo, proteínas similares en la vecindad pueden agregarse con el polipéptido recién formado para producir complejos tóxicos. Esas interacciones inapropiadas normalmente se evitan por medio de **chaperones**, que son proteínas que ayudan a la cadena polipeptídica a plegarse hacia su estructura terciaria correcta conforme sale del ribosoma. Las proteínas chaperón también se necesitan para ayudar a diferentes cadenas polipeptídicas a unirse de la manera apropiada para formar la estructura cuaternaria de proteínas particulares (capítulo 2).

Muchas proteínas se modifican más después de que se forman; estas modificaciones ocurren en el retículo endoplasmático rugoso y el complejo de Golgi.

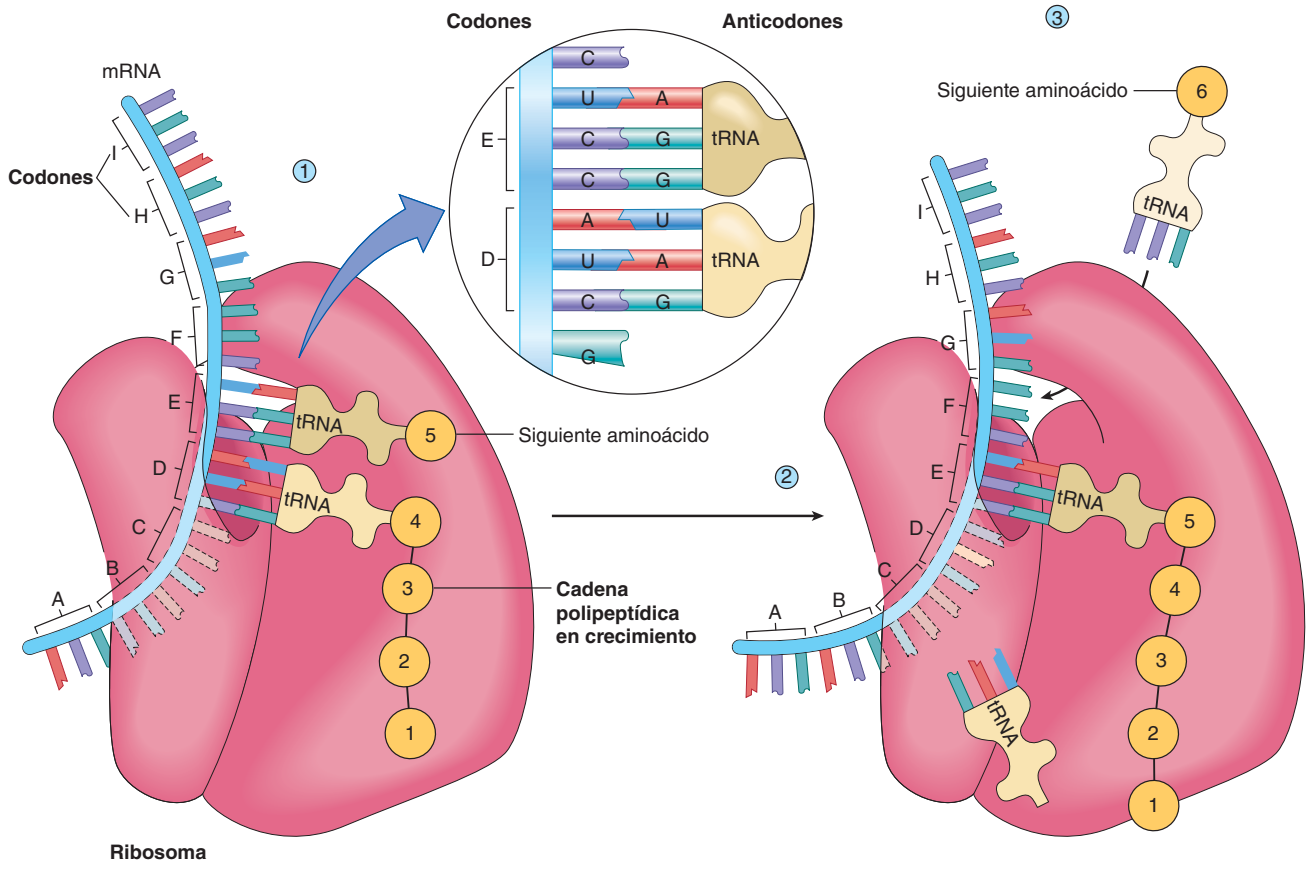


Figura 3-21 **Traducción del RNA mensajero (mRNA).** 1) El anticodón de un aminoacil-tRNA se une con un codón en el mRNA, de modo que el aminoácido específico que porta puede formar un enlace peptídico con el último aminoácido de un polipéptido en crecimiento. 2) El tRNA que llevó el penúltimo aminoácido se disocia del mRNA, de modo que el polipéptido en crecimiento está fijo a sólo el último tRNA. 3) Otro tRNA que porta otro aminoácido se unirá al siguiente codón en el mRNA, de modo que este aminoácido estará en el nuevo extremo de crecimiento del polipéptido. APR

Funciones del retículo endoplasmático y del complejo de Golgi

Las proteínas que van a usarse dentro de la célula tienen probabilidades de ser producidas por polirribosomas que flotan libremente en el citoplasma, no unidos a otros organelos. Con todo, si la proteína va a ser secretada por la célula, se sintetiza por complejos de mRNA-ribosoma ubicados en el retículo endoplasmático granular. Las membranas de este sistema encierran espacios llenos de líquido llamados *cisternas*, hacia los cuales pueden entrar las proteínas recién formadas. Una vez en las cisternas, la estructura de estas proteínas se modifica de maneras específicas.

Cuando se producen proteínas destinadas para secreción, los primeros alrededor de 30 aminoácidos son principalmente hidrofóbicos. Esta *secuencia líder* es atraída hacia el componente lípido de las membranas del retículo endoplasmático. A medida que la cadena polipeptídica se alarga, se "inyecta" en la cisterna dentro del retículo endoplasmático. La secuencia líder es, en cierto sentido, una "dirección" que dirige proteínas secretoras hacia el retículo endoplasmático. Una vez que las proteínas están en la cisterna, la secuencia líder se elimina mediante enzimas, de modo que la proteína no puede volver a entrar al citoplasma (figura 3-22).

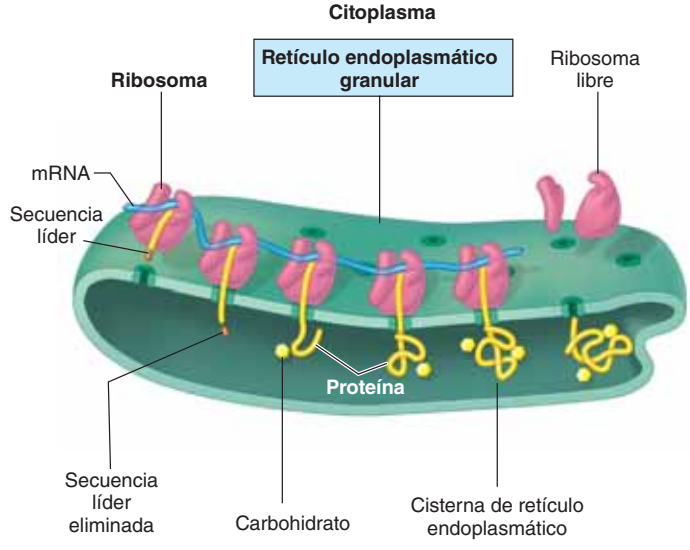


Figura 3-22 **Cómo entran las proteínas secretoras al retículo endoplasmático.** Una proteína destinada para secreción empieza con una secuencia líder que le permite ser insertada en la cisterna (cavidad) del retículo endoplasmático. Una vez que se ha insertado, la secuencia líder se elimina y se añade carbohidrato a la proteína. APR

El procesamiento de la hormona insulina puede servir como un ejemplo de los cambios que ocurren dentro del retículo endoplasmático. La molécula original entra a la cisterna como un polipéptido único compuesto de 109 aminoácidos; esta molécula se llama *preproinsulina*. Los primeros 23 aminoácidos funcionan como una secuencia líder que permite que la molécula se inyecte en la cisterna dentro del retículo endoplasmático. A continuación se elimina con rapidez la secuencia líder, lo que produce una molécula llamada *proinsulina*. La cadena restante se pliega dentro de la cisterna de modo que el primero y último aminoácidos en el polipéptido son acercados entre sí. La eliminación enzimática de la región central produce dos cadenas —una de ellas de 21 aminoácidos de largo y la otra de 30 aminoácidos de largo— que después se unen entre sí mediante enlaces disulfuro (figura 3-23). Esa es la forma de insulina que por lo general se secreta desde la célula.

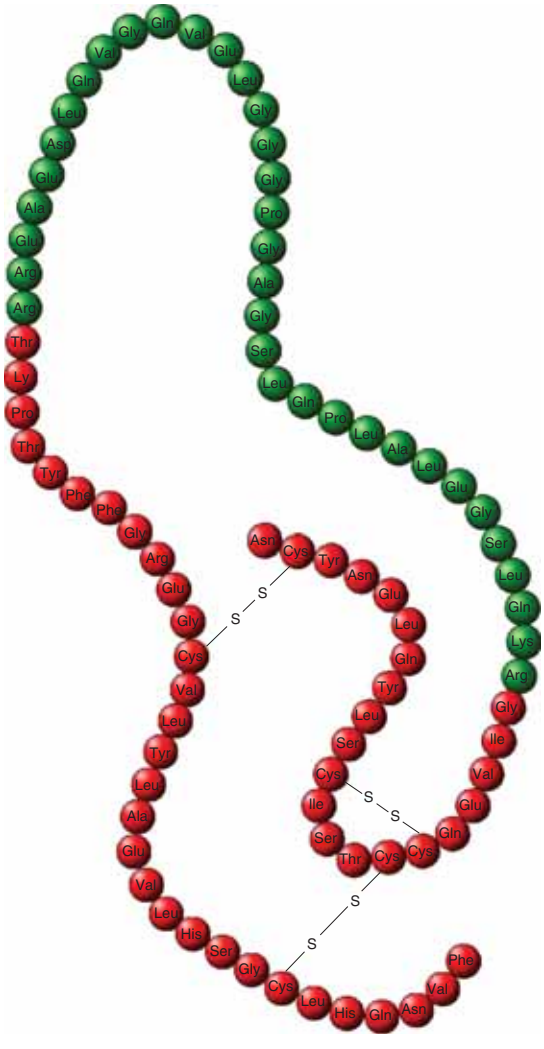


Figura 3-23 **Conversión de proinsulina en insulina.** La cadena polipeptídica larga llamada proinsulina se convierte en la hormona activa insulina mediante eliminación enzimática de un tramo de aminoácidos (que se muestra en color verde). La molécula de insulina producida de esta manera consta de dos cadenas polipeptídicas (círculos de color rojo) unidas mediante enlaces disulfuro. AP|R

Las proteínas secretoras no permanecen atrapadas dentro del retículo endoplasmático granular. En lugar de eso, se transportan hacia otro organelo dentro de la célula —el complejo de Golgi (aparato de Golgi)—, como se describió; este organelo desempeña tres funciones interrelacionadas:

1. Las proteínas se modifican más (incluso la adición de carbohidratos a algunas proteínas para formar *glucoproteínas*) en el complejo de Golgi.
2. Diferentes tipos de proteínas se separan de acuerdo con su función y destino en el complejo de Golgi.
3. Los productos finales se empacan y se envían en vesículas desde el complejo de Golgi hacia sus destinos (figura 3-12).

En el complejo de Golgi, por ejemplo, las proteínas que se van a secretar se separan de aquellas que se incorporarán en la membrana plasmática y de las que se introducirán en lisosomas. Cada una se empaca en diferentes vesículas rodeadas por membrana y se envían a su destino apropiado.

Degradación de proteína

Las proteínas dentro de una célula tienen muchas funciones reguladoras. Muchas proteínas son enzimas, que aumentan el índice de reacciones químicas específicas (capítulo 4). Esto puede tener efectos diversos, entre ellos activación y desactivación de genes. Otras proteínas modifican la actividad de enzimas particulares y, así, ayudan a regular la célula. Los ejemplos de esas proteínas reguladoras son las ciclinas, que ayudan a controlar el ciclo celular (figura 3-25).

Dado que las proteínas tienen tantas funciones importantes, los procesos de transcripción y traducción genéticas tienen que estar regulados desde el punto de vista fisiológico. Las hormonas y otras señales químicas pueden activar o desactivar genes específicos, lo que regula la síntesis de proteína. Aun así, para proteínas que tienen importancia crucial, se requiere control más estrecho. Las proteínas reguladoras se degradan (hidrolizan, o digieren) con rapidez, lo que termina rápidamente sus efectos de modo que otras proteínas puedan producir nuevas acciones. Esto proporciona un control mucho más estrecho de proteínas reguladoras específicas que el que sería posible si persistieran durante más tiempo y sólo se regulara su síntesis.

Las enzimas *proteasa* (las que digieren proteínas) ubicadas en los lisosomas digieren muchos tipos de proteínas celulares. De cualquier modo, en años recientes los científicos se enteraron de que las proteínas reguladoras cruciales también se degradan fuera de los lisosomas en un proceso que requiere energía celular (ATP). En este proceso, las proteínas reguladoras que se van a destruir, primero se marcan mediante unión a moléculas de **ubiquitina**, un polipéptido corto compuesto de 76 aminoácidos. La ubiquitina se une a uno o más aminoácidos lisina en la proteína celular establecida como objetivo, en un proceso complejo que requiere muchas enzimas y está sujeto a regulación. Este marcado con ubiquitina se requiere para que las proteínas sean degradadas por el **proteasoma**, un complejo de enzima proteasa grande. La degradación de las proteínas marcadas con ubiquitina dentro de proteasomas elimina proteínas defectuosas (p. ej., proteínas plegadas de manera incorrecta producidas en el retículo endoplasmático) y promueve la regulación celular. Por ejemplo, la progresión por pasos por el

ciclo celular exige la degradación por pasos de proteínas ciclina particulares.

El sistema de ubiquitina-proteasoma es la principal ruta mediante la cual proteínas reguladoras en el citoplasma son degradadas. Además, el marcado con ubiquitina ayuda a eliminar proteínas de la membrana plasmática seleccionadas (por ejemplo, proteínas receptoras; sección 6.5). En ese proceso, la membrana que contiene las proteínas seleccionadas se invagina para formar una vesícula que es digerida dentro de lisosomas. Incluso se cree que la ubiquitinación marca orgánulos como mitocondrias para destrucción selectiva por lisosomas en el proceso de autofagia (sección 3.2).

PUNTOS DE CONTROL

7a. Explique cómo funcionan el mRNA, rRNA y el tRNA durante el proceso de síntesis de proteína.

7b. Describa el retículo endoplasmático granular y explique de qué modo el procesamiento de proteínas secretoras difiere del procesamiento de proteínas que permanecen dentro de la célula.

8. Describa los cambios postransicionales y otras funciones del complejo de Golgi, así como las funciones de la ubiquitina y el proteasoma.

3.5 SÍNTESIS DE DNA Y DIVISIÓN CELULAR

Cuando una célula va a dividirse, cada cadena del DNA dentro de su núcleo actúa como una plantilla para la formación de una nueva cadena complementaria. Los órganos crecen y se reparan a sí mismos mediante un tipo de división celular conocida como mitosis. Las dos células hijas producidas mediante mitosis contienen la misma información genética que la célula madre. Los gametos sólo contienen la mitad del número de cromosomas que su célula progenitora y se forman mediante un tipo de división celular llamado meiosis.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

9. Explicar la replicación semiconservadora del DNA en la síntesis de DNA.

10. Describir el ciclo celular e identificar algunos factores que lo afectan y explicar la importancia de la apoptosis.

11. Identificar las fases de la mitosis y la meiosis, y distinguir entre ellas.

La información genética se requiere para la vida de la célula y para que la célula sea capaz de desempeñar sus funciones en el cuerpo. Cada célula obtiene su información genética a partir de su célula progenitora por medio del proceso de replicación del DNA y división celular. El DNA es el único tipo de molécula en el organismo que tiene la capacidad de replicarse a sí misma y hay mecanismos dentro de la célula en división para asegurar que las copias duplicadas de DNA se distribuyan de manera apropiada a las células hijas.

Replicación del DNA

Cuando una célula va a dividirse, cada molécula de DNA se replica por sí misma, y cada una de las copias de DNA idénticas así producidas se distribuye a las dos células hijas. La replicación del DNA requiere la acción de un complejo compuesto de muchas enzimas y proteínas. Conforme este complejo se mueve a lo largo de la molécula de DNA, ciertas enzimas (*DNA helicasas*) rompen los enlaces de hidrógeno débiles entre bases complementarias para producir dos cadenas libres en una horquilla en la molécula bicatenaria. Como resultado, las bases de cada una de las dos cadenas de DNA liberadas pueden unirse con nuevas bases complementarias (que forman parte de nucleótidos) que están disponibles en el ambiente circundante.

De acuerdo con las reglas del apareamiento de bases complementarias, las bases de cada cadena original se unirán con los nucleótidos libres apropiados —las bases adenina se aparean con nucleótidos que contienen timina y las bases guanina se aparean con nucleótidos que contienen citosina—. Enzimas llamadas **DNA polimerasas** unen los nucleótidos entre sí para formar una segunda cadena de polinucleótidos en cada DNA que es complementaria a la primera cadena de DNA. De esta manera, se forman dos nuevas moléculas de DNA, cada una de las cuales contiene dos cadenas complementarias. Así, se producen dos nuevas moléculas de DNA de doble hélice que contienen la misma secuencia de bases que la molécula progenitora (figura 3-24).

Por ende, cuando el DNA se replica, cada copia está compuesta de una cadena nueva y una cadena de la molécula de DNA original. Se dice que la replicación es **semiconservadora** (la mitad del DNA original se "conserva" en cada una de las moléculas de DNA nuevas). Por este mecanismo, la secuencia de bases en el DNA —la base del código genético— se preserva de una generación a la siguiente.

Ciclo celular

A diferencia de la vida de un organismo, que puede considerarse una progresión lineal desde el nacimiento hasta la muerte, la vida de una célula sigue un patrón cíclico. Cada célula se produce como parte de su célula "progenitora"; cuando la célula hija se divide, se convierte a su vez en dos nuevas células. Entonces, en cierto sentido, cada una es inmortal en tanto su progenie pueda seguir dividiéndose. Algunas células en el organismo se dividen con frecuencia; la epidermis de la piel, por ejemplo, se renueva aproximadamente cada dos semanas, y el revestimiento del estómago se renueva cada 2 o 3 días. Otras células, como las células de músculo estriado en el adulto, no se dividen en absoluto; por supuesto, todas las células del cuerpo sólo viven en tanto vive la persona (algunas células viven más tiempo que otras, pero finalmente todas mueren cuando cesan las funciones vitales).

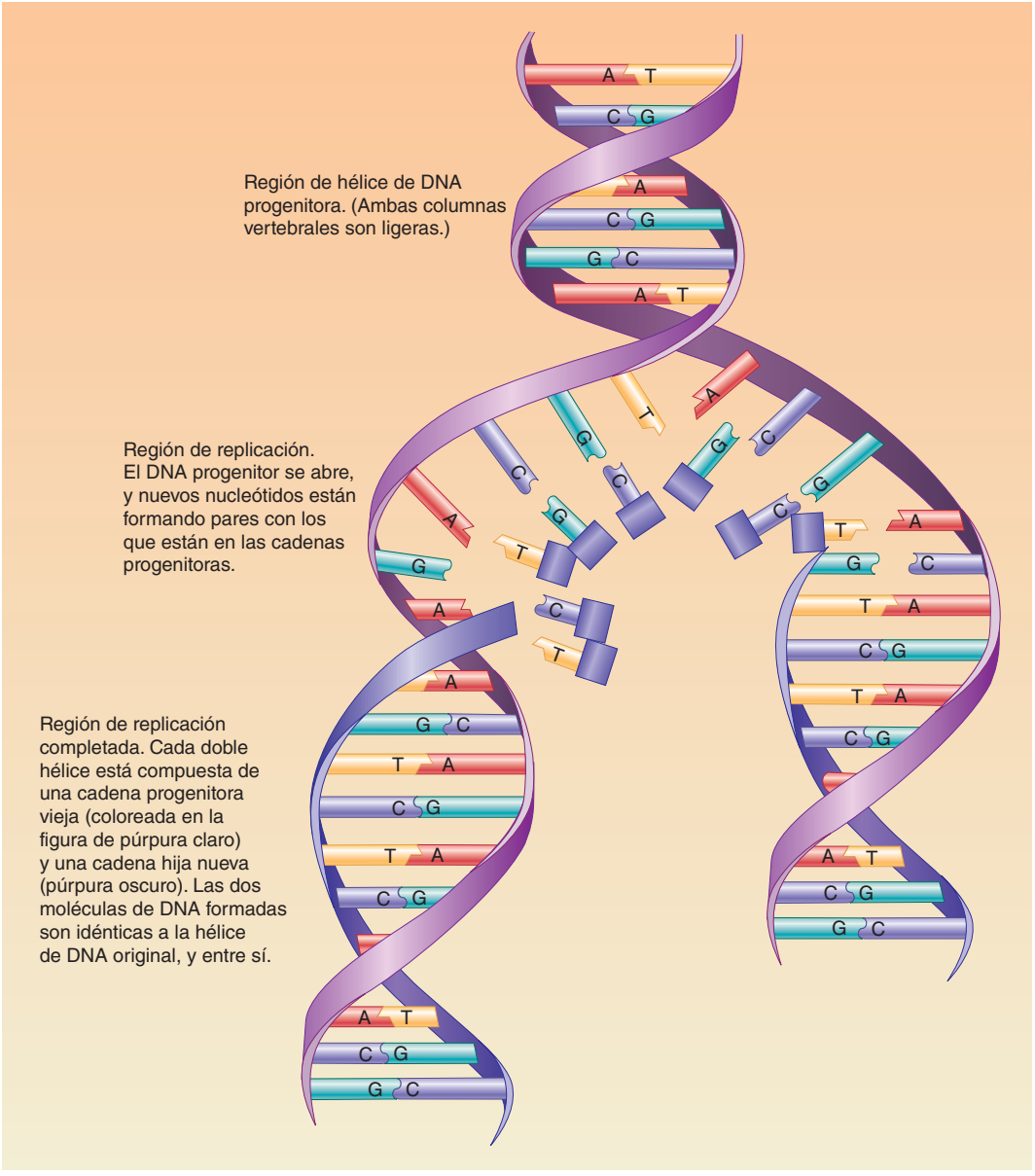


Figura 3-24 **Replicación del DNA.** Cada nueva doble hélice está compuesta de una cadena vieja y una nueva. La secuencia de bases de cada una de las nuevas moléculas es idéntica a la del DNA progenitor debido a apareamiento de bases complementarias.
AP|R

La célula que no se está dividiendo se encuentra en una parte de su ciclo de vida conocido como interfase (figura 3-25), que se subdivide en fases G_1, S y G_2, como se describirá brevemente. Los cromosomas se encuentran en su forma extendida, y sus genes dirigen de manera activa la síntesis de RNA, por medio de su dirección de la síntesis de RNA, los genes controlan el metabolismo de la célula. La célula puede estar creciendo durante este tiempo y esta parte de la interfase se conoce como la *fase* G_1 (*G* significa intervalo *[gap]*). Aunque a veces se describen como "en reposo", las células en la fase G_1 desempeñan las funciones fisiológicas características del tejido en el cual se encuentran. Así, el DNA de las células en reposo en la fase G_1, produce mRNA y proteínas como se describió.

Si una célula va a dividirse, replica su DNA en una parte de la interfase conocida como la *fase S* (*S* significa *síntesis*). Una vez que el DNA se ha replicado durante la fase S, la cromatina se condensa durante la *fase* G_2 para formar estructuras cortas y gruesas hacia el final de G_2. Aunque están condensados, los cromosomas todavía no están en su forma visible, más familiar, en el microscopio ordinario (óptico); éstos harán su aparición por vez primera en la profase de la mitosis (figura 3-26).

Ciclinas y p53

Un grupo de proteínas conocido como **ciclinas** —así llamado porque se acumulan antes de la mitosis y después se destruyen con rapidez durante la división celular— promueven diferentes fases del ciclo celular. Por ejemplo, durante la fase G_1 del ciclo, un aumento de la concentración de proteínas *ciclina D* dentro de la célula actúa para hacer avanzar a la célula con rapidez por esta fase. Las proteínas ciclina D hacen esto al activar un grupo de enzimas de otro modo inactivas conocidas como *cinasas dependientes de ciclina*.

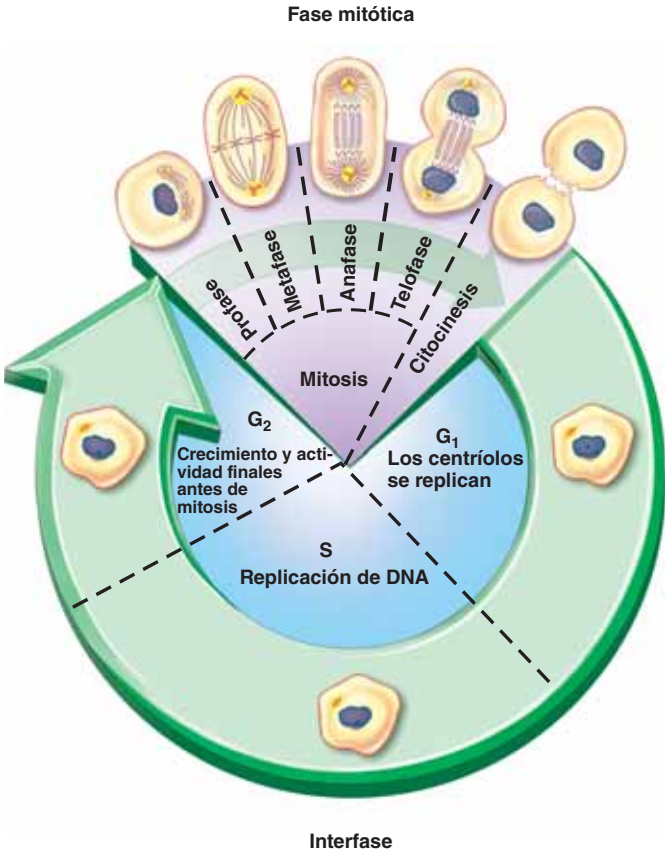


Figura 3-25 **Ciclo de vida de una célula.** Se muestran las diferentes etapas de la división mitótica; con todo, cabe hacer notar que no todas las células pasan por mitosis. AP|R

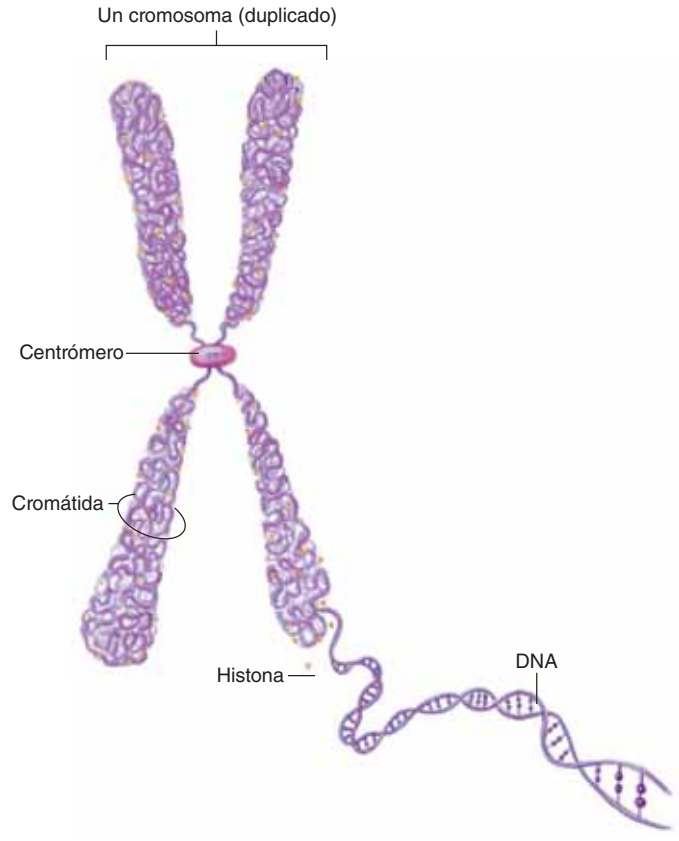


Figura 3-26 **Estructura de un cromosoma después de replicación del DNA.** En esta etapa, un cromosoma consta de dos cadenas idénticas, o cromátidas. AP|R

Podría predecirse que la actividad excesiva de un gen que codifica para una ciclina D causa división celular no controlada, como ocurre en un cáncer. De hecho, se ha mostrado que en algunos cánceres, entre ellos los de mama y esófago, ocurre sobreexpresión del gen que codifica para ciclina D1. Los genes que contribuyen al cáncer se llaman **oncogenes**. Los oncogenes son formas alteradas de *protooncogenes* normales, que codifican para proteínas que controlan la división celular y la *apoptosis* ("suicidio celular", que se comentará en breve). La conversión de protooncogenes en oncogenes activos ocurre debido a mutaciones genéticas y reordenamientos cromosómicos (incluso translocaciones e inversiones de segmentos cromosómicos particulares en diferentes cánceres).

Mientras que los oncogenes promueven el cáncer, otros genes —llamados **genes supresores tumorales**— inhiben su aparición. Un gen supresor tumoral muy importante se conoce como **p53**. Este nombre se refiere a la proteína codificada por el gen, que tiene un peso molecular de 53 000. La p53 es un *factor de transcripción*: una proteína que puede unirse al DNA y activar o reprimir gran número de genes. Cuando hay daño del DNA, p53 actúa para parar la división celular, principalmente en el punto de control G_1 a S del ciclo celular. Dependiendo de la situación, p53 podría ayudar a reparar el DNA mientras el ciclo celular está detenido o podría ayudar a promover la *apoptosis* (muerte celular) de modo que el DNA dañado no se replique y no pase hacia las células hijas.

A través de estos mecanismos y otros, el gen p53 normal protege contra cáncer causado por daño del DNA por radiación, sustancias químicas tóxicas y otros tipos de estrés celulares. La capacidad de p53 para suprimir cáncer al causar paro del ciclo celular o apoptosis está reducida en más de 50% de los cánceres. En alrededor de la mitad de estos casos, el gen que codifica para p53 está mutado, generalmente por una "mutación puntual" que causa un cambio de un aminoácido único en la proteína p53. En la otra mitad de cánceres asociados con acción insuficiente de p53, el p53 es normal, pero su capacidad para funcionar está reducida. Esto puede ocurrir si hay defectos en otras proteínas necesarias para la función de p53. Los científicos en la actualidad están investigando moléculas que podrían restituir la actividad de p53 como tratamientos potenciales para cáncer.

Todos los ratones experimentales con deleción ("*knockout*") del gen que codifica para p53 desarrollaron tumores. El Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2007 se otorgó a los científicos que desarrollaron **ratones *knockout*** —cepas de ratones en las cuales un gen específico, establecido como objetivo, se ha desactivado—. Esto se efectúa usando células madre embrionarias de ratón (sección 20.6), que pueden hacerse crecer *in vitro*. Se sintetiza una copia defectuosa del gen y se introduce en las células madre embrionarias, que a su vez se colocan en un embrión normal (natural). El ratón que se desarrolla a partir de este embrión es una *quimera,* o mezcla de tipos nor-

mal y mutante. Dado que todos estos tejidos de quimera contienen células con el gen desactivado, esta mutación también se encuentra en algunos de sus gametos (espermatozoides u óvulos); por ende, cuando este ratón se aparea con un ratón natural, parte de la progenie (y su progenie subsiguiente) tendrá deleción del gen establecido como objetivo. Esta técnica ahora se usa ampliamente para ayudar a determinar la importancia fisiológica de productos de gen, como p53.

Muerte celular

La muerte celular ocurre de maneras tanto patológica como natural. Si la muerte es patológica, las células privadas de riego sanguíneo se pueden hinchar, sus membranas se pueden romper y estallar. Ese tipo de muerte celular, que lleva a muerte de tejido, se conoce como **necrosis**; sin embargo, en ciertos casos se observa un patrón diferente. En lugar de hincharse, las células disminuyen de tamaño. Las membranas permanecen intactas pero muestran burbujas, y el núcleo se condensa. Este proceso se llama **apoptosis** (de un término griego que describe la caída de las hojas de un árbol), y sus descubridores recibieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2002.

Hay dos vías que llevan a la apoptosis: extrínseca e intrínseca. En la vía extrínseca, moléculas extracelulares llamadas *ligandos de muerte* se unen a proteínas de receptores en la membrana plasmática llamadas *receptores de muerte*. Un ejemplo de un receptor de muerte se conoce como FAS; el ligando de muerte que se une a él se llama FASL.

En la vía intrínseca, la apoptosis ocurre en respuesta a señales intracelulares. Esto puede desencadenarse por daño del DNA, por ejemplo, o por especies de oxígeno reactivas que causan estrés oxidativo (capítulos 5 y 19). Las señales de estrés celular producen una secuencia de eventos que hacen a la membrana mitocondrial externa permeable al citocromo c y algunas otras moléculas mitocondriales, que escapan hacia el citoplasma y participan en la siguiente fase de la apoptosis.

Las vías tanto intrínseca como extrínseca de la apoptosis dan por resultado la activación de un grupo de enzimas citoplasmáticas previamente inactivas conocidas como **caspasas**. Las caspasas se han llamado los "verdugos" de la célula, al activar procesos que llevan a la fragmentación del DNA y la muerte de la célula. La apoptosis es un proceso fisiológico normal que también ayuda al organismo a deshacerse de células cancerosas que tienen DNA dañado.

La apoptosis ocurre normalmente como parte de muerte celular programada (un proceso descrito previamente en la sección sobre lisosomas). La muerte celular programada es el proceso fisiológico que se encarga del remodelado de tejidos durante el desarrollo embrionario y del recambio de tejido en el cuerpo adulto. Como se mencionó, las células epiteliales que revisten el tubo digestivo están programadas para morir 2 a 3 días después de que se producen, y las células epidérmicas de la piel sólo viven alrededor de dos semanas hasta que mueren y quedan por completo cornificadas. La apoptosis también es importante en el funcionamiento del sistema inmunitario; por ejemplo, un neutrófilo (un tipo de leucocito) está programado para morir por apoptosis 24 horas después de su creación en la médula ósea. Un linfocito T asesino (otro tipo de leucocito) destruye células establecidas como objetivo al desencadenar su apoptosis.

Cuando una célula está muriendo por apoptosis, libera sustancias químicas que atraen macrófagos fagocíticos (sección 3.1). Los macrófagos reconocen células muertas y las fagocitan, en tanto que preservan las células sanas. Esto se debe a que la célula apoptótica despliega una molécula (fosfatidil serina) presente en la capa interna de la membrana plasmática. Cuando la membrana queda alterada y esta molécula queda expuesta a macrófagos, funciona como una señal de "cómeme". Los macrófagos fagocitan la célula muerta y las digieren dentro de lisosomas, lo que impide que el contenido de la célula apoptótica sea liberado hacia el ambiente extracelular y active una respuesta inmunitaria.

Usando ratones con deleción de su gen que codifica para p53, los científicos se han enterado de que p53 se necesita para la apoptosis que ocurre cuando el DNA de una célula está dañado. El daño del DNA ocurre en respuesta a la luz ultravioleta en células expuestas a la luz solar; tabaco (todas las formas); sustancias químicas cancerígenas, incluso las que se encuentran en alimentos (como aminas heterocíclicas en carnes demasiado cocidas) y radiación ionizante (como por gas radón radiactivo producido por la desintegración del uranio). El DNA dañado, si no se repara, activa p53 que, a su vez, hace que la célula se destruya. No obstante, si el gen p53 ha mutado hacia una forma ineficaz, la célula no se destruirá por apoptosis como debiera destruirse; en lugar de eso se dividirá y producirá células hijas con DNA dañado. Quizá se trate de un mecanismo del cual depende la aparición de un cáncer.

APLICACIÓN CLÍNICA

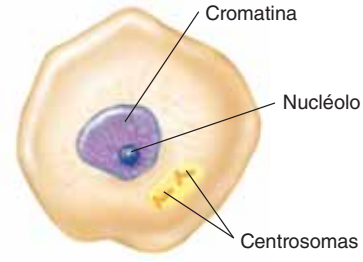
Hay tres formas de **cáncer cutáneo** —carcinomas de células escamosas, carcinoma de células basales y melanoma, dependiendo del tipo de célula epidérmica afectada— todas promovidas por los efectos perjudiciales de la porción ultravioleta de la luz solar. La luz ultravioleta promueve un tipo característico de mutación del DNA en la cual una u otra de dos pirimidinas (citosina o timina) queda afectada. En los carcinomas de células escamosas y de células basales (no así en el melanoma), se cree que el cáncer comprende mutaciones que afectan el gen que codifica para p53, entre otros. Mientras que las células con genes que codifican para p53 normales pueden morir por apoptosis cuando su DNA queda dañado y, así, se evita que se repliquen y que perpetúen el DNA dañado, las células con un gen que codifica para p53 mutado sobreviven y se dividen para producir el cáncer.

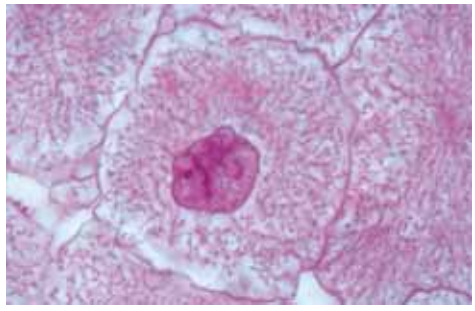
Mitosis

Al final de la fase G_2 del ciclo celular, que por lo general es más breve que G_1, cada cromosoma consta de dos cadenas llamadas **cromátidas**, unidas por un *centrómero* (figura 3-26). Las dos cromátidas dentro de un cromosoma contienen secuencias de bases de DNA idénticas porque cada una se produce mediante la replicación semiconservadora del DNA; por ende, cada cromátida contiene una molécula de DNA de doble hélice compleja que es una copia de la molécula de DNA única que existía antes de la replicación. Cada cromátida se convertirá en un cromosoma separado una vez que se ha completado la división celular mitótica.

La fase G_2 completa la interfase. La célula a continuación procede a través de las diversas etapas de la división celular, o

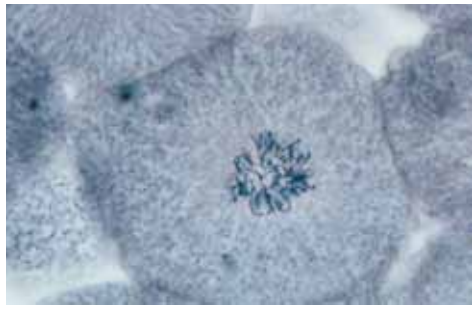
(*a*) **Interfase**
- Los cromosomas están en una forma extendida y se observan como cromatina en el microscopio electrónico.
- El núcleo es visible.



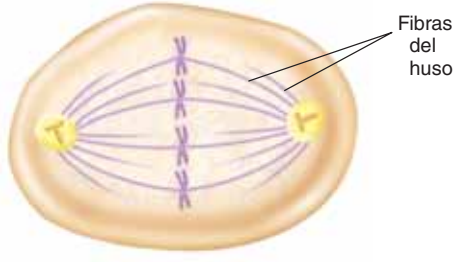


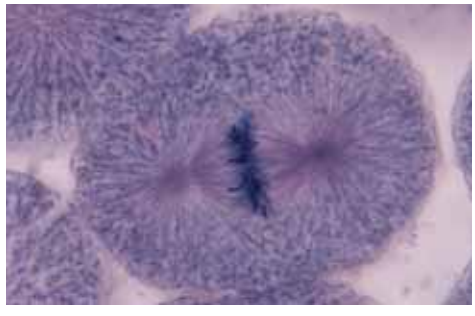
(*b*) **Profase**
- Se observa que los cromosomas constan de dos cromátidas unidas por un centrómero.
- Los centríolos se separan y van hacia polos opuestos de la célula.
- Se producen fibras del huso y se extienden desde cada centrómero.
- La membrana nuclear empieza a desaparecer.
- El nucléolo ya no es visible.



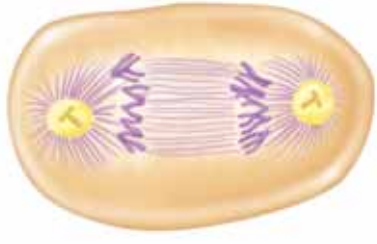


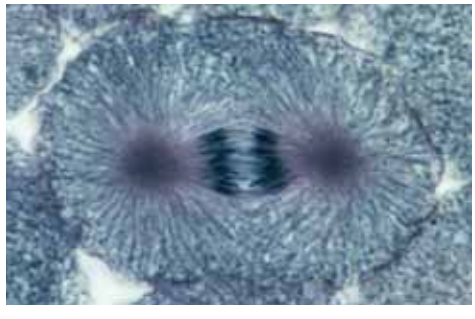
(*c*) **Metafase**
- Los cromosomas están alineados en el ecuador de la célula.
- Las fibras del huso de cada centríolo se fijan a los centrómeros de los cromosomas.
- La membrana nuclear ha desaparecido.



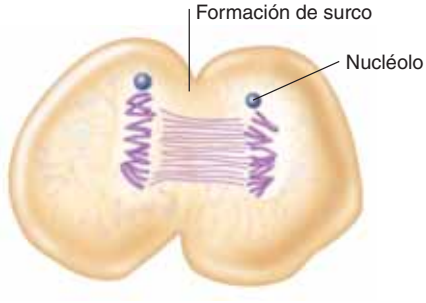


(*d*) **Anafase**
- Los centrómeros se dividen y las cromátidas hermanas se separan a medida que se tira de cada una hacia un polo opuesto.





(*e*) **Telofase**
- Los cromosomas se hacen más grandes, más delgados y menos evidentes.
- Se forman nuevas membranas nucleares.
- El núcleo reaparece.
- La división celular está casi completa.



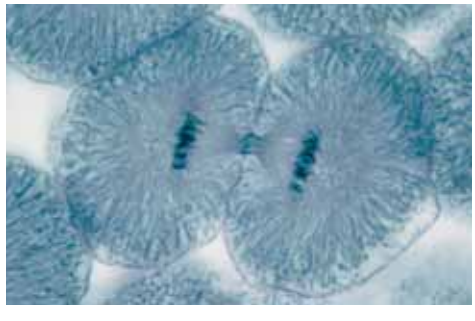


Figura 3-27 **Etapas de la mitosis.** Los eventos que ocurren en cada etapa están indicados en la figura. APR

mitosis; ésta es la *fase M* del ciclo celular. La mitosis se subdivide en cuatro etapas: *profase, metafase, anafase* y *telofase* (figura 3-27). En la profase, los cromosomas se hacen visibles como estructuras distintivas. En la metafase de la mitosis, los cromosomas se alinean en una sola fila a lo largo del ecuador de la célula. Se cree que este alineamiento de cromosomas en el ecuador se produce por la acción de **fibras del huso**, que están fijas a una estructura proteínica llamada *cinetocoro* en el centrómero de cada cromosoma (figura 3-27).

La anafase empieza cuando los centrómeros se dividen y se separan, y las fibras del huso se acortan, lo que tira de las dos cromátidas en cada cromosoma hacia polos opuestos; por ende, cada polo contiene una copia de cada uno de los 46 cromosomas. Durante la telofase temprana, la división del citoplasma (*citocinesis*) origina la producción de dos células hijas que son genéticamente idénticas entre sí y a la célula progenitora original.

Función del centrosoma

Todas las células animales tienen un **centrosoma**, localizado cerca del núcleo en una célula que no se está dividiendo. En el centro del centrosoma hay dos **centríolos**, colocados a ángulos rectos entre sí. Cada centríolo está compuesto de nueve fascículos de microtúbulos uniformemente espaciados, con tres microtúbulos por fascículo (figura 3-28). Rodeando los dos centríolos hay una masa amorfa de material llamado *material pericentriolar*. Los microtúbulos crecen a partir del material pericentriolar, que se cree que funciona como el centro para la organización de microtúbulos en el citoesqueleto.

Por medio de un mecanismo que aún se entiende de manera incompleta, el centrosoma se replica por sí mismo durante la interfase si una célula va a dividirse. A continuación los dos centrosomas idénticos se separan durante la profase de la mitosis y adoptan posiciones en polos opuestos de la célula hacia la metafase. En este momento, los centrosomas producen nuevos microtúbulos, los cuales son muy dinámicos; aumentan y disminuyen de tamaño con rapidez como si estuvieran "buscando por tanteo" al azar cromosomas. Un microtúbulo se estabiliza cuando finalmente se une a la región apropiada de un cromosoma.

Las fibras del huso tiran de los cromosomas hacia polos opuestos de la célula durante la anafase, de modo que en la telofase, cuando la célula se estrecha por la mitad, se producirán dos células hijas idénticas. Esto también requiere de los centrosomas, que de alguna manera organizan un anillo de filamentos contráctiles a la mitad entre los dos polos. Esos filamentos están fijos a la membrana plasmática y cuando se contraen la célula se estrecha por la mitad. Los filamentos constan de proteínas actina y miosina, las mismas proteínas contráctiles presentes en el músculo.

En células que no se están dividiendo, el centrosoma (que contiene dos centríolos) migra hacia la porción externa del citoplasma celular y organiza la producción de un cilio primario no móvil (sección 3.1). En algunos tejidos epiteliales, como el epitelio que reviste las vías respiratorias, la superficie apical de cada célula contiene cientos de cilios batientes. En esos casos, se producen cientos de centrosomas y migran hacia la superficie celular, donde se convierten en los cuerpos basales de los cilios. Un centríolo de cada par de centrosoma ayuda a formar los microtúbulos de los cilios.



(*a*)



(*b*)

Figura 3-28 Los centríolos. *a*) Micrografía de los dos centríolos en un centrosoma. *b*) Diagrama que muestra que los centríolos están colocados a ángulos rectos entre sí. APR

Telómeros y división celular

Ciertos tipos de células pueden extraerse del organismo y hacer que crezcan en soluciones de nutrientes (fuera del cuerpo o *in vitro*). En estas condiciones artificiales, puede estudiarse la longevidad potencial de diferentes líneas de células. Las células del tejido conjuntivo normales (llamadas fibroblastos) dejan de dividirse *in vitro* después de un cierto número de duplicaciones de población. Las células de un recién nacido se dividirán 80 a 90 veces, mientras que las de una persona de 70 años de edad dejarán de hacerlo luego de 20 a 30 divisiones. Así, la capacidad disminuida para dividirse es un indicador de senescencia (envejecimiento). Empero, las células que se transforman en cáncer, al parecer no envejecen y siguen dividiéndose indefinidamente en cultivo.

Este decremento senescente de la capacidad de las células para replicarse tal vez se relacione con una pérdida de secuencias de DNA en los extremos de los cromosomas, en regiones llamadas **telómeros** (del griego *telos*, "fin"). Los telómeros funcionan como cubiertas sobre los extremos del DNA y evitan que las enzimas confundan los extremos normales con DNA roto y hagan daño al tratar de "repararlo".

La DNA polimerasa no copia por completo los telómeros, de modo que un cromosoma pierde 50 a 100 pares de bases en sus telómeros cada vez que el cromosoma se replica. La división celular finalmente puede parar cuando hay demasiada pérdida de RNA en sus telómeros, y las células mueren debido a daño sufrido en el transcurso del envejecimiento. Hay evidencia de que el daño del telómero puede contribuir a la declinación de la función del órgano y el riesgo aumentado de enfermedad con la edad. En parte, esto quizá se deba a que los telómeros dañados activan p53, que induce paro del ciclo celular, senescencia y apoptosis, como ya se describió.

Con todo, las células madre que pueden dividirse de manera indefinida —las células madre germinales (que dan lugar a óvulos y espermatozoides), las células madre hematopoyéticas en la médula ósea (que dan lugar a las células sanguíneas) y otras— tienen una enzima llamada **telomerasa**, que duplica el DNA del telómero. Casi todas las células cancerosas también producen telomerasa, que tal vez sea la causa de la capacidad de dichas células para dividirse indefinidamente. La telomerasa consta de una porción de RNA que contiene bases de nucleótidos complementarias al DNA del telómero, y una porción proteínica que actúa como una enzima *transcriptasa inversa*, que produce el DNA de telómero usando el RNA como una plantilla. Debido a la importancia de los telómeros y de la telomerasa en la fisiología, el cáncer y la senescencia, el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2009 se otorgó a tres científicos que contribuyeron decisivamente a su descubrimiento.

Hipertrofia e hiperplasia

El crecimiento de un individuo desde un huevo fecundado hasta un adulto comprende un aumento del número, y del tamaño, de las células. El crecimiento que se debe a incremento del número de células depende de aumento del índice de división celular mitótica, y se denomina **hiperplasia**. El crecimiento de un tejido o un órgano debido a un incremento del tamaño de las células se llama **hipertrofia**.

La mayor parte del crecimiento se debe a hiperplasia. Un callo en la palma, por ejemplo, comprende engrosamiento de la piel por hiperplasia debida a abrasión frecuente. En contraste, un incremento del tamaño del músculo esquelético como resultado de ejercicio, se produce por hipertrofia.

APLICACIÓN CLÍNICA

El músculo esquelético y el músculo cardiaco (del corazón) sólo pueden crecer por hipertrofia. El crecimiento de músculos esqueléticos en respuesta a una carga de trabajo aumentada —por ejemplo, durante entrenamiento con pesas— se llama **hipertrofia compensadora**. El músculo cardiaco también puede demostrar hipertrofia compensadora cuando su carga de trabajo aumenta debido a hipertensión (presión arterial alta). Lo opuesto de la hipertrofia es la **atrofia**, la emaciación o el decremento de tamaño de una célula, tejido u órgano. Esto puede producirse por la falta de uso de músculos esqueléticos, como ocurre en el reposo en cama prolongado, diversas enfermedades o a edad avanzada.

Meiosis

Cuando una célula va a dividirse, sea por mitosis o meiosis, el DNA se replica (formando cromátidas), y los cromosomas se hacen más cortos y más gruesos, como se describió. En este punto la célula tiene 46 cromosomas, cada uno de los cuales consta de dos cromátidas duplicadas.

Los cromosomas cortos y gruesos que se observan al final de la fase G_2 pueden acomodarse por pares; los miembros de cada par parecen ser idénticos desde el punto de vista estructural. A estos cromosomas pareados se les llama **cromosomas homólogos**. Un miembro de cada par homólogo se deriva de un cromosoma heredado del padre, y el otro miembro es una copia de uno de los cromosomas heredados de la madre. Los cromosomas homólogos no tienen secuencias de bases de DNA idénticas; un miembro del par puede codificar para ojos azules, por ejemplo, y el otro para ojos de color café. Hay 22 pares homólogos de *cromosomas autosómicos,* y un par de *cromosomas sexuales,* descritos como X y Y. Las mujeres tienen dos cromosomas X, mientras que los varones tienen un cromosoma X y uno Y (figura 3-29).

La **meiosis** (figura 3-30) incluye dos secuencias de división celular y sólo ocurre en las gónadas (testículos y ovarios), donde sólo es usada en la producción de gametos —espermatozoides y óvulos. (La producción de gametos se describe en detalle en el capítulo 20.) En la primera división de la meiosis, los cromosomas homólogos se alinean lado a lado, en lugar de en una



Figura 3-29 **Un cariotipo, en el cual los cromosomas están dispuestos en pares homólogos.** Una micrografía óptica con falso color de cromosomas de un varón dispuestos en pares homólogos numerados, desde el de mayor tamaño hasta el de menor tamaño. APIR

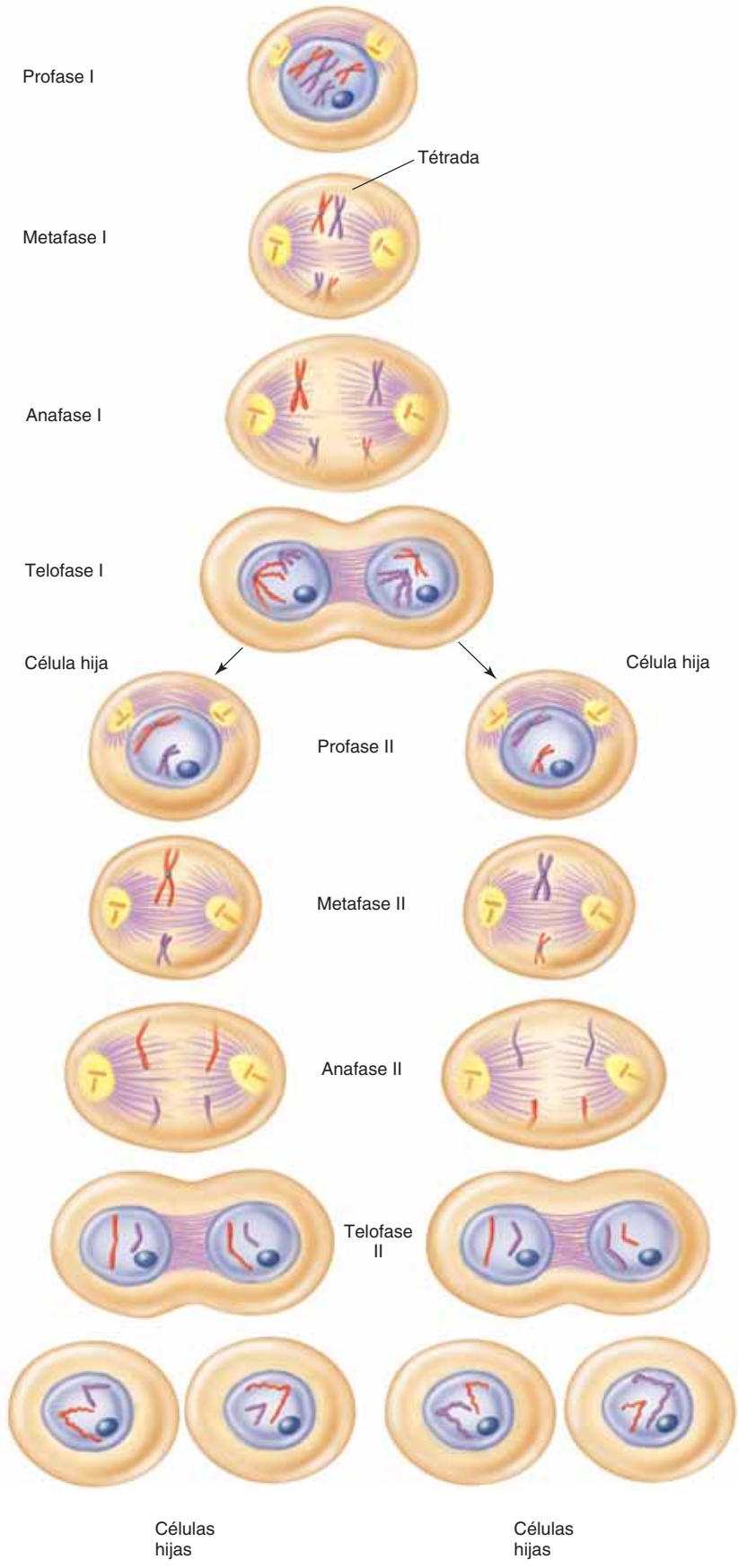


Figura 3-30 **Meiosis o división con reducción.** En la primera división meiótica, los cromosomas homólogos de una célula progenitora diploide se separan hacia dos células hijas haploides. Cada uno de estos cromosomas contiene cadenas duplicadas, o cromátidas. En la segunda división meiótica, estos cromosomas se distribuyen hacia dos nuevas células hijas haploides. APR

sola fila, a lo largo del ecuador de la célula. Las fibras del huso a continuación tiran de un miembro de un par homólogo hacia un polo de la célula, y del otro miembro del par homólogo hacia el otro polo. Así, cada una de las dos células hijas sólo adquiere un cromosoma de cada uno de los 23 pares homólogos contenidos en la célula progenitora. En otras palabras, las células hijas contienen 23 cromosomas en lugar de 46; por esta razón, la meiosis (del griego *meion*, "menos") también se conoce como **división con reducción**.

Al final de esta división celular, cada célula hija contiene 23 cromosomas, pero *cada uno de éstos consta de dos cromátidas*. (Dado que las dos cromátidas por cada cromosoma son idénticas, esto no hace 46 cromosomas; en este punto aún hay sólo 23 cromosomas *diferentes* por cada célula.) Las cromátidas se separan mediante una segunda división meiótica. Cada una de las células hijas provenientes de la primera división en sí se divide; las cromátidas duplicadas van hacia cada una de las dos nuevas células hijas. De este modo, puede producirse un gran total de cuatro células hijas a partir de la división celular meiótica de una célula progenitora. Esto ocurre en los testículos, donde una célula progenitora produce cuatro espermatozoides. En los ovarios, una célula progenitora también produce cuatro células hija, pero tres de éstas mueren y sólo una progresa para convertirse en un óvulo maduro (capítulo 20).

Las etapas de la meiosis se subdividen de acuerdo si ocurren durante la primera o la segunda división celular meiótica. Estas etapas se designan como profase I, metafase I, anafase I, telofase I, y después profase II, metafase II, anafase II y telofase II (cuadro 3-3 y figura 3-30).

La reducción del número de cromosomas de 46 a 23 es obviamente necesaria para la reproducción sexual, donde las células sexuales se unen y suman su contenido de cromosomas para producir un nuevo individuo. Aun así, la importancia de la meiosis va más allá de la reducción del número de cromosomas. En la metafase I, los pares de cromosomas homólogos pueden alinearse con uno u otro miembro mirando hacia un polo dado de la célula. (Recuerde que cada miembro de un par homólogo provino de un progenitor diferente.) De este modo, los miembros materno y paterno de pares homólogos se barajan al azar. Por ende, cuando ocurre la primera división meiótica, cada célula hija obtendrá un complemento de 23 cromosomas que se derivan al azar de la contribución materna o paterna a los pares homólogos de cromosomas de la célula progenitora.

Además de esta "barajadura" de cromosomas, en la profase I pueden ocurrir intercambios de partes de cromosomas homólogos. Es decir, fragmentos de un cromosoma de un par homólogo pueden intercambiarse con el otro cromosoma homólogo en un proceso llamado *entrecruzamiento* (figura 3-31). Dichos eventos juntos dan por resultado **recombinación genética** y aseguran que los gametos producidos por medio de meiosis sean genéticamente únicos. Esto proporciona diversidad genética adicional para organismos que tienen reproducción sexual, y la diversidad genética se necesita para promover la supervivencia de especies durante el tiempo evolutivo.

Cuadro 3-3 | Etapas de la meiosis

Etapa	Eventos
Primera división meiótica	
Profase I	Los cromosomas parecen de dos cadenas
	Cada cadena, llamada una cromátida, contiene DNA duplicado unido entre sí por una estructura que se conoce como centrómero
	Cromosomas homólogos forman pares lado a lado
Metafase I	Los pares de cromosomas homólogos se alinean en el ecuador
	El aparato del huso está completo
Anafase I	Los cromosomas homólogos se separan; los dos miembros de un par homólogo se mueven hacia polos opuestos
Telofase I	El citoplasma se divide para producir dos células haploides
Segunda división meiótica	
Profase II	Aparecen cromosomas, cada uno de los cuales contiene dos cromátidas
Metafase II	Los cromosomas se alinean en una sola fila a lo largo del ecuador conforme se completa la formación del huso
Anafase II	Los centrómeros se dividen y las cromátidas se mueven hacia polos opuestos
Telofase II	El citoplasma se divide para producir dos células haploides a partir de cada una de las células haploides formadas en la telofase I

Herencia epigenética

La herencia genética está determinada por la secuencia de pares de bases del DNA en los cromosomas; sin embargo, como se comentó, no todos estos genes son activos en cada célula del cuerpo. Algunos genes se cambian desde activos hacia inactivos, y de nuevo de regreso, según lo requiera una célula particular; la actividad de estos genes está sujeta a regulación fisiológica. Otros genes pueden estar silenciados en todas las células en un tejido o incluso en todas las células en el organismo. Ese silenciamiento a largo plazo de gen ocurre sea en los gametos (y, así, es hereditario) o durante el desarrollo embrionario temprano. Dado que el silenciamiento de estos genes se lleva hacia las células hijas por medio de división celular mitótica o meiótica, sin un cambio en la secuencia de bases del DNA, esto se llama **herencia epigenética**.

La herencia epigenética ocurre mediante diversos mecanismos, entre ellos 1) modificaciones postraduccionales de proteínas histona (las proteínas básicas que regulan el grado de compacción de la cromatina; figura 13-15) y 2) metilación (la adición de grupos metilo de carbono único) de bases de citocina en DNA (de manera específica citocinas que preceden a las guaninas). La metilación de DNA por lo general se asocia con transcripción genética disminuida y silenciamiento de gen. Por estos medios, sólo un alelo (gen) de un par (de los cromosomas maternos o paternos) puede expresarse y sólo un cromosoma X de los dos X en una mujer es activo. La acetilación (la adición de grupos de acetil de dos carbonos) de aminoáci-

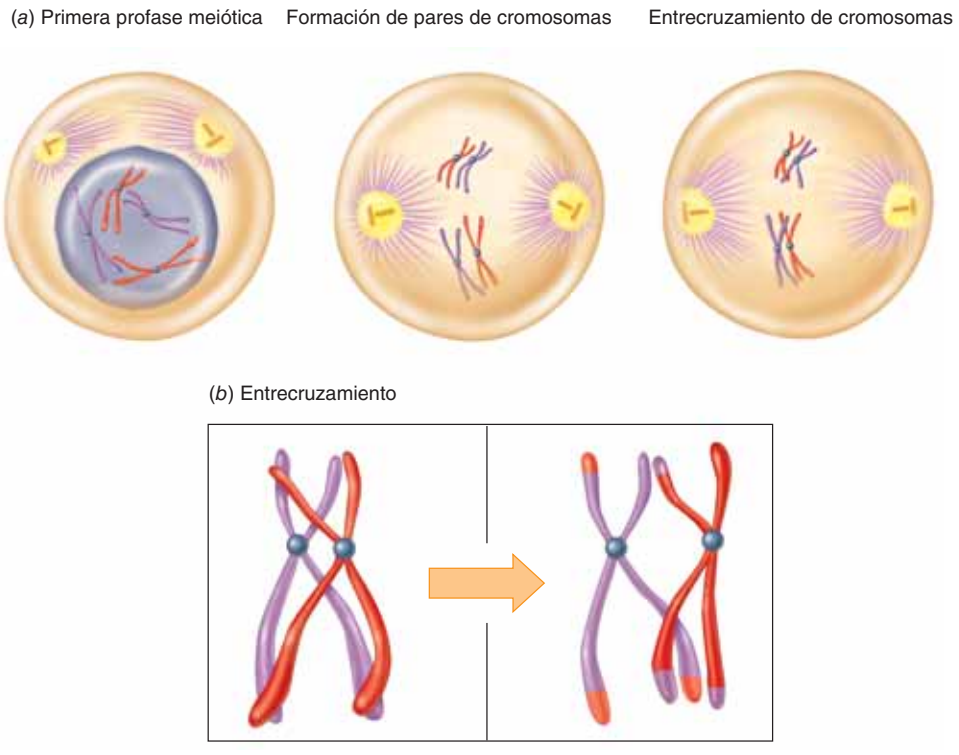


Figura 3-31 **Entrecruzamiento.** *a)* La variación genética se produce por el entrecruzamiento de tétradas, que ocurre durante la primera profase meiótica. *b)* Diagrama que muestra la recombinación de cromosomas que ocurre como resultado del entrecruzamiento.

dos de lisina en las proteínas histona tiene el efecto contrario, incrementando la actividad genética (transcripción genética). Los factores del ambiente pueden inducir ese y otros cambios epigenéticos, debido a ello, incluso los gemelos idénticos pueden tener diferencias en la expresión de gen.

Se sabe que los problemas con la herencia epigenética contribuyen a diversas enfermedades, entre ellas cáncer, síndrome de X frágil y lupus eritematoso sistémico; por ejemplo, la metilación de bases citosina es un mecanismo epigenético para el silenciamiento de gen a largo plazo; así, quizá no sea sorprendente que los cánceres muestren una reducción global (difundida) de la metilación del DNA. Esto se relaciona con activación de genes e inestabilidad de la estructura del cromosoma en células que se han transformado en un tumor. Empero, no todos los genes están activados; muchos cánceres tienen genes supresores tumorales desactivados, así como una expresión en general reducida de genes que codifican para microRNA (miRNA).

PUNTOS DE CONTROL

9. Dibuje un diagrama simple de la replicación semiconservadora del DNA usando figuras hechas con trazos sencillos, y dos colores.

10a. Describa el ciclo celular usando los símbolos apropiados para indicar las diferentes etapas del ciclo.

10b. Defina lo que es apoptosis y explique su significado.

11a. Liste las fases de la mitosis y describa brevemente los eventos que ocurren en cada una de ellas.

11b. Distinga entre mitosis y meiosis, describa sus fases y explique su importancia funcional.

RESUMEN de investigación clínica

El antecedente de abuso de drogas de Timothy podría haber originado la aparición de un retículo endoplasmático liso extenso, que contiene muchas de las enzimas requeridas para metabolizar fármacos. La enfermedad del hígado podría haberse producido por el abuso de drogas, pero hay una explicación alternativa. La cantidad baja de la enzima que desintegra glucógeno señala la presencia de enfermedad por depósito de glucógeno, una enfermedad genética en la cual falta una enzima lisosomal clave. Esta evidencia enzimática recibe apoyo por las observaciones de grandes cantidades de gránulos de glucógeno y la falta de gránulos de glucógeno parcialmente digeridos dentro de lisosomas secundarios. (En realidad, esa enfermedad genética tendría más probabilidades de diagnosticarse en etapas tempranas de la niñez.)

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 3 sobre *Enfermedad mitocondrial, Degeneración macular y Tratamiento del cáncer de seno* en el sitio de Connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.

Interacciones



HPer Links (hiperlink de HP [*Human Physiology*]) de conceptos celulares básicos con los sistemas corporales

Sistema nervioso

- La regeneración de neuronas está regulada por varias sustancias químicas (p. 170)
- Diferentes formas (alelos) de un gen producen diferentes formas de receptores para sustancias químicas neurotransmisoras particulares (p. 192)
- La microglia, localizada en el cerebro y la médula espinal, consta de células que se transportan por sí mismas mediante movimiento ameboide (p. 166)
- El material aislante alrededor de las fibras nerviosas, llamado una vaina de mielina, se deriva de la membrana celular de ciertas células en el sistema nervioso (p. 167)
- Los procesos de transporte citoplasmático son importantes para el movimiento de neurotransmisores y otras sustancias dentro de neuronas (p. 164)

Sistema endocrino

- Muchas hormonas actúan sobre sus células blanco al regular la expresión de genes (p. 323)
- Otras hormonas se unen a proteínas receptoras ubicadas sobre la superficie externa de la membrana celular de las células blanco (p. 326)
- El retículo endoplasmático de algunas células almacena Ca^{2+}, que se libera en respuesta a la acción de hormona (p. 328)
- Los reguladores químicos llamados prostaglandinas se derivan de un tipo de líquido asociado con la membrana celular (p. 352)
- Las células hepáticas y las adiposas almacenan glucógeno y triglicéridos, respectivamente, que pueden movilizarse para satisfacer las necesidades de energía mediante la acción de hormonas particulares (p. 675)
- El sexo de un individuo está determinado por la presencia de una región particular de DNA en el cromosoma Y (p. 703)

Sistema muscular

- Las células musculares tienen proteínas citoplasmáticas llamadas actina y miosina que se necesitan para la contracción (p. 365)
- El retículo endoplasmático de las fibras de músculo esquelético almacena Ca^{2+}, que se necesita para la contracción muscular (p. 372)

Sistema circulatorio

- Las células sanguíneas se forman en la médula ósea (p. 409)
- Los eritrocitos maduros carecen de núcleo y de mitocondrias (p. 408)
- Los diferentes leucocitos se distinguen por la forma de su núcleo, y por la presencia de gránulos citoplasmáticos (p. 408)

Sistema inmunitario

- Los carbohidratos fuera de la membrana celular de muchas bacterias ayudan a establecer a estas células como objetivo para ataque inmunitario (p. 495)
- Algunos leucocitos y macrófagos tisulares destruyen bacterias mediante fagocitosis (p. 495)
- Cuando un linfocito B es estimulado por una molécula extraña (antígeno), su retículo endoplasmático se desarrolla más y produce más proteínas anticuerpo (p. 503)
- La apoptosis causa la destrucción de linfocitos T después de que se ha eliminado una infección (p. 497)

Sistema respiratorio

- Los sacos aéreos (alvéolos) de los pulmones están compuestos de células que son muy delgadas, lo que minimiza la separación entre el aire y la sangre (p. 533)
- Las células epiteliales que revisten las vías respiratorias de la zona de conducción tienen cilios que mueven moco (p. 536)

Sistema urinario

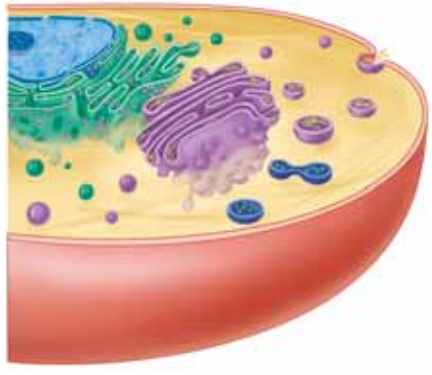
- Partes de los túbulos renales tienen microvellosidades que aumentan el índice de resorción (p. 586)
- Algunas regiones de los túbulos renales tienen conductos de agua; éstos se producen por el complejo de Golgi, y se insertan mediante vesículas en la membrana celular (p. 596)

Sistema digestivo

- La mucosa del tubo digestivo tiene glándulas unicelulares llamadas células caliciformes que secretan moco (p. 622)
- Las células del intestino delgado tienen microvellosidades que aumentan el índice de absorción (p. 629)
- El hígado contiene células fagocíticas (p. 635)

Sistema reproductor

- Los varones tienen un cromosoma X y uno Y, mientras que las mujeres tienen dos cromosomas X por cada célula diploide (p. 702)
- Los gametos se producen mediante división celular meiótica (p. 79)
- Los folículos se degeneran (sufren atresia) en los ovarios por apoptosis (p. 724)
- Los espermatozoides son móviles mediante la acción de flagelos (p. 716)
- Las trompas de Falopio (tubas uterinas) están revestidas con cilios que ayudan a mover el huevo ovulado hacia el útero (p. 722)



connect
ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0 —simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN

3.1 Membrana plasmática y estructuras relacionadas 51

A. La estructura de la membrana plasmática se describe mediante un modelo de mosaico fluido.
1. La membrana está compuesta predominantemente de una doble capa de fosfolípidos.
2. La membrana también contiene proteínas, la mayor parte de las cuales abarcan toda su anchura.

B. Algunas células se mueven al extender seudópodos, los cilios y flagelos sobresalen desde la membrana celular de algunas células especializadas.

C. En el proceso de endocitosis, invaginaciones de la membrana plasmática permiten a las células captar moléculas desde el ambiente externo.
1. En la fagocitosis, la célula extiende seudópodos que finalmente se fusionan entre sí para crear una vacuola alimenticia; la pinocitosis comprende la formación de una invaginación en la membrana, que finalmente se fusiona.
2. La endocitosis mediada por receptor requiere la interacción de una molécula específica en el ambiente extracelular con una proteína receptora específica en la membrana celular.
3. La exocitosis, el reverso de la endocitosis, es un proceso que permite a la célula secretar sus productos.

3.2 Citoplasma y sus organelos 57

A. Los microfilamentos y microtúbulos producen un citoesqueleto que ayuda a los movimientos de organelos dentro de una célula.

B. Los lisosomas contienen enzimas digestivas, se encargan de la eliminación de estructuras y moléculas dentro de la célula, y de digestión del contenido de vacuolas alimenticias fagocíticas.

C. Las mitocondrias funcionan como los principales sitios de producción de energía dentro de la célula. Tienen una membrana externa con un contorno liso y una membrana interna con pliegues llamados crestas.

D. Los ribosomas son pequeñas fábricas de proteína compuestos de RNA ribosómico y proteína dispuesta en dos subunidades.

E. El retículo endoplasmático es un sistema de túbulos membranosos en la célula.
1. El retículo endoplasmático granular está cubierto con ribosomas y participa en la síntesis de proteína.
2. El retículo endoplasmático agranular proporciona un sitio para muchas reacciones enzimáticas y, en músculos esqueléticos, sirve para almacenar Ca^{2+}.

F. El complejo de Golgi es una serie de sacos membranosos que reciben productos provenientes del retículo endoplasmático, los modifican y los liberan dentro de vesículas.

3.3 Núcleo celular y expresión de genes 62

A. El núcleo celular está rodeado por una envoltura nuclear de dos capas. En algunos puntos, las dos capas se fusionan mediante complejos de poro nuclear que permiten el paso de moléculas.

B. La expresión genética ocurre en dos etapas: transcripción (síntesis de RNA) y traducción (síntesis de proteína).
1. El DNA en el núcleo está combinado con proteínas para formar el material filiforme conocido como cromatina.
2. En la cromatina, el DNA está envuelto alrededor de proteínas reguladoras conocidas como histonas para formar partículas llamadas nucleosomas.
3. La cromatina que es activa en la dirección de la síntesis de RNA es la eucromatina; la cromatina inactiva, muy condensada, es la heterocromatina.

C. El RNA es monocatenario. Se producen cuatro tipos dentro del núcleo: RNA ribosómico, RNA de transferencia, RNA precursor mensajero y RNA mensajero.

D. La eucromatina activa dirige la síntesis de RNA en un proceso llamado transcripción.
1. La enzima RNA polimerasa causa separación de las dos cadenas de DNA a lo largo de la región del DNA que constituye un gen.
2. Una de las dos cadenas de DNA separadas sirve como una plantilla para la producción de RNA. Esto ocurre mediante apareamiento de bases complementarias entre las bases de DNA y bases de ribonucleótido.

E. Ahora se sabe que el genoma del ser humano contiene unos 25 000 genes, mientras que su proteoma consta de alrededor de 100 000 proteínas.
1. Un gen se transcribe hacia pre-mRNA, que a continuación se corta y se empalma de maneras alternativas para producir varias moléculas de mRNA diferentes que codifican para diferentes proteínas.
2. Las secuencias de nucleótidos del RNA que se empalman juntas para hacer mRNA se llaman exones; los nucleótidos RNA entre ellas que se eliminan se conocen como intrones.
3. Algunas moléculas de RNA, conocidas como RNA de interferencia corto (siRNA), participan en el silenciamiento de la expresión de moléculas de mRNA que contienen secuencias de bases que son al menos parcialmente complementarias para el siRNA.

3.4 Síntesis y secreción de proteínas 68

A. El RNA mensajero abandona el núcleo y se fija a los ribosomas.

B. Cada RNA de transferencia, con un triplete de bases específico en su anticodón, se une a un aminoácido específico.

1. A medida que el mRNA se mueve por los ribosomas, ocurre apareamiento de bases complementarias entre anticodones de tRNA y codones de mRNA.
2. Conforme cada molécula de tRNA sucesiva se une a su codón complementario, el aminoácido que porta se añade al extremo de una cadena polipeptídica en crecimiento.

C. Las proteínas destinadas para secreción se producen en ribosomas ubicados en el retículo endoplasmático granular y entran a las cisternas de este organelo.

D. Las proteínas secretoras se mueven desde el retículo endoplasmático granular hacia el complejo de Golgi.
1. El complejo de Golgi modifica las proteínas que contiene, separa diferentes proteínas y las empaca en vesículas.
2. Las vesículas secretoras del complejo de Golgi se fusionan con la membrana plasmática y liberan sus productos mediante exocitosis.

E. La concentración de proteínas reguladoras está controlada por su degradación, así como por su síntesis mediante la expresión genética.
1. Las proteínas reguladoras establecidas como objetivo para destrucción se marcan mediante unión a un polipéptido conocido como ubiquitina.
2. El proteasoma, un organelo que consta de varias enzimas proteasa (las que digieren proteínas), a continuación degradan las proteínas reguladoras que están unidas a ubiquitina.

3.5 Síntesis de DNA y división celular 73

A. La replicación de DNA es semiconservadora; cada cadena de DNA sirve como una plantilla para la producción de una nueva cadena.
1. Las cadenas de la molécula de DNA original gradualmente se separan a lo largo de toda su longitud y, por medio de apareamiento de las bases complementarias, forma una nueva cadena complementaria.
2. De esta manera, cada molécula de DNA consta de una cadena vieja y una nueva.

B. Durante la fase G_1 del ciclo celular, el DNA dirige la síntesis de RNA y, por ende, la de proteínas.

C. Durante la fase S del ciclo, el DNA dirige la síntesis de nuevo DNA y se replica por sí mismo.

D. Después de un breve intervalo (G_2), la célula empieza la mitosis (la etapa M del ciclo).
1. La mitosis consta de las fases que siguen: interfase, profase, metafase, anafase y telofase.
2. En la mitosis, los cromosomas homólogos se alinean en una sola fila y las fibras del huso tiran de ellos hacia polos opuestos.
3. Esto da por resultado la producción de dos células hijas, cada una de las cuales contiene 46 cromosomas, exactamente como la célula progenitora.

E. Proteínas conocidas como ciclinas, cuya expresión puede estar alterada en el cáncer, regulan la progresión por el ciclo celular.

F. La apoptosis es un proceso regulador de suicidio celular, que puede desencadenarse por moléculas externas ("ligandos de muerte") o por moléculas liberadas por mitocondrias hacia el citoplasma.

G. La meiosis es un tipo especial de división celular que da por resultado la producción de gametos en las gónadas.
1. Los cromosomas homólogos se alinean lado a lado, de modo que sólo se tira de uno de cada par hacia cada polo.
2. Esto da por resultado la producción de dos células hijas, cada una de las cuales sólo contiene 23 cromosomas, que están duplicados.
3. Las cromátidas duplicadas se separan hacia dos nuevas células hijas durante la segunda división meiótica.

H. Herencia epigenética se refiere a la herencia de silenciamiento de gen desde los gametos o el embrión temprano que es llevada mediante división celular hacia todas las células del cuerpo.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. De acuerdo con el modelo de mosaico fluido de la membrana plasmática:
   a. la proteína y los fosfolípidos forman una estructura regular, repetitiva.
   b. la membrana es una estructura rígida.
   c. los fosfolípidos forman una doble capa, con las partes polares viendo una a otra.
   d. las proteínas están libres para moverse dentro de una doble capa de fosfolípidos.
2. Después de que la molécula de DNA se ha replicado, las cadenas duplicadas reciben el nombre de:
   a. cromosomas homólogos.
   b. cromátidas.
   c. centrómeros.
   d. fibras del huso.
3. Las células nerviosas y de músculo esquelético en el adulto, que no se dividen, permanecen en la:
   a. fase G_1.
   b. fase S.
   c. fase G_2.
   d. fase M.
4. La fase de la mitosis en la cual los cromosomas se alinean en el ecuador de la célula se conoce como:
   a. interfase.
   b. profase.
   c. metafase.
   d. anafase.
   e. telofase.

5. La fase de la mitosis en la cual las cromátidas se separan se llama:
   a. interfase.
   b. profase.
   c. metafase.
   d. anafase.
   e. telofase.
6. Se cree que las modificaciones químicas de proteínas histona influyen de manera directa sobre:
   a. la transcripción genética.
   b. la traducción genética.
   c. tanto la transcripción como la traducción.
   d. cambios postraduccionales en las proteínas recién sintetizadas.
7. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca del RNA es *verdadera*?
   a. Se sintetiza en el núcleo.
   b. Es bicatenario.
   c. Contiene el azúcar desoxirribosa.
   d. Es una copia complementaria de toda la molécula de DNA.
8. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca del mRNA es *falsa*?
   a. Se produce como un pre-mRNA de mayor tamaño.
   b. Forma asociaciones con ribosomas.
   c. Sus tripletes de bases se llaman anticodones.
   d. Codifica para la síntesis de proteínas específicas.
9. El organelo que combina proteínas con carbohidratos y los empaca en vesículas para secreción es:
   a. el complejo de Golgi.
   b. el retículo endoplasmático granular.
   c. el retículo endoplasmático agranular.
   d. el ribosoma.
10. El organelo que contiene enzimas digestivas es:
    a. la mitocondria.
    b. el lisosoma.
    c. el retículo endoplasmático.
    d. el complejo de Golgi.
11. ¿Cuál de estas descripciones del rRNA es *verdadera*?
    a. Es monocatenario.
    b. Cataliza pasos en la síntesis de proteína.
    c. Forma parte de la estructura de ambas subunidades de un ribosoma.
    d. Se produce en el nucléolo.
    e. Todas las anteriores son verdaderas.
12. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca del tRNA es *verdadera*?
    a. Se sintetiza en el núcleo.
    b. Forma asas contra sí mismo.
    c. Contiene el anticodón.
    d. Hay más de 20 tipos diferentes.
    e. Todas las anteriores son verdaderas.
13. El paso de síntesis de proteína durante el cual el tRNA, rRNA y mRNA son activos se conoce como:
    a. transcripción.
    b. traducción.
    c. replicación.
    d. polimerización del RNA.
14. Los anticodones están ubicados en el:
    a. tRNA.
    b. rRNA.
    c. mRNA.
    d. ribosomas.
    e. retículo endoplasmático.
15. El empalme alternativo de exones da por resultado:
    a. modificaciones postraduccionales de proteínas.
    b. la producción de diferentes moléculas de mRNA a partir de una molécula de RNA precursora común.
    c. la producción de siRNA y silenciamiento de RNA.
    d. la producción de un genoma que es de mayor tamaño que el proteoma.
16. La molécula que marca proteínas reguladoras para destrucción por el proteasoma es
    a. ubiquitina.
    b. chaperón.
    c. microRNA.
    d. ciclina.

Pruebe su entendimiento

17. Dé algunos ejemplos específicos que ilustren la naturaleza dinámica de la membrana plasmática.
18. Describa la estructura de los nucleosomas y explique la función de las proteínas histona en la estructura y función de la cromatina.
19. ¿Qué es el código genético y cómo afecta la estructura y función del organismo?
20. ¿Por qué el tRNA puede considerarse el "intérprete" del código genético?
21. Compare el procesamiento de proteínas celulares con el de proteínas secretadas por una célula.
22. Defina los términos *genoma* y *proteoma*. Explique cómo se relacionan.
23. Explique la interrelación entre el retículo endoplasmático y el complejo de Golgi. ¿Cuál es el destino de vesículas liberadas desde el complejo de Golgi?
24. Explique las funciones de los centríolos en células que no se están dividiendo y en división.
25. Describa las fases del ciclo celular. Explique de qué modo puede regularse este ciclo.
26. Distinga entre oncogenes y genes supresores tumorales. Dé ejemplos de cómo pueden funcionar esos genes.
27. Defina *apoptosis* y explique la importancia fisiológica de este proceso.
28. Describa qué significa *herencia epigenética*. Explique su importancia.

Pruebe su habilidad analítica

29. Comente la función de las proteínas de la cromatina en la regulación de la expresión de gen. ¿De qué modo la estructura tridimensional de la cromatina afecta la regulación genética? ¿Cómo influyen las hormonas sobre la regulación genética?
30. Explique de qué modo funciona p53 como un gen supresor tumoral. ¿Cómo las mutaciones en p53 pueden llevar a cáncer?, ¿cómo podría la terapia génica u otras intervenciones farmacológicas inhibir el crecimiento de un tumor?
31. La liberación de enzimas lisosomales desde leucocitos durante un ataque inmunitario local puede contribuir a los síntomas de inflamación. Suponga que, para aliviar la inflamación, se crea un fármaco que destruye todos los lisosomas. ¿Tendría efectos secundarios negativos? Explique.
32. Los antibióticos pueden tener diferentes mecanismos de acción. Un antibiótico llamado puromicina bloquea la traducción genética, y uno llamado actinomicina D bloquea la transcripción genética. Estos fármacos pueden usarse para determinar de qué modo funcionan las moléculas reguladoras, como las hormonas. Por ejemplo, si la puromicina, pero no la actinomicina D, bloqueara inmediatamente los efectos de una hormona sobre un tejido, ¿qué le diría eso acerca del mecanismo de acción de la hormona?
33. Explique cómo es posible que el proteoma humano conste de más de 100 000 proteínas, mientras que el genoma humano sólo consta de alrededor de 25 000 genes.
34. Explique la interferencia por RNA (RNA_i) mediante el siRNA y el miRNA en la regulación de la expresión de gen.
35. Describa la función y la importancia de la ubiquitina y el proteasoma en la regulación de la expresión de gen.

Pruebe su habilidad cuantitativa

Revise la figura 3-19 y conteste las siguientes preguntas acerca de una proteína compuesta de 600 aminoácidos.

36. ¿Cuántas bases de mRNA se necesitan para codificar para esta proteína?
37. Si el código genético para esta proteína contiene dos intrones, ¿cuántos exones contiene?
38. Si los exones son de igual longitud, ¿cuántas bases hay en cada exón?

CAPÍTULO

4

Enzimas y energía

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Proteínas 41**
- **Lisosomas 58**
- **Núcleo celular y expresión de genes 62**

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

4.1 Enzimas como catalíticos 89
Mecanismo de acción de las enzimas 89
Nomenclatura de las enzimas 91

4.2 Control de la actividad enzimática 92
Efectos de la temperatura y el pH 92
Cofactores y coenzimas 93
Activación de las enzimas 94
Concentración de sustrato y reacciones reversibles 94
Vías metabólicas 95

4.3 Bioenergética 97
Reacciones endergónicas y exergónicas 98
Reacciones acopladas: ATP 98
Reacciones acopladas: oxidación-reducción 99

Resumen 102

Actividades de revisión 104



Investigación clínica

Tom es un varón de 77 años que fue llevado al hospital debido a dolor retroesternal intenso. También se quejó de dificultad para orinar y de presentar diarrea siempre que comía helado.

Algunos de los términos y conceptos nuevos que encontrará en este capítulo son:

- Isoenzimas
- Creatina fosfocinasa y fosfatasa ácida

4.1 ENZIMAS COMO CATALÍTICOS

Las enzimas son catalíticos biológicos que aumentan el índice de reacciones químicas. Casi todas las enzimas son proteínas y su acción catalítica se produce por su estructura compleja. La gran diversidad de estructuras de proteína permite que diferentes enzimas estén especializadas en su acción.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. **Explicar las propiedades de un catalítico y describir de qué modo las enzimas funcionan como catalíticos.**
2. **Explicar cómo se da nombre a las enzimas.**

La capacidad de las células de levadura para sintetizar alcohol a partir de glucosa (un proceso llamado *fermentación*) se ha conocido desde la antigüedad, aun cuando incluso en una época tan reciente como mediados del siglo XIX ningún científico había logrado duplicar este proceso en ausencia de levaduras vivas. Asimismo, una gran variedad de reacciones químicas ocurrían en levaduras y otras células vivas a temperatura corporal, que no podían duplicarse en el laboratorio de química sin añadir cantidades considerables de energía térmica. Tales observaciones llevaron a muchos científicos del siglo XIX a creer que las reacciones químicas en células vivas eran auxiliadas por una "fuerza vital" que operaba más allá de las leyes del mundo físico; este *concepto vitalista* fue echado por tierra junto con las células de levadura cuando un bioquímico pionero, Eduard Buchner demostró que el jugo obtenido a partir de levaduras podía fermentar glucosa hacia alcohol. El jugo de levadura no estaba vivo, evidentemente algunas sustancias químicas en las células eran la causa de la fermentación. Buchner no supo cuáles fueron estas sustancias químicas, de manera que simplemente las llamó **enzimas** (derivado de la palabra griega para "en levadura").

Desde el punto de vista químico, las enzimas son una subclase de proteínas. Las únicas excepciones conocidas son algunos casos especiales en los cuales el RNA demuestra actividad enzimática; en estos casos, se llaman *ribozimas.* Las ribozimas funcionan como enzimas en reacciones que comprenden remodelado de las moléculas de RNA mismas, y en la formación de un polipéptido en crecimiento en ribosomas.

Desde el punto de vista funcional, las enzimas (y las ribozimas) son **catalíticos** biológicos. Un catalítico es una sustancia química que 1) aumenta el índice de una reacción; 2) no cambia al final de la reacción, y 3) no cambia la naturaleza de la reacción o su resultado final. La misma reacción habría ocurrido al mismo grado en ausencia del catalítico, pero habría progresado a un ritmo mucho más lento.

A fin de que una reacción dada ocurra, los reactivos deben tener suficiente energía. La cantidad de energía necesaria para que proceda una reacción se llama **energía de activación**. Por analogía, un cerillo no arderá ni liberará energía térmica a menos que primero sea "activado" al frotarlo o colocarlo en una flama.

En una población grande de moléculas, sólo una pequeña fracción poseerá suficiente energía para una reacción. Añadir calor aumentará el nivel de energía de todas las moléculas reactivas, lo que incrementará el porcentaje de la población que tiene la energía de activación. El calor hace que las reacciones sean más rápidas, pero también produce efectos secundarios indeseables en las células. Los catalíticos hacen que las reacciones sean más rápidas a temperaturas más bajas al disminuir la energía de activación requerida, lo que asegura que un mayor porcentaje de la población de moléculas reactivas tendrá suficiente energía para participar en la reacción (figura 4-1).

Dado que una pequeña fracción de los reactivos tendrá la energía de activación necesaria para una reacción, incluso en ausencia de un catalítico, la reacción ocurriría de modo espontáneo a un índice lento; sin embargo, este índice sería demasiado lento para las necesidades de la célula. De esta manera, desde un punto de vista biológico, la presencia o ausencia de un catalítico enzimático específico actúa como un conmutador —la reacción ocurrirá si la enzima está presente y no lo hará si la enzima falta.

Mecanismos de acción de las enzimas

La capacidad de las enzimas para disminuir la energía de activación de una reacción es un resultado de su estructura. Las enzimas son proteínas grandes con formas complejas, muy ordenadas, tridimensionales, producidas por interacciones físicas y químicas entre sus subunidades de aminoácido. Cada tipo de enzima tiene una forma tridimensional, o *conformación,* característica, con rebordes, surcos y bolsas revestidas con aminoácidos específicos. Las bolsas particulares que son activas en catalizar una reacción se llaman *sitios activos* de la enzima.

Las moléculas reactivas, que se llaman **sustratos** de la enzima, tienen formas específicas que les permiten adaptarse dentro de los sitios activos. De este modo, puede pensarse en la enzima como una cerradura en la cual sólo una llave con forma específica —el sustrato— puede adaptarse. Este **modelo de cerradura y llave** de la actividad enzimática se ilustra en la figura 4-2.

En algunos casos, la adaptación entre una enzima y su sustrato quizá no sea perfecta al principio. Empero, puede inducirse una adaptación perfecta a medida que el sustrato se desliza de manera gradual hacia el sitio activo. Esa adaptación inducida, junto con enlaces temporales que se forman entre el sustrato y los aminoácidos que revisten los sitios activos de la enzima, debilita los enlaces existentes dentro de las moléculas de sus-

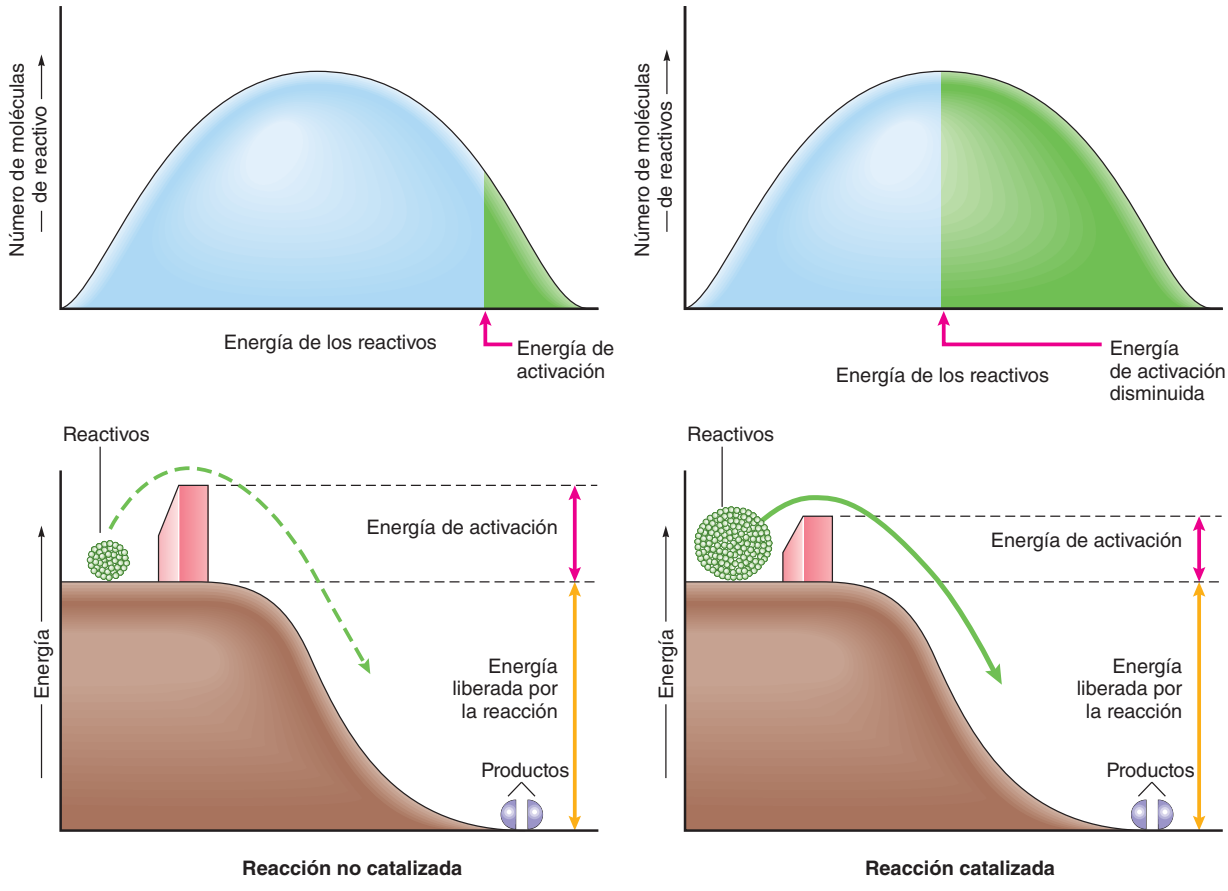
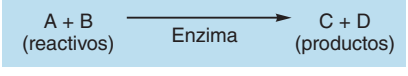
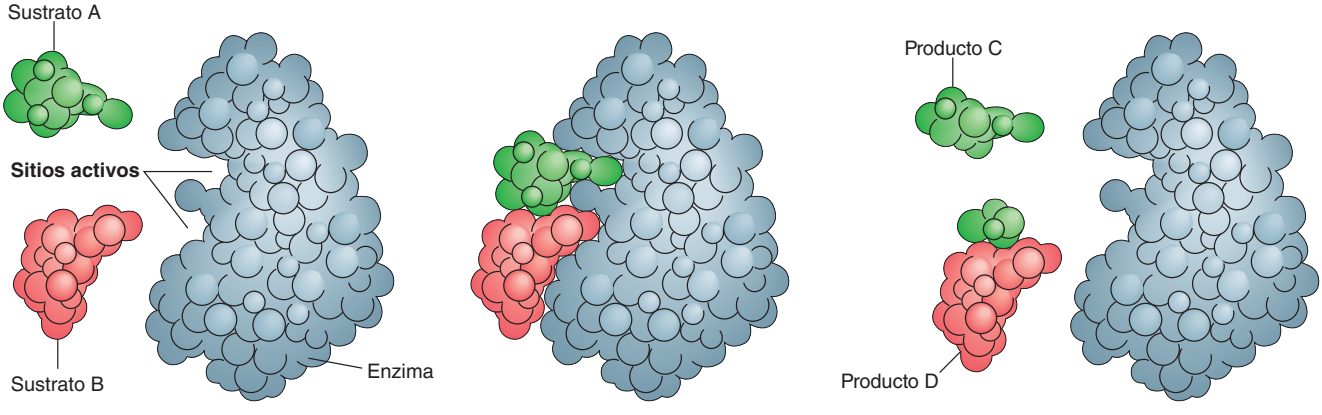


Figura 4-1 **Comparación de reacciones no catalizadas y catalizadas.** Las figuras superiores comparan la proporción de moléculas de reactivo que tienen suficiente energía de activación para participar en la reacción (azul = energía insuficiente; verde = energía suficiente). Esta proporción está aumentada en la reacción catalizada por enzima porque las enzimas disminuyen la energía de activación requerida para la reacción (que se muestra como una barrera en la parte superior de una "colina" de energía en las figuras inferiores). Los reactivos que pueden vencer esta barrera pueden participar en la reacción, como se muestra por flechas que señalan hacia la parte inferior de la colina de energía. APR





(*a*) **Enzima** y **sustratos** (*b*) **Complejo** de **enzima-sustrato** (*c*) **Productos** de la **reacción** y **enzima** (sin cambios)

Figura 4-2 **Modelo de cerradura y llave de la acción de enzimas.** *a*) Los sustratos A y B se adaptan en sitios activos en la enzima, lo que forma *b*) un complejo de enzima-sustrato. Este complejo a continuación *c*) se disocia, lo que libera los productos de la reacción y la enzima libre. APR

trato y permite que se rompan con mayor facilidad. Los enlaces nuevos se forman con mayor facilidad a medida que los sustratos se llevan cerca uno de otro en la orientación apropiada. Este modelo de actividad enzimática, en el cual la enzima sufre un cambio estructural leve para dar mejor cabida al sustrato, se llama **modelo de ajuste inducido**; esto se ha comparado con ponerse un guante de cuero delgado. A medida que la mano entra en el guante, este último es inducido a adaptarse a los contornos de la mano. El *complejo de enzima-sustrato*, formado temporalmente en el transcurso de la reacción, a continuación se disocia para dar **productos** y la enzima no alterada libre.

Como las enzimas son muy específicas respecto a sus sustratos y actividad, su concentración en una muestra de líquido puede medirse con relativa facilidad. Esto por lo general se efectúa midiendo el índice de conversión de los sustratos de la enzima hacia productos en condiciones especificadas. Así, la presencia de una enzima en una muestra puede detectarse mediante el trabajo que hace y es posible medir su concentración con base en la rapidez con que lo desempeña.

APLICACIÓN CLÍNICA

Cuando los tejidos quedan dañados como resultado de enfermedades, algunas de las células muertas se desintegran y liberan sus enzimas hacia la sangre. Casi ninguna de estas enzimas es activa en la sangre por falta de sus sustratos específicos, pero la actividad enzimática puede medirse en un tubo de ensayo mediante la adición de los sustratos apropiados a muestras de plasma. Desde el punto de vista clínico, esas mediciones son útiles porque las concentraciones plasmáticas anormalmente altas de enzimas particulares son características de ciertas enfermedades (cuadro 4-1).

PISTAS de investigación clínica

Los análisis de laboratorio mostraron concentraciones altas de fosfatasa ácida y creatina cinasa en el plasma de Tom.

- ¿Qué análisis de laboratorio podría relacionarse con la dificultad de Tom para orinar?
- Dado el dolor retroesternal de Tom, ¿hacia qué enfermedad podría orientar su creatina fosfocinasa alta?

Nomenclatura de las enzimas

En el pasado se asignaban a las enzimas nombres un poco arbitrarios. El sistema moderno de nomenclatura de enzimas, establecido por un comité internacional, es más ordenado e informativo. Con excepción de algunos nombres de enzimas más antiguas (como *pepsina*, *tripsina* y *renina*), todos los nombres de enzimas terminan con el sufijo *-asa* (cuadro 4-2), y las clases de enzimas se nombran de acuerdo con su actividad, o "categoría de trabajo". Por ejemplo, las *hidrolasas* promueven reacciones de hidrólisis. Otras categorías de enzimas comprenden *fosfatasas*, que catalizan la eliminación de grupos fosfato; *sintasas* y *sintetasas*, que catalizan reacciones de síntesis por deshidratación; *deshidrogenasas*, que los eliminan átomos de hidrógeno de sus sustratos, y *cinasas*, que añaden un grupo fosfato (fosforilan) a moléculas particulares. Las enzimas llamadas *isomerasas* reordenan átomos dentro de sus moléculas sustrato para formar isómeros estructurales, como glucosa y fructosa (véase figura 2-13).

Los nombres de muchas enzimas especifican tanto el sustrato de la enzima como la categoría de trabajo de esta última. La ácido láctico deshidrogenasa, por ejemplo, elimina hidrógeno del ácido láctico. Las enzimas que hacen exactamente el mismo trabajo (que catalizan la misma reacción) en diferentes órganos tienen el mismo nombre, puesto que el nombre describe la actividad de la enzima. Con todo, diferentes órganos pueden sintetizar "modelos" un poco diferentes de la enzima que difieren en uno o algunos aminoácidos. Estos modelos diferentes de la misma enzima se llaman **isoenzimas**. Las diferencias en estructura no afectan los sitios activos (de otro modo las enzimas no catalizarían la misma reacción), sino que alteran la estructura de las enzimas en otras ubicaciones, de manera que las diferentes formas isoenzimáticas pueden separarse mediante procedimientos bioquímicos estándar. Estas técnicas son útiles en el diagnóstico de enfermedad.

Cuadro 4-1 | Ejemplos del valor diagnóstico de algunas enzimas que se encuentran en el plasma

Enzima	Enfermedades relacionadas con concentraciones plasmáticas anormales de enzimas
Fosfatasa alcalina	Ictericia obstructiva, enfermedad de Paget (osteítis deformante), carcinoma de hueso
Fosfatasa ácida	Hipertrofia prostática benigna, cáncer de próstata
Amilasa	Pancreatitis, úlcera péptica perforada
Aldolasa	Distrofia muscular
Creatina cinasa (o creatina fosfocinasa, CPK)	Distrofia muscular, infarto de miocardio
Lactato deshidrogenasa (LDH)	Infarto de miocardio, enfermedad del hígado, enfermedad renal, anemia perniciosa
Transaminasas (aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT])	Infarto de miocardio, hepatitis, distrofia muscular

Cuadro 4-2 | Enzimas seleccionadas y las reacciones que catalizan

Enzima	Reacción catalizada
Catalasa	$2\ H_2O_2 \rightarrow 2\ H_2O + O_2$
Amilasa carbónica	$H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$
Amilasa	almidón + $H_2O \rightarrow$ maltosa
Deshirogenasa lactato	ácido láctico $\rightarrow$ ácido pirúvico + NADH + H^+
Ribonucleasa	RNA + $H_2O \rightarrow$ ribonucleótidos

APLICACIÓN CLÍNICA

Diferentes órganos, cuando están enfermos, pueden liberar diferentes formas isoenzimáticas de una enzima que pueden medirse en un laboratorio clínico. Por ejemplo, la enzima **creatina fosfocinasa** (que se abrevia **CPK** o **CK**) existe en tres formas isoenzimáticas, las cuales se identifican mediante dos letras que indican dos componentes de esta enzima. Una forma se identifica como MM y se libera a partir de músculo esquelético enfermo; la segunda es BB, liberada por un cerebro dañado, y la tercera es MB, liberada por un corazón enfermo. Ahora se dispone de análisis clínicos en los que se utilizan anticuerpos que pueden unirse a los componentes M y B para medir de modo específico la concentración de la forma MB en la sangre cuando se sospecha enfermedad del corazón.

PISTAS de investigación clínica

Tom tuvo concentración plasmática alta de la isoforma MB de la creatina fosfocinasa.

- ¿Qué formas isoenzimáticas de la creatina fosfocinasa hay?
- ¿Qué enfermedad sugiere su isoforma MB de creatina fosfocinasa alta?

PUNTOS DE CONTROL

1. Use el modelo de cerradura y llave para explicar de qué manera las enzimas funcionan como catalíticos.
2. Explique cómo se asignan nombres a las enzimas y la naturaleza de las isoenzimas.

4.2 CONTROL DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA

El índice de una reacción catalizada por enzima depende de la concentración de la enzima y del pH y la temperatura de la solución. El control genético de la concentración de enzima, por ejemplo, afecta el índice de progreso a lo largo de vías metabólicas particulares y, así, regula el metabolismo celular.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

3. Describir los efectos del pH y la temperatura sobre reacciones catalizadas por enzimas, así como la naturaleza de cofactores y coenzimas.
4. Explicar la ley de la acción de las masas en reacciones reversibles.
5. Describir una vía metabólica y cómo queda afectada por inhibición por producto terminal, y por errores congénitos del metabolismo.

La actividad de una enzima, según se mide por el índice al cual sus sustratos se convierten en productos, está influida por factores como 1) la temperatura y el pH de la solución; 2) la concentración de cofactores y coenzimas, que muchas enzimas necesitan como "auxiliares" para su actividad catalítica; 3) la concentración de moléculas de enzima y sustrato en la solución, y 4) los efectos estimuladores e inhibidores de algunos productos de acción enzimática sobre la actividad de las enzimas que ayudaron a formar estos productos.

Efectos de la temperatura y el pH

Un aumento de la temperatura incrementará el índice de reacciones no catalizadas por enzimas. Una relación similar entre temperatura y el índice de reacción ocurre en reacciones catalizadas por enzimas. A una temperatura de 0°C el índice de reacción es inmensurablemente lento. Conforme la temperatura aumenta por arriba de 0°C, el índice de reacción se incrementa, pero sólo hasta cierto punto. A algunos grados por arriba de la temperatura corporal (que es de 37°C) el índice de reacción alcanza una meseta; los incrementos adicionales de la temperatura en realidad *disminuyen* el índice de la reacción (figura 4-3). Este decremento se debe a la alteración de la estructura terciaria de enzimas a temperaturas más altas.

Hay una relación similar cuando el índice de una reacción enzimática se mide a diferentes valores de pH. Es característico que cada enzima muestre actividad máxima en un rango de pH muy estrecho, que es el **pH óptimo** para la enzima. Si el pH se cambia de modo que ya no está dentro del rango óptimo de la enzima, el índice de reacción disminuirá (figura 4-4). Esta actividad enzimática disminuida se debe a cambios de la conformación de la enzima y de las cargas de los grupos R de los aminoácidos que revisten los sitios activos.

El pH óptimo de una enzima por lo general refleja el pH del líquido corporal en el cual se encuentra esta última. Por ejemplo, el pH ácido óptimo de la enzima que digiere proteínas, *pep-*

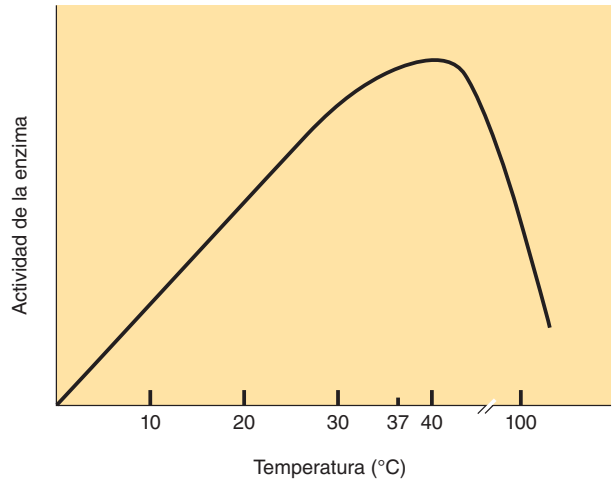


Figura 4-3 Efecto de la temperatura sobre la actividad de enzimas. Dicho efecto se mide por el índice de la reacción catalizada por enzima en condiciones estandarizadas a medida que se varía la temperatura de la reacción. AP|R

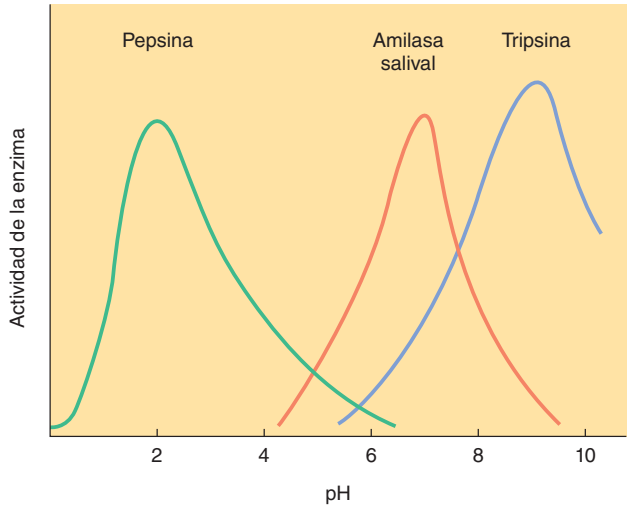


Figura 4-4 **Efecto del pH sobre la actividad de tres enzimas digestivas.** La amilasa salival se encuentra en la saliva, que tiene un pH cercano al neutro; la pepsina se encuentra en el jugo gástrico ácido, y la tripsina se encuentra en el jugo pancreático alcalino. AP R

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

sina, le permite ser activa en el ácido clorhídrico fuerte del jugo gástrico (figura 4-4). De manera similar, el pH neutro óptimo de la *amilasa salival* y el pH óptimo alcalino de la *tripsina* en el jugo pancreático permiten a estas enzimas digerir almidón y proteína, respectivamente, en otras partes del tubo digestivo.

Cuadro 4-3 | pH óptimo de enzimas seleccionadas

Enzima	Reacción catalizada	pH óptimo
Pepsina (estómago)	Digestión de proteína	2.0
Fosfatasa ácida (próstata)	Eliminación de grupo fosfato	5.5
Amilasa salival (saliva)	Digestión de almidón	6.8
Lipasa (jugo pancreático)	Digestión de grasa	7.0
Fosfatasa alcalina (hueso)	Eliminación de grupo fosfato	9.0
Tripsina (jugo pancreático)	Digestión de proteína	9.5
Monoaminooxidasa (terminaciones nerviosas)	Eliminación de grupo amina de la noradrenalina	9.8

Los **cofactores** comprenden iones metálicos como Ca^{2+}, Mg^{2+}, Mn^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+} y selenio. Algunas enzimas con un requerimiento de cofactor no tienen un sitio activo de forma apropiada en ausencia del cofactor. En estas enzimas, la fijación de cofactores causa un cambio conformacional en la proteína que le permite combinarse con su sustrato. Los cofactores de otras enzimas participan en los enlaces temporales entre la enzima y su sustrato cuando se forma el complejo de enzima-sustrato (figura 4-5).

APLICACIÓN CLÍNICA

Aunque el pH de otros líquidos corporales muestra menos variación que el de los líquidos del tubo digestivo, el pH óptimo de diferentes enzimas que se encuentran en todo el cuerpo muestra diferencias importantes (cuadro 4-3). Algunas de estas diferencias pueden explotarse para propósitos diagnósticos; por ejemplo, la enfermedad de la próstata puede relacionarse con concentraciones altas en sangre de una fosfatasa prostática con pH óptimo ácido (llamada *fosfatasa ácida*). Por otra parte, la enfermedad ósea puede relacionarse con cifras altas en sangre de *fosfatasa alcalina*, que tiene un pH óptimo más alto que la enzima similar liberada a partir de la próstata enferma.

Cofactores y coenzimas

Muchas enzimas son por completo inactivas cuando están aisladas en un estado puro. Evidentemente, algunos de los iones y moléculas orgánicas de menor tamaño que se eliminan durante el proceso de purificación cumplen un papel esencial en la actividad de la enzima. Dichos iones y moléculas orgánicas de menor tamaño necesarios para la actividad de enzimas específicas se llaman *cofactores* y *coenzimas.*

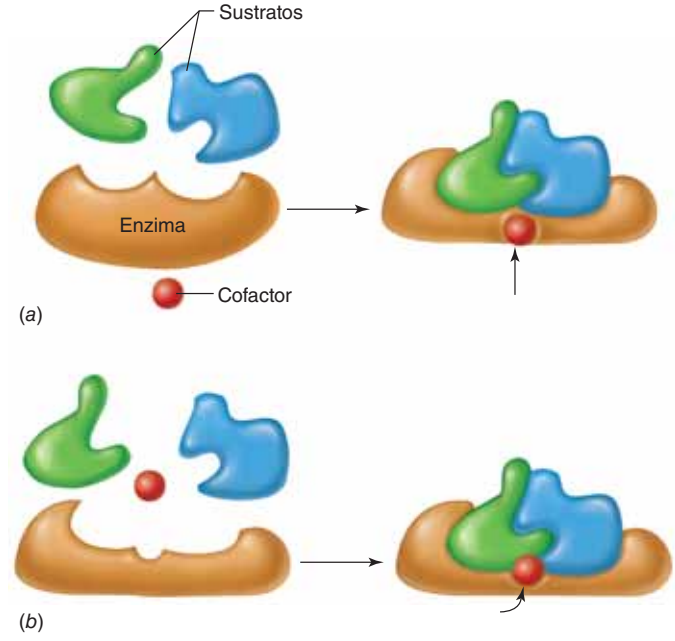


Figura 4-5 **Funciones de los cofactores en la función de enzimas.** En *a*) el cofactor cambia la conformación del sitio activo, lo que permite una mejor adaptación entre la enzima y sus sustratos. En *b*) el cofactor participa en el enlace temporal entre el sitio activo y los sustratos.

Las **coenzimas** son moléculas orgánicas, derivadas de vitaminas hidrosolubles, como niacina y riboflavina, que se necesitan para la función de enzimas particulares. Las coenzimas participan en reacciones catalizadas por enzimas al transportar átomos de hidrógeno y moléculas pequeñas de una enzima a otra. Los ejemplos de las acciones de cofactores y coenzimas en reacciones específicas se darán en el contexto de sus funciones en el metabolismo celular en la sección 4.3.

Activación de las enzimas

Hay varios casos importantes en los cuales se producen enzimas como formas inactivas; por ejemplo, en las células del páncreas muchas enzimas digestivas se producen como *zimógenos* inactivos, que se activan después de que se secretan hacia el intestino. La activación de zimógenos en la luz (cavidad) intestinal protege a las células pancreáticas contra autodigestión.

En las células del hígado, como otro ejemplo, la enzima que cataliza la hidrólisis de glucógeno almacenado es inactiva cuando se produce, y debe activarse más tarde por la adición de un grupo fosfato. Una enzima diferente, llamada *proteína cinasa*, cataliza la adición del grupo fosfato a esa enzima. Esta activación de enzimas ocurre entre las comidas (en un estado de ayuno), cuando la desintegración de glucógeno hacia glucosa permite que el hígado secrete glucosa hacia la sangre. Después de una comida de carbohidratos, cuando entra glucosa a la sangre desde el intestino, la enzima hepática que hidroliza el glucógeno se desactiva mediante la eliminación de su grupo fosfato (por medio de una enzima aún diferente). Esto permite que la desintegración de glucógeno en el hígado quede reemplazada por síntesis de glucógeno.

La activación/desactivación de la enzima en este ejemplo se logra por medio del proceso de *fosforilación/desfosforilación*. Muchas otras enzimas están reguladas de una manera similar, pero algunas se activan mediante unión a moléculas orgánicas reguladoras pequeñas. Por ejemplo, la enzima proteína cinasa se activa cuando se une al *AMP cíclico* (*cAMP*), una molécula segundo mensajero (capítulo 6) que se comenta en relación con la regulación neural (capítulo 7) y endocrina (capítulo 11).

La actividad de enzimas también está regulada por el **recambio** de proteínas enzima. Esto se refiere a la desintegración y resíntesis de enzimas. Las enzimas pueden volver a usarse de manera indefinida después de que catalizan reacciones, pero las enzimas se degradan dentro de lisosomas y proteosomas (capítulo 3); por tanto, su actividad terminará a menos que también se vuelvan a sintetizar. El recambio de enzimas permite que los genes alteren las actividades de enzimas (y, así, el metabolismo) de la célula conforme las condiciones cambian.

Concentración de sustrato y reacciones reversibles

A una magnitud dada de concentración de enzima, el índice de formación de producto aumenta a medida que la concentración de sustrato se incremente. Aun así, con el tiempo se llegará a un punto en el cual los aumentos adicionales de la concentración de sustrato no darán por resultado incrementos comparables del índice de reacción. Cuando la relación entre la concentración de sustrato y el índice de reacción alcanza una meseta de velocidad máxima, se dice que la enzima está *saturada*. Si se piensa en las enzimas como trabajadores en una planta que convierte una materia prima (p. ej., mineral de metal) en un producto (digamos, hierro), la saturación de la enzima es como la planta trabajando a su máxima capacidad, sin tiempo libre para los trabajadores. Aumentar la cantidad de materia prima (sustrato) en este punto no puede incrementar el índice de formación de producto. Este concepto se ilustra en la figura 4-6.

Algunas reacciones enzimáticas dentro de una célula son reversibles; las reacciones tanto hacia adelante como hacia atrás están catalizadas por la misma enzima. Por ejemplo, la enzima *anhidrasa carbónica* recibe este nombre porque es capaz de catalizar la reacción que sigue:

$$H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$$

No obstante, la misma enzima también puede catalizar la reacción inversa:

$$H_2O + CO_2 \rightarrow H_2CO_3$$

Las dos reacciones pueden ilustrarse de manera más conveniente por medio de una reacción única con doble flecha:

$$H_2O + CO_2 \rightleftarrows H_2CO_3$$

La dirección de la reacción reversible depende de las concentraciones relativas de las moléculas a la izquierda y derecha de las flechas. Si la concentración de CO_2 es muy alta (como lo es en los tejidos), la reacción se impulsará hacia la derecha. Si la concentración de CO_2 es baja y la de H_2CO_3 es alta (como lo es en los pulmones), la reacción se impulsará hacia la izquierda. El principio de que las reacciones reversibles se impulsarán desde el lado de la ecuación donde la concentración es más alta hacia el lado donde la concentración es más baja se conoce como la **ley de la acción de las masas**.

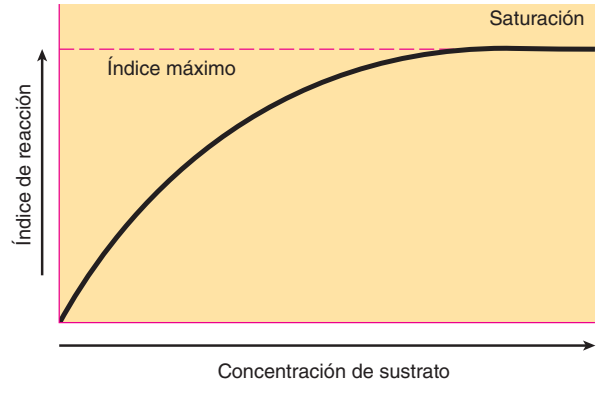


Figura 4-6 Efecto de la concentración de sustrato sobre el índice de una reacción catalizada por enzima. Cuando el índice de reacción está a un máximo, se dice que la enzima está saturada.

Aunque algunas reacciones enzimáticas no son directamente reversibles, los efectos netos de las reacciones pueden revertirse mediante la acción de diferentes enzimas; por ejemplo, algunas de las enzimas que convierten glucosa en ácido pirúvico son diferentes de las que revierten la vía y producen glucosa a partir de ácido pirúvico. De igual modo, la formación y desintegración de glucógeno (un polímero de glucosa; figura 2-14) son catalizadas por diferentes enzimas.

Vías metabólicas

Los muchos miles de diferentes tipos de reacciones enzimáticas dentro de una célula no ocurren de manera independiente uno de otro. Más bien, todos están enlazados mediante intrincadas redes de interrelaciones, cuyo patrón total constituye el metabolismo celular. Una secuencia de reacciones enzimáticas que empieza con un *sustrato inicial,* progresa por varios *intermediarios* y termina con un *producto final*, se conoce como una **vía metabólica**.

Las enzimas en una vía metabólica cooperan de un modo análogo a los trabajadores en una cadena de montaje, donde cada uno contribuye con una pequeña parte al producto final. En este proceso, el producto de una enzima en la cadena se convierte en el sustrato de la siguiente enzima y así sucesivamente (figura 4-7).

Pocas vías metabólicas son por completo lineales. Casi todas son ramificadas, de manera que un intermediario en el punto de ramificación puede servir como un sustrato para dos enzimas diferentes. Así, pueden formarse dos productos distintos que sirven como intermediarios de dos vías (figura 4-8). En general, ciertas enzimas clave en estas vías se encuentran sujetas a regulación, de modo que la dirección tomada por las vías metabólicas puede cambiarse en diferentes momentos por medio de la acción o inhibición de estas enzimas.

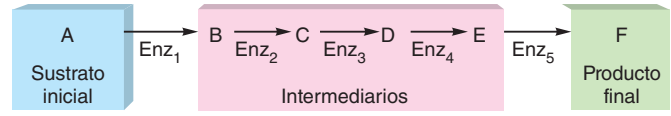


Figura 4-7 **Patrón general de una vía metabólica.** En las vías metabólicas, el producto de una enzima se convierte en el sustrato de la siguiente.

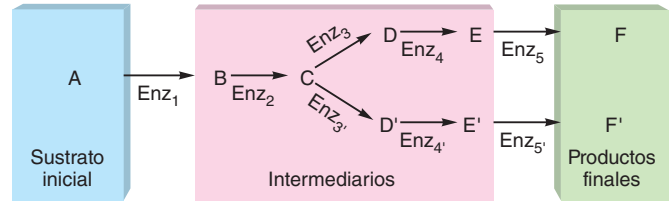


Figura 4-8 **Vía metabólica ramificada.** Dos o más enzimas diferentes pueden trabajar sobre el mismo sustrato en el punto de ramificación de la vía, catalizando dos o más reacciones diferentes.

APLICACIÓN CLÍNICA

La *inmunodeficiencia combinada grave*, que puede producirse por una deficiencia de la *adenosina desaminasa (ADA)*, es una enfermedad mortal que se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Debido a la deficiencia de esta enzima, las vías del metabolismo de purina se alteran, y se acumulan metabolitos tóxicos que causan insuficiencia del sistema inmunitario (la enfermedad del "niño en la burbuja"). A partir del decenio de 1980-1989, los científicos intentaron curar esta enfermedad mediante **terapia génica**, usando virus para llevar el gen (que codifica para la ADA) a las células madre hematopoyéticas del paciente (las de la médula ósea que forman células sanguíneas; sección 13.2). Las técnicas para suministrar este gen usando virus como vectores (transportadores) han mejorado con los años, y en un informe reciente se demostró la seguridad y eficacia relativas de la terapia génica con ADA para la inmunodeficiencia combinada grave. También se han reportado éxitos recientes en la terapia génica para *amaurosis congénita de Leber* (una forma de ceguera congénita) y *adrenoleucodistrofia ligada a X* (un trastorno cerebral congénito). Se espera que la seguridad y la eficacia de las terapias génicas sigan mejorando de manera que también puedan tratarse otras enfermedades hereditarias.

Inhibición por producto terminal

Las actividades de enzimas en los puntos de ramificación de vías metabólicas a menudo están reguladas por un proceso llamado **inhibición por producto terminal**, que es una forma de inhibición por retroalimentación negativa. En este proceso, uno de los productos finales de una vía divergente inhibe la actividad de la enzima del punto de ramificación que empezó la vía hacia la producción de este inhibidor. Esta inhibición evita que el producto final se acumule en exceso y origina una desviación hacia el producto final de la vía alterna (figura 4-9).

El mecanismo mediante el cual un producto final inhibe un paso enzimático más temprano en su vía se conoce como **inhibición alostérica**. El inhibidor alostérico se combina con una parte de la enzima en una ubicación que no es el sitio activo. Esto hace que el sitio activo cambie de forma, de modo que ya no puede combinarse de manera apropiada con su sustrato.

Errores congénitos del metabolismo

Dado que cada polipéptido diferente en el cuerpo está codificado por un gen distinto (capítulo 3), cada proteína enzima que participa en una vía metabólica es codificada por un gen diferente. Un defecto hereditario en uno de estos genes puede suscitar una enfermedad conocida como un **error congénito del metabolismo**. En este tipo de enfermedad, la cantidad de intermediarios formados *antes* del paso enzimático defectuoso *aumenta,* y la cantidad de intermediarios y productos finales formados *después* del paso defectuoso *disminuye.* Las enfermedades pueden producirse por deficiencias del producto terminal normal o por acumulación excesiva de intermediarios formados antes del paso defectuoso. Si la enzima defectuosa es

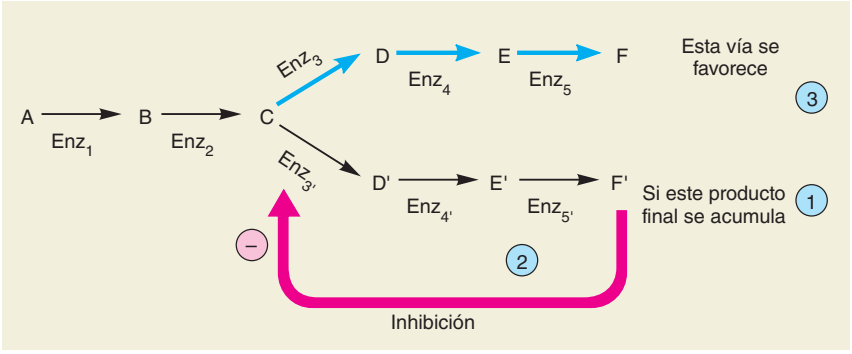


Figura 4-9 **Inhibición por producto terminal en una vía metabólica ramificada.** La inhibición se muestra mediante la flecha en el paso 2.

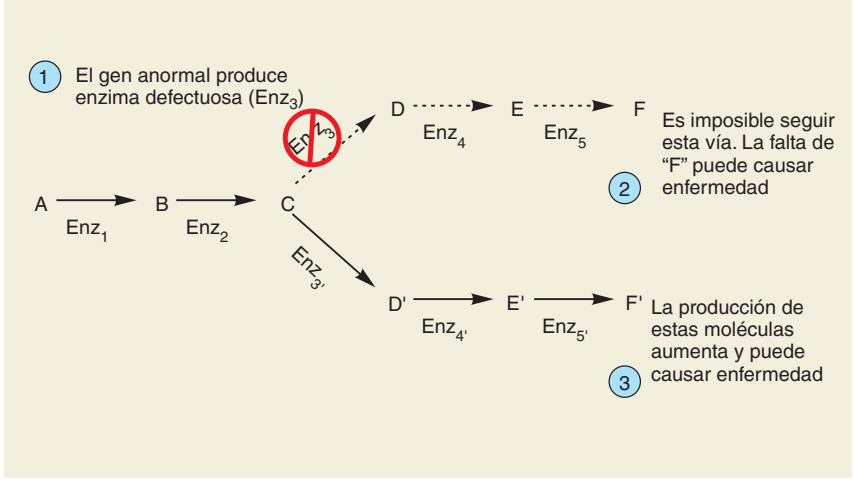


Figura 4-10 **Efectos de un error congénito del metabolismo sobre una vía metabólica ramificada.** El gen defectuoso produce una enzima defectuosa, indicada aquí mediante el círculo rojo cruzado.

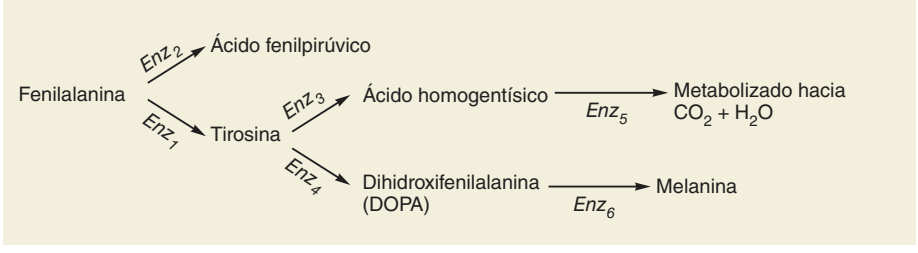


Figura 4-11 **Vías metabólicas para la degradación del aminoácido fenilalanina.** La *enzima*$_1$ defectuosa produce fenilcetonuria (PKU), la *enzima*$_5$ defectuosa produce alcaptonuria (que no es una enfermedad clínicamente significativa), y la *enzima*$_6$ defectuosa produce albinismo.

activa en un paso que sigue a un punto de ramificación en una vía, los intermediarios y productos finales de la vía alterna aumentarán (figura 4-10). Un incremento anormal de la síntesis de estos productos puede ser la causa de algunas enfermedades metabólicas.

Uno de los productos de conversión de la fenilalanina es una molécula llamada DOPA, el acrónimo de dihidroxifenilalanina. La DOPA es un precursor de la molécula de pigmento *melanina,* que da su coloración normal a la piel, los ojos y el pelo. La enfermedad de *albinismo* se produce por un defecto hereditario de la enzima que cataliza la formación de melanina desde DOPA (figura 4-11). Además del albinismo y de la PKU (que se describe en el siguiente recuadro de aplicaciones clínicas), hay muchos otros errores congénitos del metabolismo de aminoácidos, así como errores del metabolismo de carbohidratos y lípidos. Algunos de estos se describen en el cuadro 4-4.

APLICACIÓN CLÍNICA

La vía metabólica ramificada que empieza con fenilalanina como el sustrato inicial está sujeta a varios errores congénitos del metabolismo (figura 4-11). Cuando la enzima que convierte este aminoácido en el aminoácido tirosina es defectuosa se acumula el producto final de una vía divergente, y puede detectarse en la sangre y la orina; esta enfermedad —**fenilcetonuria (PKU)**— puede generar retraso mental grave y acortar la vida. La frecuencia con la cual ocurre la PKU (aunque ningún error del metabolismo es frecuente) basta para justificar la práctica de pruebas en todos los recién nacidos para buscar el defecto. Si la enfermedad se detecta en etapas tempranas el daño cerebral puede evitarse mediante colocar al niño en una dieta artificial baja en el aminoácido fenilalanina.

Cuadro 4-4 | Ejemplos de errores congénitos del metabolismo de aminoácidos, carbohidratos y lípidos

Defecto metabólico	Enfermedad	Anormalidad	Resultado clínico
Metabolismo de aminoácidos	Fenilcetonuria (PKU)	Aumento de ácido fenilpirúvico	Retraso mental, epilepsia
	Albinismo	Falta de melanina	Susceptibilidad a cáncer cutáneo
	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Aumento de leucina, isoleucina y valina	Degeneración del cerebro, muerte temprana
	Homocistinuria	Acumulación de homocisteína	Retraso mental, problemas oculares
Metabolismo de carbohidratos	Intolerancia a la lactosa	No se utiliza lactosa	Diarrea
	Deficiencia de glucosa 6-fosfatasa (enfermedad de Gierke)	Acumulación de glucógeno en el hígado	Agrandamiento del hígado, hipoglucemia
	Deficiencia de glucógeno fosforilasa	Acumulación de glucógeno en el músculo	Fatiga y dolor musculares
Metabolismo de lípidos	Enfermedad de Gaucher	Acumulación de lípidos (glucocerebrósido)	Agrandamiento del hígado y el bazo, degeneración del cerebro
	Enfermedad de Tay-Sachs	Acumulación de lípidos (ganglíosido G_{M2})	Degeneración del cerebro, muerte hacia los cinco años de edad
	Hipercolesterolemia	Colesterol alto en la sangre	Aterosclerosis de arterias coronarias y de gran calibre

PUNTOS DE CONTROL

3. Dibuje gráficos que representen los efectos de cambios en la temperatura, el pH y la concentración de enzima y sustrato sobre el índice de reacciones enzimáticas. Explique los mecanismos de los cuales dependen los efectos que ha graficado.

4. Describa una reacción reversible y explique cómo la ley de la acción de las masas afecta esta reacción.

5a. Usando flechas y letras del alfabeto, dibuje un diagrama de flujo de una vía metabólica con un punto de ramificación.

5b. Defina la *inhibición por producto terminal* y use el diagrama de una vía metabólica ramificada para explicar cómo este proceso afectará las concentraciones de diferentes intermediarios.

5c. Debido a un error congénito del metabolismo, suponga que la enzima que catalizó la tercera reacción en su vía (inciso 5a) fue defectuosa. Describa los efectos que esto podría tener sobre las concentraciones de los intermediarios en su vía.

4.3 BIOENERGÉTICA

Los organismos vivos requieren el gasto constante de energía para mantener sus estructuras y procesos complejos. Las reacciones químicas que están acopladas son fundamentales para los procesos de la vida, de modo que la energía liberada por una reacción se incorpora hacia los productos de otra reacción.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

6. Distinguir entre reacciones endergónicas y exergónicas. Explicar cómo el ATP funciona como un transportador universal de energía.

7. Distinguir entre reacciones de oxidación y reducción, así como explicar las funciones del NAD y el FAD.

La *energía* puede definirse como la capacidad para hacer trabajo (ejercer una fuerza que actúa sobre una distancia). La **bioenergética** se refiere al flujo de energía en sistemas vivos. Los organismos mantienen su estructura muy ordenada y sus actividades que sostienen la vida por medio del gasto constante de energía obtenida finalmente a partir del ambiente. El flujo de energía en sistemas vivos obedece la primera y segunda leyes de una rama de la física conocida como *termodinámica*.

De acuerdo con la **primera ley de la termodinámica**, la energía puede transformarse (cambiar de una forma a otra), pero no se puede crear ni destruir. Esto a veces recibe el nombre de *ley de la conservación de la energía*; por ejemplo, la energía mecánica de una cascada puede transformarse en la energía eléctrica producida por una planta hidroeléctrica; la energía de enlace químico en la gasolina puede transformarse en la energía mecánica de engranes giratorios, en tanto que (en un automóvil híbrido) la energía mecánica puede transformarse en energía eléctrica. La figura 4-12 muestra un ejemplo más biológico; de hecho, ésta es la transformación de energía de la cual depende toda la vida animal y vegetal: la transformación de la energía lumínica hacia la energía de enlace químico en moléculas de glucosa.

No obstante, en todas las transformaciones de energía ocurre que no es posible extraer lo que se introduce; la transformación nunca es 100% eficiente (esa es la razón por la cual una

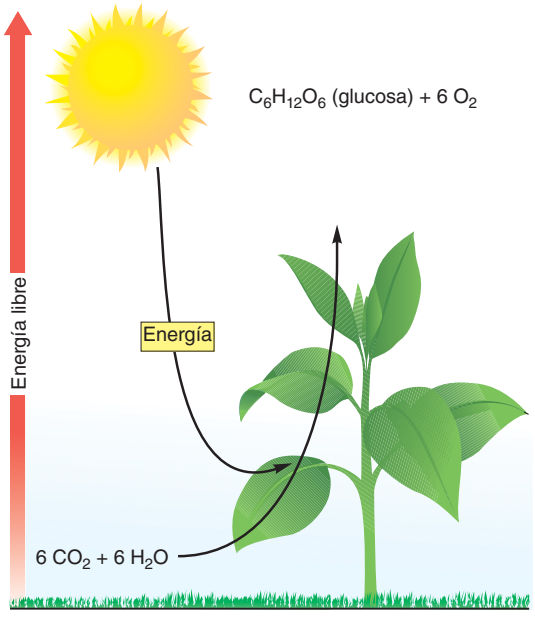


Figura 4-12 Diagrama simplificado de la fotosíntesis. Las plantas captan parte de la energía radiante del sol, y la usan para producir glucosa a partir de dióxido de carbono y agua. Como el producto de esta reacción endergónica, la glucosa tiene más energía libre que los reactivos iniciales.

máquina de movimiento perpetuo es imposible en principio). La energía total se conserva en estas transformaciones (primera ley de la termodinámica), pero una proporción de la energía se pierde (como calor). En consecuencia, la cantidad de energía en una forma "organizada" —la energía disponible para hacer trabajo— disminuye en cada transformación de energía. La *entropía* es el grado de desorganización de la energía total de un sistema. La **segunda ley de la termodinámica** declara que la cantidad de entropía aumenta en cada transformación de energía. Dado que sólo la energía en un estado organizado —llamada *energía libre*— se encuentra disponible para hacer trabajo, esto significa que la energía libre de un sistema disminuye a medida que su entropía aumenta. Un automóvil híbrido transforma la energía de enlace químico en la gasolina hacia la energía mecánica de engranes giratorios, que después se transforma en energía eléctrica que más tarde puede usarse para hacer girar engranes. Empero, la segunda ley dicta que el proceso no se puede simplemente revertir y continuar indefinidamente; tendrá que quemarse más gasolina. La segunda ley también explica por qué las plantas requieren el aporte continuo de energía lumínica y por qué el ser humano necesita el aporte continuo de la energía de enlace químico en moléculas de alimento.

El enlace químico de átomos hacia moléculas obedece las leyes de la termodinámica. Seis moléculas separadas de dióxido de carbono y seis moléculas separadas de agua es un estado más desorganizado que una molécula de glucosa ($C_6H_{12}O_6$). El paso desde un estado más desorganizado (entropía más alta) hacia uno más organizado (entropía más baja) que tiene más energía libre, requiere la adición de energía desde una fuente externa. De esta manera, las plantas requieren el aporte de energía lumínica desde el sol para producir glucosa a partir de dióxido de carbono y agua en el proceso de *fotosíntesis* (figura 4-12). Dado que se requirió energía lumínica para formar los enlaces de glucosa, una porción de esa energía (nunca 100%, de acuerdo con la segunda ley) debe estar presente en los enlaces químicos de la glucosa (primera ley). También se deduce que cuando los enlaces químicos de la glucosa se rompen, lo que convierte la glucosa de regreso hacia dióxido de carbono y agua, debe liberarse energía. Esta energía impulsa de modo indirecto todos los procesos del cuerpo del ser humano que requieren energía.

Reacciones endergónicas y exergónicas

Las reacciones químicas que requieren un aporte de energía se conocen como **reacciones endergónicas**. Dado que se añade energía para hacer que estas reacciones ocurran, los productos de reacciones endergónicas deben contener más energía libre que los reactivos. En otras palabras, una porción de la energía añadida está contenida dentro de las moléculas del producto. Esto se deduce a partir del hecho de que la energía no se puede crear ni destruir (primera ley de la termodinámica) y del hecho de que un estado de materia más organizado contiene más energía libre, o menos entropía, que un estado menos organizado (segunda ley de la termodinámica).

El hecho de que la glucosa contiene más energía libre que el dióxido de carbono y el agua puede probarse con facilidad al quemar glucosa hacia CO_2 y H_2O; esta reacción libera energía en la forma de calor. Las reacciones que convierten moléculas con más energía libre en moléculas con menos —y, por ende, que liberan energía conforme proceden—se llaman **reacciones exergónicas**.

Como se ilustra en la figura 4-13, la cantidad total de energía liberada por una molécula en una reacción de combustión puede liberarse en porciones de menor tamaño mediante reacciones exergónicas controladas por enzimas dentro de las células; esto permite a las células usar la energía para "impulsar" otros procesos, como se describe en la sección siguiente. La energía obtenida por el cuerpo a partir de la oxidación celular de una molécula es en cantidad la misma que la liberada con la combustión de la molécula, de manera que la energía en las moléculas de alimentos puede medirse de modo conveniente con base en el calor liberado con la combustión de las moléculas.

El calor se mide en unidades llamadas *calorías*. Una caloría se define como la cantidad de calor necesaria para aumentar la temperatura de 1 cm^3 de agua 1°C. El valor calórico de los alimentos por lo general se indica en *kilocalorías* (1 kcal = 1 000 calorías), que a menudo se llaman calorías grandes y se representan con una letra C mayúscula.

Reacciones acopladas: ATP

A fin de permanecer viva, una célula debe mantener su estado muy organizado, con entropía baja, a expensas de energía libre en su ambiente. En consecuencia, la célula contiene muchas enzimas que catalizan reacciones exergónicas usando sustratos que finalmente provienen del ambiente. La energía liberada por estas reacciones exergónicas se usa para impulsar los procesos que requieren energía (reacciones endergónicas) en la célula. Puesto que las células no pueden usar energía térmica para impulsar procesos que requieren energía, la energía de enlace químico que se libera en las reacciones exergónicas debe trans-

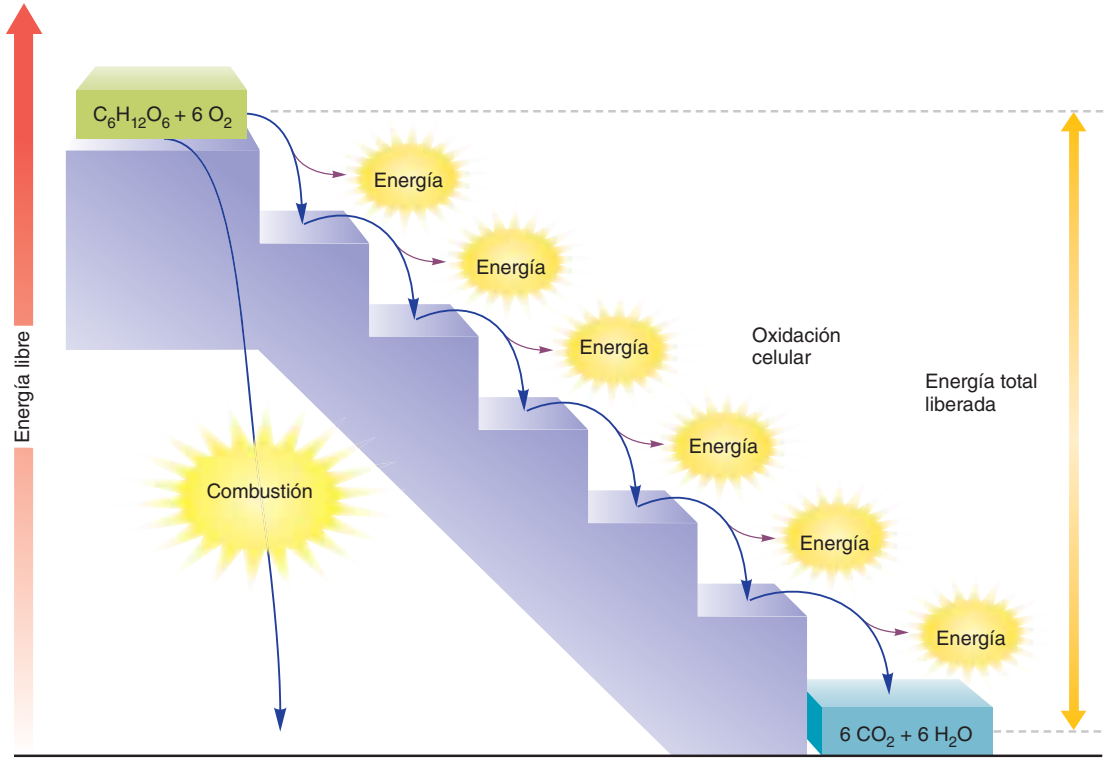


Figura 4-13 **Comparación de la combustión y la respiración celular.** Dado que la glucosa contiene más energía que seis moléculas separadas, cada una, de dióxido de carbono y agua, la combustión de la glucosa es un proceso exergónico. La misma cantidad de energía se libera cuando la glucosa se desintegra por pasos dentro de la célula. Cada paso representa un compuesto intermediario en la respiración aeróbica de glucosa.

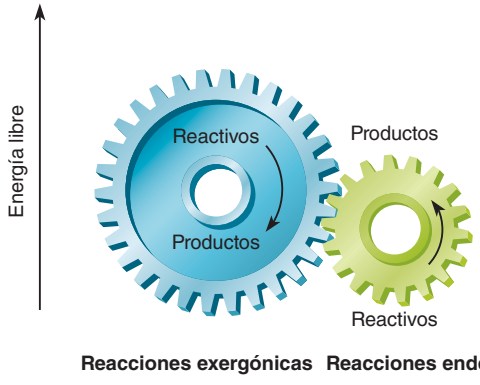


Figura 4-14 **Modelo del acoplamiento de las reacciones exergónicas y endergónicas.** Los reactivos de la reacción exergónica (representados por el engrane de mayor tamaño) tienen más energía libre que los productos de la reacción endergónica porque el acoplamiento no es 100% eficaz —se pierde algo de energía como calor.

ferirse de manera directa hacia energía de enlace químico en los productos de reacciones endergónicas. Así, las reacciones que liberan energía están *acopladas* a reacciones que requieren energía. Esta relación es como la de dos engranes juntos; el giro de uno (el engrane exergónico que libera energía) hace que el otro gire (el engrane endergónico que requiere energía); dicha relación se ilustra en la figura 4-14.

La energía liberada por casi todas las reacciones exergónicas en la célula se usa, de modo sea directo o indirecto, para impulsar una reacción endergónica particular (figura 4-15): la formación de **trifosfato de adenosina** (**ATP**, *adenosine triphosphate*) a partir de difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico (que se abrevia P_i).

La formación de ATP requiere el ingreso de una cantidad bastante grande de energía. Dado que esta energía se debe conservar (primera ley de la termodinámica), el enlace producido al unir P_i a ADP debe contener una parte de esta energía. Así, cuando las enzimas revierten esta reacción y convierten el ATP en ADP y P_i, se libera una gran cantidad de energía. La energía liberada a partir de la desintegración de ATP se usa para impulsar los procesos que requieren energía en todas las células. Como el **transportador universal de energía**, el ATP sirve para acoplar con mayor eficiencia la energía liberada por la desintegración de moléculas de alimento a la energía requerida por los diversos procesos endergónicos en la célula (figura 4-16).

Reacciones acopladas: oxidación-reducción

Cuando un átomo o una molécula gana electrones, se dice que queda **reducido**; cuando pierde electrones, se dice que queda **oxidado**.

La reducción y oxidación siempre son reacciones acopladas: un átomo o una molécula no puede quedar oxidado a menos que done electrones a otro que, por ende, queda reduci-

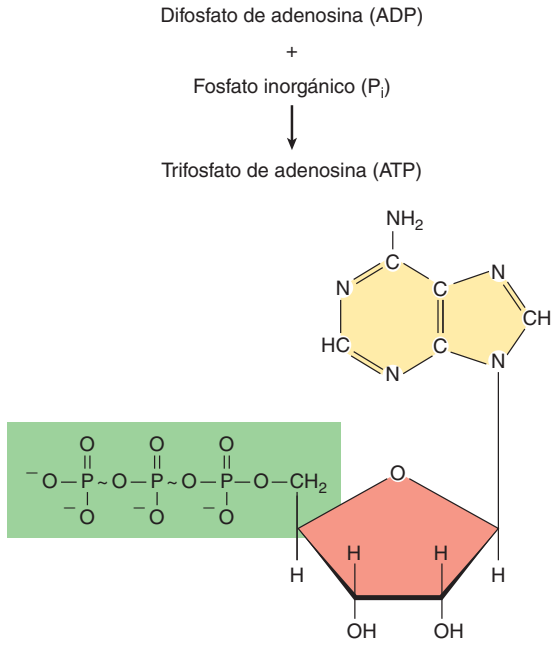


Figura 4-15 **Formación y estructura del trifosfato de adenosina (ATP).** El ATP es el transportador universal de energía de la célula. Los enlaces de alta energía están indicados mediante un signo (~). Cuando el enlace al último fosfato se rompe, se libera energía y el ATP se convierte de regreso en ADP y P_i.

do. El átomo o molécula que dona electrones *a* otro es un **agente reductor**, y el que acepta electrones *desde* otro es un **agente oxidante**. Tiene importancia entender que un átomo o molécula particular puede desempeñar ambas funciones; puede funcionar como un agente oxidante en una reacción, y como uno reductor en otra. Cuando los átomos o las moléculas desempeñan ambas funciones, ganan electrones en una reacción y los pasan en otra para producir una serie de reacciones de oxidación-reducción acopladas —como una cadena humana con cubetas de agua para combatir incendios, con electrones en las cubetas.

Nótese que el término *oxidación* no implica que participe oxígeno en la reacción; más bien, deriva del hecho de que el oxígeno tiene una gran tendencia a aceptar electrones; es decir, a actuar como un fuerte agente oxidante. Las células explotan esta propiedad del oxígeno; el oxígeno actúa como el aceptor final de electrones en una cadena de reacciones de oxidación-reducción que proporciona energía para la producción de ATP (sección 5.2).

Las reacciones de oxidación-reducción en células a menudo comprenden la transferencia de átomos de hidrógeno más que de electrones libres. Puesto que un átomo de hidrógeno contiene un electrón (y un protón en el núcleo), una molécula que pierde hidrógeno queda oxidada, y una que gana hidrógeno queda reducida. En muchas reacciones de oxidación-reducción, se transfieren pares de electrones —sea como electrones libres o como un par de átomos de hidrógeno— desde el agente reductor hacia el agente oxidante.

Dos moléculas que desempeñan funciones importantes en la transferencia de hidrógenos son el **nicotinamida adenina dinucleótido (NAD)**, que se deriva de la vitamina niacina (vitamina B_3), y **flavina adenina dinucleótido** (**FAD**), que se deriva de la vitamina riboflavina (vitamina B_2). Estas moléculas (figura 4-17) son coenzimas que funcionan como *transportadores de hidrógeno* porque aceptan hidrógenos (con lo cual quedan reducidas) en una reacción enzimática, y donan hidrógenos (con lo cual quedan oxidadas) en una reacción enzimática diferente (figura 4-18). Las formas oxidadas de estas moléculas se escriben simplemente como NAD (o NAD^+) y FAD.

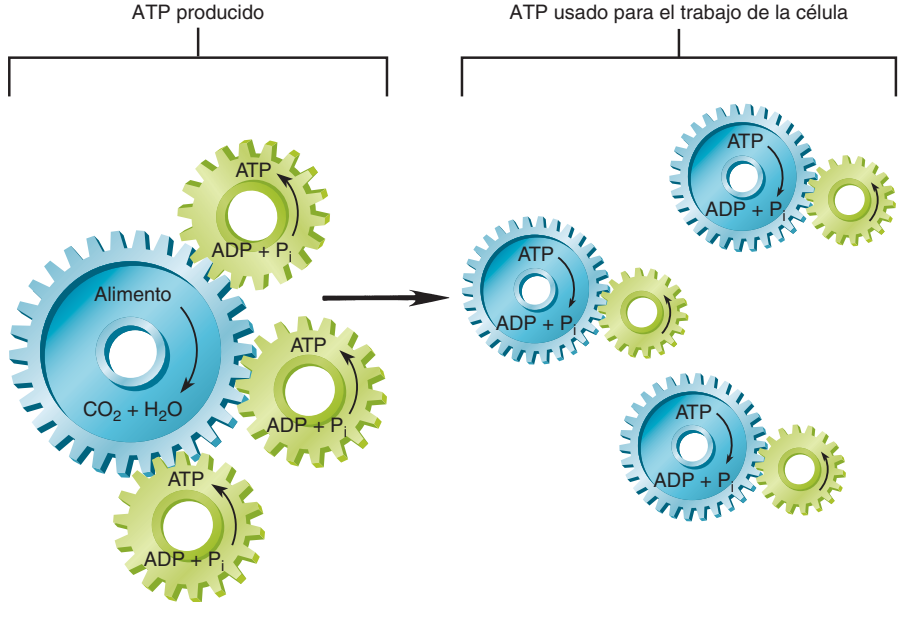


Figura 4-16 **Modelo del ATP como el transportador universal de energía de la célula.** Las reacciones exergónicas se muestran como engranes de color azul con flechas que van hacia abajo (estas reacciones producen un decremento de la energía libre); las reacciones endergónicas se muestran como engranes de color verde con flechas que van hacia arriba (estas reacciones producen un aumento de la energía libre).

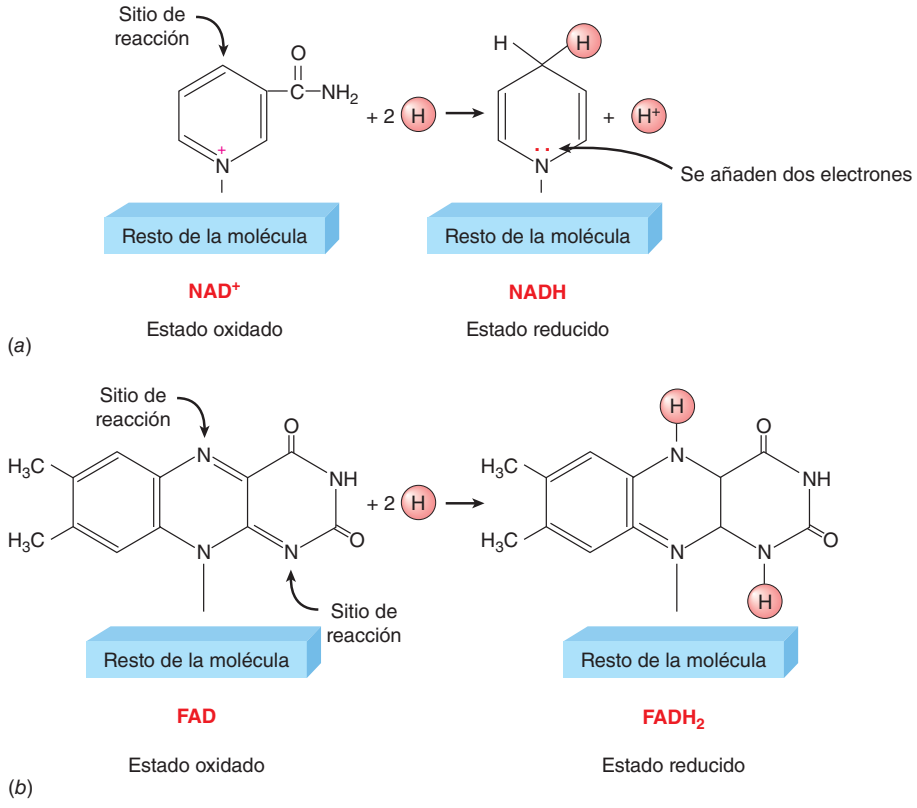


Figura 4-17 **Fórmulas estructurales del NAD^+, NADH, FAD y $FADH_2$.** *a*) Cuando el NAD^+ reacciona con dos átomos de hidrógeno, se une a uno de ellos y acepta el electrón proveniente del otro. Esto se muestra mediante dos puntos por arriba del nitrógeno (N̈) en la fórmula para el NADH. *b*) Cuando el FAD reacciona con dos átomos de hidrógeno para formar $FADH_2$, une cada uno de ellos a un átomo de nitrógeno en los sitios de reacción. AP|R

Cada FAD puede aceptar dos electrones y unirse a dos protones; por ende, la forma reducida de FAD está combinada con el equivalente de dos átomos de hidrógeno, y puede escribirse como $FADH_2$. Cada NAD también puede aceptar dos electrones, pero sólo puede unirse a un protón (figura 4-17), de modo que la forma reducida de NAD se indica mediante NADH + H^+ (el H^+ representa un protón libre). Cuando las formas reducidas de estas dos coenzimas participan en una reacción de oxidación-reducción transfieren dos átomos de hidrógeno al agente oxidante (figura 4-18). La capacidad del FAD y el NAD para transferir protones y electrones de esta manera tiene particular importancia en reacciones metabólicas que proporcionan energía (ATP) para las células (capítulo 5).

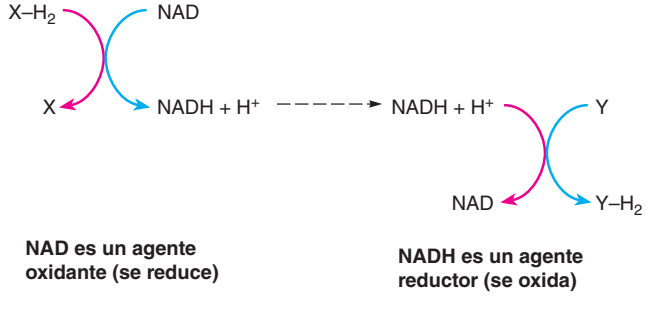


Figura 4-18 **Acción del NAD.** El NAD es una coenzima que transfiere pares de átomos de hidrógeno de una molécula a otra. En la primera reacción, el NAD se reduce (actúa como un agente oxidante); en la segunda reacción, el NADH se oxida (actúa como un agente reductor). Las reacciones de oxidación se muestran con flechas de color rojo y las de reducción con flechas de color azul. AP|R

APLICACIÓN CLÍNICA

La producción de las coenzimas NAD y FAD es la razón principal por la que son necesarias las vitaminas niacina y riboflavina en la dieta de las personas. Como se describe en el capítulo 5, NAD y FAD se requieren para transferir átomos de hidrógeno en las reacciones químicas que proveen de energía al cuerpo. La niacina y la riboflavina no proveen de energía por sí mismas aunque a menudo en las etiquetas de alimentos saludables erróneamente se afirma esto. Consumir cantidades adicionales de niacina y riboflavina no produce energía extra. Una vez que las células han obtenido suficiente NAD y FAD, las cantidades excedentes de estas vitaminas simplemente son eliminadas en la orina.

PUNTOS DE CONTROL

6a. Describa la primera y segunda leyes de la termodinámica. Use estas leyes para explicar por qué los enlaces químicos en la glucosa representan una fuente de energía potencial. También describa el proceso mediante el cual las células pueden obtener esta energía.

6b. Defina los términos reacción exergónica y reacción endergónica. Utilícelos para describir la función del ATP en las células.

7a. Usando los símbolos *X*-H_2 y *Y*, dibuje una reacción de oxidación-reducción acoplada. Designe la molécula que está reducida y la que está oxidada, identifique el agente reductor y el agente oxidante.

7b. Describa las funciones del NAD, FAD y oxígeno (en términos de reacciones de oxidación-reducción) y explique el significado de los símbolos *NAD*, *NADH* + H^+, *FAD* y $FADH_2$.

RESUMEN de investigación clínica

Las altas concentraciones en sangre de la isoenzima MB de la creatina fosfocinasa (CPK) después de dolores intensos en el pecho sugieren que Tom experimentó un infarto del miocardio ("ataque cardiaco", capítulo 13). Su dificultad para orinar, junto con sus concentraciones altas en sangre de fosfatasa ácida, sugieren enfermedad de la próstata. (La relación entre la próstata y el sistema urinario se describe en el capítulo 20.) Es posible efectuar más análisis (incluso uno para *antígeno prostático específico* [PSA, *prostate-specific antigen*]) para confirmar este diagnóstico. Tom presentaba diarrea cuando comía helado quizá porque tiene intolerancia a la galactosa —falta de suficiente lactasa para digerir el azúcar de la leche (lactosa).

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 4 sobre *Pruebas de enzimas para diagnosticar enfermedades* en el sitio de connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.

connect ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos, y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0 —simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN

4.1 Enzimas como catalíticos 89

A. Enzimas como catalíticos biológicos.
  1. Los catalíticos aumentan el índice de reacciones químicas.
    a. Un catalítico no se altera por la reacción.
    b. Un catalítico no cambia el resultado final de una reacción.
  2. Los catalíticos disminuyen la energía de activación de reacciones químicas.
    a. La energía de activación es la cantidad de energía que necesitan las moléculas de reactivo para participar en una reacción.
    b. En ausencia de un catalítico, sólo una pequeña proporción de los reactivos posee la energía de activación para participar.
    c. Al disminuir la energía de activación, las enzimas permiten que una proporción mayor de los reactivos participe en la reacción, lo que aumenta el índice de reacción.

B. La mayoría de las enzimas son proteínas.
  1. Las enzimas proteína tienen formas tridimensionales específicas que están determinadas por la secuencia de aminoácidos y, finalmente, por los genes.
  2. Los reactivos en una reacción catalizada por enzimas —llamados sustratos de la enzima— se adaptan dentro de una bolsa específica en la enzima, llamada sitio activo.
  3. Al formar un complejo de enzima-sustrato, las moléculas de sustrato se llevan hacia la orientación apropiada, y los enlaces existentes se debilitan. Esto permite que se formen nuevos enlaces con mayor facilidad.

4.2 Control de actividad de las enzimas 92

A. La actividad de una enzima está afectada por diversos factores.
  1. El índice de reacciones catalizadas por enzima aumenta con la temperatura creciente, hasta un índice máximo.
    a. Esto se debe a que el aumento de la temperatura incrementa la energía en la población total de moléculas de reactivo, lo que aumenta la proporción de reactivos que tienen la energía de activación.
    b. Con todo, a pocos grados por arriba de la temperatura corporal casi todas las enzimas empiezan a desnaturalizarse, lo que disminuye el índice de las reacciones que catalizan.
  2. Cada enzima tiene actividad óptima a un pH característico —llamado el pH óptimo para esa enzima.

   a. Las desviaciones desde el pH óptimo disminuirán el índice de reacción porque el pH afecta la forma de la enzima y las cargas dentro del sitio activo.
   b. El pH óptimo de diferentes enzimas puede variar ampliamente; por ejemplo, la pepsina tiene un pH óptimo de 2, mientras que la tripsina es más activa a un pH de 9.
3. Muchas enzimas requieren iones de metal para ser activas. Por ende, se dice que estos iones son cofactores para las enzimas.
4. Muchas enzimas requieren moléculas orgánicas de menor tamaño para tener actividad; estas moléculas se llaman coenzimas.
   a. Las coenzimas se derivan de vitaminas hidrosolubles.
   b. Las coenzimas transportan átomos de hidrógeno y moléculas de sustrato pequeñas de una enzima a otra.
5. Algunas enzimas se producen como formas inactivas que más tarde se activan dentro de la célula.
   a. La activación puede lograrse mediante fosforilación de la enzima, en cuyo caso la enzima más tarde puede desactivarse mediante desfosforilación.
   b. La fosforilación de enzimas es catalizada por una enzima llamada proteína cinasa.
   c. La proteína cinasa en sí puede ser inactiva y requerir la unión de un segundo mensajero llamado AMP cíclico para quedar activada.
6. El índice de reacciones enzimáticas se incrementa cuando la concentración de sustrato o la concentración de enzima está aumentada.
   a. Si la concentración de enzima permanece constante, el índice de reacción se incrementa conforme la concentración de sustrato aumenta, hasta un índice máximo.
   b. Cuando el índice de reacción no se incrementa con la adición de más sustrato, se dice que la enzima está saturada.

B. Las vías metabólicas comprenden diversas reacciones catalizadas por enzima.
1. Varias enzimas cooperan para convertir un sustrato inicial en un producto final por medio de varios intermediarios.
2. Las vías metabólicas se producen mediante sistemas de múltiples enzimas en los cuales el producto de una enzima se convierte en el sustrato de la siguiente.
3. Si una enzima es defectuosa debido a un gen anormal, los intermediarios que se forman después del paso catalizado por la enzima defectuosa disminuirán y los intermediarios que se forman antes del paso defectuoso se acumularán.
   a. Las enfermedades que se producen por enzimas defectuosas se llaman errores congénitos del metabolismo.
   b. La acumulación de intermediarios a menudo da por resultado daño del órgano en el cual se encuentra la enzima defectuosa.
4. Muchas vías metabólicas están ramificadas, de modo que un intermediario puede servir como el sustrato para dos enzimas diferentes.
5. La actividad de una vía particular puede regularse mediante inhibición por producto terminal.
   a. En la inhibición por producto terminal, uno de los productos de la vía inhibe la actividad de una enzima clave.
   b. Es un ejemplo de inhibición alostérica, en la cual el producto se combina con su sitio específico en la enzima, lo que cambia la conformación del sitio activo.

4.3 Bioenergética 97

A. El flujo de energía en las células se llama bioenergética.
1. De acuerdo con la primera ley de la termodinámica, la energía no se puede crear ni destruir, sino sólo transformarse de una forma a otra.
2. De acuerdo con la segunda ley de la termodinámica, todas las reacciones de la transformación de la energía dan por resultado un incremento de la entropía (trastorno).
   a. Como resultado del aumento de la entropía, hay un decremento de la energía libre (utilizable).
   b. Los átomos que están organizados hacia moléculas orgánicas grandes contienen más energía libre que las moléculas de menor tamaño, más desorganizadas.
3. Para producir glucosa a partir de dióxido de carbono y agua, debe agregarse energía.
   a. Las plantas usan energía de la luz solar para esta conversión en un proceso llamado fotosíntesis.
   b. Las reacciones que requieren el aporte de energía para producir moléculas con más energía libre que los reactivos se llaman reacciones endergónicas.
4. La combustión de glucosa hacia dióxido de carbono y agua libera energía en forma de calor.
   a. Una reacción que libera energía y forma productos que contienen menos energía libre que los reactivos se llama reacción exergónica.
   b. La misma cantidad total de energía se libera cuando la glucosa se convierte en dióxido de carbono y agua dentro de las células, aun cuando este proceso ocurre en muchos pasos pequeños.
5. Las reacciones exergónicas que convierten moléculas de alimento en dióxido de carbono y agua en las células están acopladas a reacciones endergónicas que forman trifosfato de adenosina (ATP).
   a. Por ende, parte de la energía de enlace químico en la glucosa se transfiere hacia los enlaces de "alta energía" del ATP.
   b. La desintegración de ATP hacia difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico da por resultado la liberación de energía.
   c. La energía liberada por la desintegración del ATP se usa para dar energía a todos los procesos de la célula que la requieren. De esta manera, el ATP es el "transportador universal de energía" de la célula.

B. Las reacciones de oxidación-reducción están acopladas y por lo general comprenden la transferencia de átomos de hidrógeno.
1. Se dice que una molécula está oxidada cuando pierde electrones, y que está reducida cuando los gana.
2. Así, un agente reductor es un donador de electrón, y un agente oxidante es un aceptor de electrón.
3. Aunque el oxígeno es el aceptor de electrón final en la célula, otras moléculas pueden actuar como agentes oxidantes.
4. Una molécula única puede ser un aceptor de electrón en una reacción y un donador de electrón en otra.
   a. El NAD y FAD pueden quedar reducidos al aceptar electrones desde átomos de hidrógeno eliminados de otras moléculas.
   b. El $NADH + H^+$ y el $FADH_2$, a su vez, donan estos electrones a otras moléculas en otras ubicaciones dentro de las células.
   c. El oxígeno es el aceptor final de electrón (agente oxidante) en una cadena de reacciones de oxidación-reducción que proporcionan energía para la producción de ATP.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de las enzimas es *verdadera*?
   a. Casi todas las proteínas son enzimas.
   b. Casi todas las enzimas son proteínas.
   c. Las enzimas son cambiadas por las reacciones que catalizan.
   d. Los sitios activos de enzimas tienen poca especificidad para sustratos.
2. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de reacciones catalizadas por enzima es *verdadera*?
   a. El índice de reacción es independiente de la temperatura.
   b. El índice de todas las reacciones catalizadas por enzima está disminuido cuando el pH se disminuye desde 7 hasta 2.
   c. El índice de reacción es independiente de la concentración de sustrato.
   d. Bajo condiciones de concentración de sustrato, pH y temperatura dadas, el índice de formación de producto varía de modo directo con la concentración de enzima hasta un máximo, punto al cual el índice no se puede incrementar más.
3. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de la lactato deshidrogenasa es *verdadera*?
   a. Es una proteína.
   b. Oxida el ácido láctico.
   c. Reduce otra molécula (ácido pirúvico).
   d. Todas las anteriores son verdaderas.
4. En una vía metabólica,
   a. El producto de una enzima se convierte en el sustrato de la siguiente.
   b. El sustrato de una enzima se convierte en el producto de la siguiente.
5. En un error congénito del metabolismo:
   a. Un cambio genético da por resultado la producción de una enzima defectuosa.
   b. Los intermediarios producidos antes del paso defectuoso se acumulan.
   c. Los intermediarios toman vías alternas en puntos de ramificación que preceden al paso defectuoso.
   d. Todas las anteriores son verdaderas.
6. ¿Cuál de éstas representa una reacción endergónica?
   a. ADP + Pi → ATP.
   b. ATP → ADP + Pi.
   c. glucosa + O_2 → CO_2 + H_2O.
   d. CO_2 + H_2O → glucosa.
   e. *a* y *d*.
   f. *b* y *c*.
7. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca del ATP es *verdadera*?
   a. El enlace que une ADP y el tercer fosfato es un enlace de alta energía.
   b. La formación de ATP está acoplada a reacciones liberadoras de energía.
   c. La conversión de ATP en ADP y Pi proporciona energía para la biosíntesis, el movimiento celular y otros procesos celulares que requieren energía.
   d. El ATP es el "transportador universal de energía" de las células.
   e. Todas las anteriores son verdaderas.
8. Cuando el oxígeno se combina con dos hidrógenos para hacer agua:
   a. el oxígeno se reduce.
   b. la molécula que donó los hidrógenos queda oxidada.
   c. el oxígeno actúa como un agente reductor.
   d. *a* y *b* son aplicables.
   e. *a* y *c* son aplicables.
9. Las enzimas aumentan el índice de reacciones químicas al:
   a. incrementar la temperatura corporal.
   b. disminuir el pH de la sangre.
   c. aumentar la afinidad de las moléculas de reactivo entre sí.
   d. disminuir la energía de activación de los reactivos.
10. De acuerdo con la ley de la acción de las masas, ¿cuál de estos estados impulsará la reacción A + B $\rightleftarrows$ C hacia la derecha?
    a. Un aumento de la concentración de A y B.
    b. Una disminución de la concentración de C.
    c. Un aumento de la concentración de enzima.
    d. *a* y *b*.
    e. *b* y *c*.

Pruebe su entendimiento

11. Explique la relación entre la estructura química de una enzima y la función de esta última, y describa de qué manera tanto la estructura como la función pueden quedar alteradas de diversos modos.
12. Explique cómo el índice de reacciones enzimáticas puede regularse por las concentraciones relativas de sustratos y productos.
13. Explique cómo la inhibición por producto terminal representa una forma de regulación por retroalimentación negativa.
14. Usando la primera y segunda leyes de la termodinámica, explique cómo se forma el ATP y cómo sirve como el transportador universal de energía.
15. Las coenzimas NAD y FAD pueden "transportar" hidrógenos de una reacción a otra. ¿De qué modo este proceso sirve para acoplar reacciones de oxidación y reducción?
16. Usando el albinismo y la fenilcetonuria como ejemplos, explicar qué quiere decir la frase errores congénitos del metabolismo.
17. ¿Por qué el ser humano necesita comer alimento que contenga niacina y riboflavina? ¿Cómo funcionan estas vitaminas en el metabolismo del cuerpo?

Pruebe su habilidad analítica

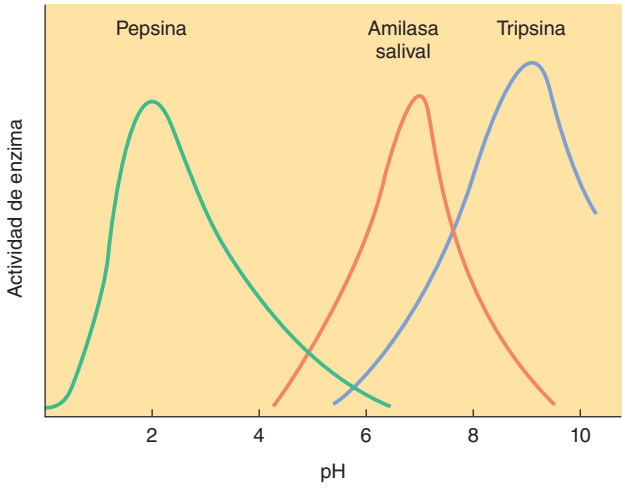
18. Las vías metabólicas pueden compararse con vías de ferrocarril que se intersectan, en las cuales las enzimas son las agujas. Comente esta analogía.
19. Un estudiante, al enterarse de que alguien tiene una concentración alta en sangre de lactato deshidrogenasa (LDH) se pregunta cómo la enzima entró a la sangre de esta persona, y se preocupa acerca de si digerirá la sangre. ¿Qué explicación puede dar para calmar los temores del estudiante?
20. Suponga que encuentra un frasco de tabletas de enzima en su tienda de alimentos naturales local. El dependiente de la tienda le dice que esta enzima ayudará a su digestión, pero usted nota que se deriva de una planta. ¿Qué preocupaciones podría tener respecto a la eficacia de estas tabletas?
21. Describa las transformaciones de energía que ocurren cuando la luz solar cae sobre un campo de césped, el césped es comido por un herbívoro (como un ciervo), y el herbívoro es ingerido por un carnívoro (como un puma). Use las leyes de la termodinámica para explicar por qué hay más césped que ciervos, y más ciervos que pumas (en términos de su biomasa total).
22. Use las reacciones reversibles que comprenden la formación y desintegración de ácido carbónico, y la ley de la acción

de las masas, para explicar qué sucedería al pH de la sangre de una persona que está hipoventilando (respirando de modo inadecuado) o hiperventilando (respirando excesivamente).

Pruebe su habilidad cuantitativa

Use el gráfico que se presenta abajo y la figura 4-4 para responder las preguntas que siguen:

23. ¿Cuáles son los pH óptimos de estas tres enzimas?
24. ¿Cuáles dos valores de pH producen la mitad de la actividad máxima de la amilasa salival?
25. ¿Cuáles dos valores de pH producen la mitad de la actividad máxima de la pepsina?
26. ¿A qué pH la actividad de la pepsina y de la amilasa salival es igual?
27. El jugo gástrico normalmente tiene un pH de 2. Dado esto, ¿qué sucede a la actividad de la amilasa salival, una enzima que digiere almidón en la saliva, cuando llega al estómago?



CAPÍTULO

5

Respiración y metabolismo celulares

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Carbohidratos y lípidos 33**
- **Proteínas 41**
- **Vías metabólicas 95**
- **Bioenergética 97**

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

5.1 Glucólisis y la vía del ácido láctico 107
Glucólisis 107
Vía del ácido láctico 109

5.2 Respiración aeróbica 111
Ciclo del ácido cítrico (de Krebs) 111
Transporte de electrones y fosforilación oxidativa 112
Acoplamiento del transporte de electrones a la producción de ATP 113
Hoja de equilibrio del ATP 116

5.3 Interconversión de glucosa, ácido láctico y glucógeno 117
Glucogénesis y glucogenólisis 117
Ciclo de Cori 118

5.4 Metabolismo de lípidos y proteínas 119
Metabolismo de lípidos 119
Metabolismo de aminoácidos 122
Usos de diferentes fuentes de energía 124

Interacciones 126

Resumen 127

Actividades de revisión 128



Investigación clínica

Brenda, una estudiante universitaria, estaba entrenando para ingresar al equipo de natación. En comparación con sus compañeras de equipo, experimentó gran fatiga durante sus entrenamientos y después de ellos, y pasó más tiempo haciendo esfuerzos por respirar después de sus entrenamientos. Su entrenador le sugirió que entrenara de manera más gradual y que comiera más carbohidratos de lo acostumbrado. Brenda también se quejó de dolor muscular intenso en los brazos y hombros, que empezó con su entrenamiento. Tras un entrenamiento particularmente agotador, experimentó dolor intenso en la región pectoral izquierda y buscó ayuda médica.

Algunos de los nuevos términos y conceptos que encontrará en este capítulo son:

- Fermentación del ácido láctico e isquemia miocárdica
- Glucogénesis y glucogenólisis

5.1 GLUCÓLISIS Y LA VÍA DEL ÁCIDO LÁCTICO

En la respiración celular, la energía se libera mediante la desintegración por pasos de glucosa y otras moléculas, y parte de esta energía se usa para producir ATP. La combustión completa de glucosa requiere oxígeno y rinde alrededor de 30 ATP por cada molécula de glucosa; sin embargo, puede obtenerse algo de energía en ausencia de oxígeno mediante la vía que lleva a la producción de ácido láctico.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. **Describir la vía metabólica de la glucólisis, cómo se produce el ácido láctico y la importancia fisiológica de la vía del ácido láctico.**

Todas las reacciones en el cuerpo que comprenden transformación de energía se denominan en conjunto **metabolismo**. El metabolismo puede dividirse en dos categorías: *anabolismo* y *catabolismo*. Las reacciones catabólicas liberan energía, por lo general mediante la desintegración de moléculas orgánicas de mayor tamaño hacia moléculas de menor tamaño. Las reacciones anabólicas requieren el aporte de energía e incluyen la síntesis de las moléculas de almacenamiento de energía grandes, entre ellas glucógeno, grasa y proteína.

Las reacciones catabólicas que desintegran glucosa, ácidos grasos y aminoácidos sirven como las fuentes primarias de energía para la síntesis de ATP; por ejemplo, parte de la energía de enlace químico en la glucosa se transfiere a la energía de enlace químico en el ATP. Dado que las transferencias de energía nunca pueden ser 100% eficientes (de acuerdo con la segunda ley de la termodinámica, capítulo 4), parte de la energía de enlace químico proveniente de la glucosa se pierde como calor.

Dicha transferencia de energía comprende reacciones de oxidación-reducción. La oxidación de una molécula ocurre cuando la molécula pierde electrones (sección 4.3). Esto debe acoplarse a la reducción de otro átomo o molécula, que acepta los electrones. En la desintegración de la glucosa y otras moléculas para producir energía, algunos de los electrones inicialmente presentes en estas moléculas se transfieren hacia transportadores intermediarios y después hacia un *aceptor final de electrones*. Cuando una molécula se desintegra por completo hacia dióxido de carbono y agua dentro de una célula animal, dicho aceptor siempre es un átomo de oxígeno. Debido a la participación del oxígeno, la vía metabólica que convierte las moléculas como glucosa o ácido graso en dióxido de carbono y agua (al transferir parte de la energía hacia el ATP) se llama **respiración celular aeróbica**. El oxígeno para este proceso se obtiene a partir de la sangre. La sangre, a su vez, obtiene oxígeno a partir del aire en los pulmones por medio del proceso de la respiración, o ventilación, como se describe en el capítulo 16. La ventilación también desempeña la importante función de eliminar el dióxido de carbono producido por la respiración celular aeróbica.

A diferencia del proceso de la combustión, que libera con rapidez como calor el contenido de energía de moléculas (y que puede medirse como kilocalorías, capítulo 4), la conversión de glucosa en dióxido de carbono y agua dentro de la célula ocurre en pasos pequeños, catalizados por enzimas. El oxígeno sólo se usa en el último paso. Puesto que una pequeña cantidad de la energía de enlace químico de la glucosa se libera en los primeros pasos en la vía metabólica, algunas células tisulares pueden obtener energía para la producción de ATP en ausencia temporal de oxígeno. Este proceso se describe en las dos secciones siguientes.

En la figura 5-1 se presenta una perspectiva general de los procesos mediante los cuales las células del organismo pueden obtener glucosa y usarla para generar energía. La glucosa plasmática se deriva de la digestión de alimentos o de la desintegración del glucógeno hepático. La respiración celular aeróbica de glucosa ocurre en tres pasos sucesivos: 1) *glucólisis* (una vía metabólica que tiene lugar en el citoplasma); 2) el *ciclo del ácido cítrico* (una vía metabólica que ocurre en la matriz mitocondrial), y 3) *transporte de electrones* (un proceso que ocurre en las crestas mitocondriales). Cuando la glucosa se metaboliza de manera anaeróbica (sin oxígeno), la glucólisis produce ácido pirúvico que es convertido en ácido láctico. Si bien el metabolismo anaeróbico es importante (por ejemplo, proporciona energía para músculos esqueléticos que están haciendo ejercicio en ciertos momentos), casi todas las células del organismo obtienen energía mediante respiración celular aeróbica.

Glucólisis

La desintegración de glucosa para obtener energía empieza con la vía metabólica en el citoplasma conocida como **glucólisis**, término que se deriva del griego (*glykys*, "dulce", *lysis*, "aflojamiento"), y se refiere a la desintegración de azúcar. La glucólisis es la vía metabólica mediante la cual la glucosa —un azúcar de seis carbonos (hexosa) (figura 2-13)— se convierte en dos moléculas de ácido pirúvico, o piruvato. Aun cuando cada molécula de ácido pirúvico tiene casi la mitad del tamaño de una glucosa, la glucólisis *no* es sólo el rompimiento de la glucosa por la mitad. La glucólisis es una vía metabólica que comprende muchos pasos controlados por enzimas.

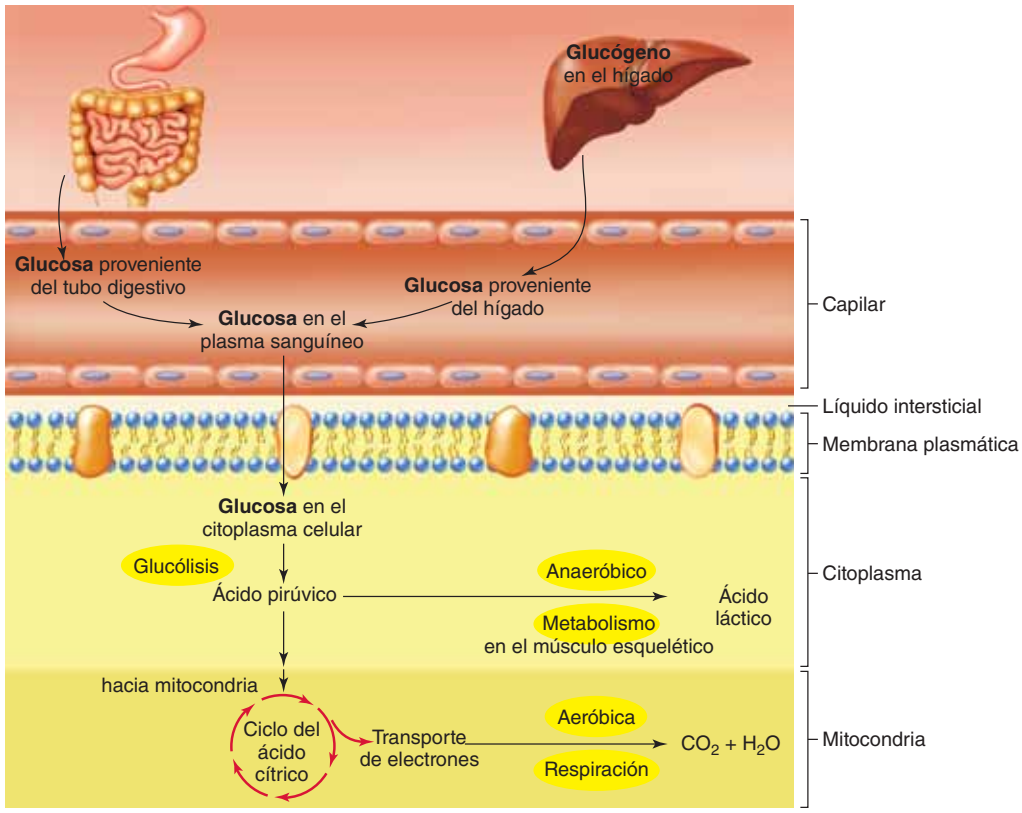


Figura 5-1 **Perspectiva general del metabolismo de energía usando glucosa sanguínea.** La glucosa sanguínea puede obtenerse a partir de los alimentos por medio del tubo digestivo, o el hígado puede producirla a partir del glucógeno almacenado. La glucosa plasmática entra al citoplasma de las células, donde puede usarse para producción de energía mediante metabolismo anaeróbico o respiración celular aeróbica. En este diagrama, el tamaño de la membrana plasmática está muy exagerado en comparación con el tamaño de las otras estructuras y el líquido intersticial (tejido extracelular). APR

Cada molécula de ácido pirúvico contiene tres carbonos, tres oxígenos y cuatro hidrógenos (figura 5-4). De esta manera, el número de átomos de carbono y oxígeno en una molécula de glucosa —$C_6H_{12}O_6$— puede explicarse en las dos moléculas de ácido pirúvico. No obstante, dado que los dos ácidos pirúvicos juntos sólo explican ocho hidrógenos, está claro que cuatro átomos de hidrógeno se eliminan de los intermediarios en la glucólisis. Cada par de estos átomos de hidrógeno se usa para reducir una molécula de NAD. En este proceso, cada par de átomos de hidrógeno dona dos electrones al NAD, lo que lo reduce. El NAD reducido se une a un protón proveniente de los átomos de hidrógeno y deja un protón no unido como H^+ (figura 4-17). Por ende, empezando a partir de una molécula de glucosa, la glucólisis da por resultado la producción de dos moléculas de NADH y dos H^+. El H^+ seguirá al NADH en reacciones subsiguientes, de modo que en aras de la sencillez es posible hacer referencia al NAD reducido simplemente como NADH.

La glucólisis es exergónica y una porción de la energía que se libera se usa para impulsar la reacción endergónica ADP + P_i → ATP. Al final de la vía glucolítica, hay una ganancia neta de dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa, como se indica en la ecuación general para la glucólisis:

$$\text{Glucosa} + 2\ \text{NAD} + 2\ \text{ADP} + 2\ P_i \rightarrow$$
$$2\ \text{ácido pirúvico} + 2\ \text{NADH} + 2\ \text{ATP}$$

Aunque la ecuación general para la glucólisis es exergónica, la glucosa debe "activarse" al principio de la vía antes de que pueda obtenerse energía. Esta activación requiere la adición de dos grupos fosfato derivados de dos moléculas de ATP. Por ende, la energía proveniente de la reacción ATP → ADP + P_i se consume al principio de la glucólisis; esto se muestra como una "escalera hacia arriba" en la figura 5-2. Note que el P_i no se muestra en estas reacciones en la figura 5-2; esto es porque el fosfato no se libera, sino que se añade a las moléculas intermedias de la glucólisis. La adición de un grupo fosfato se conoce como *fosforilación.* Además de ser esencial para la glucólisis, la fosforilación de la glucosa (hacia glucosa 6-fosfato) genera un importante beneficio secundario: atrapa la glucosa dentro de la célula. Lo anterior se debe a que las *moléculas orgánicas fosforiladas no pueden cruzar membranas plasmáticas.*

En pasos posteriores en la glucólisis se producen cuatro moléculas de ATP (y dos moléculas de NAD se reducen) conforme se libera energía (la "escalera hacia abajo" en la figura 5-2); por ende, las dos moléculas de ATP usadas al principio representan una inversión de energía; la ganancia neta de dos moléculas de ATP y dos de NADH hacia el final de la vía representan una ganancia de energía. La ecuación general para la glucólisis oscurece el hecho de que ésta es una vía metabólica que consta de nueve pasos separados. En la figura 5-3 se muestran los pasos individuales en esta vía.

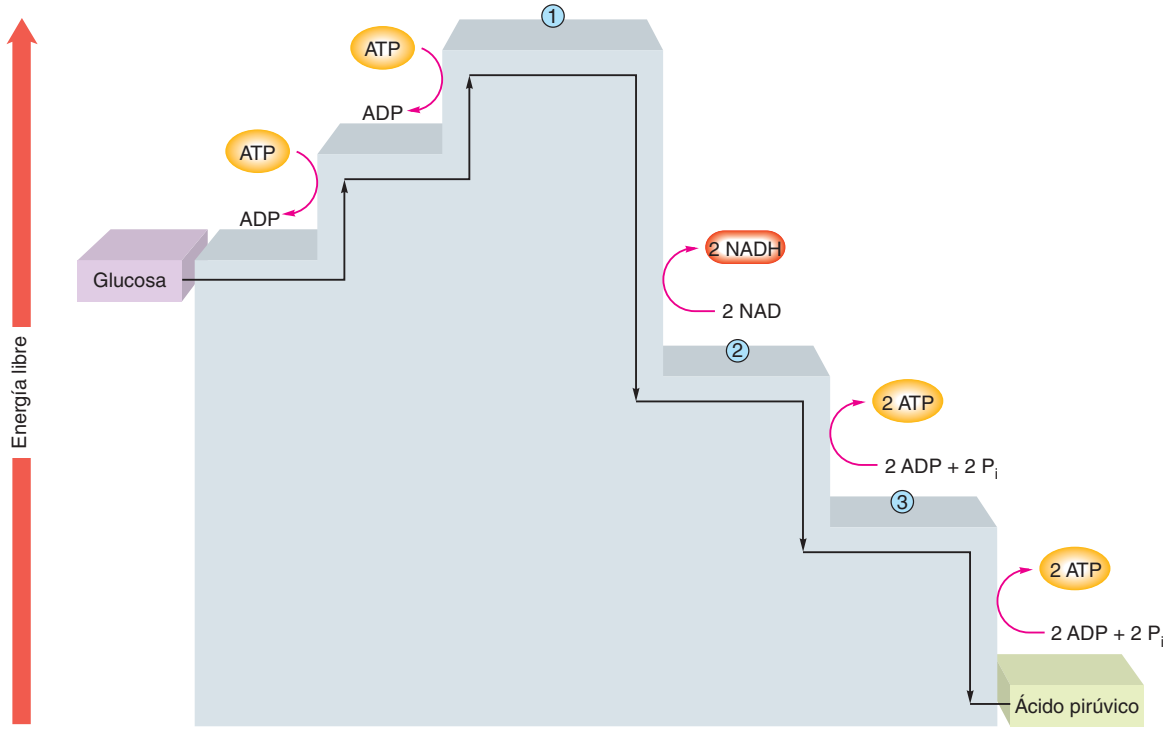


Figura 5-2 **El gasto y la ganancia de energía en la glucólisis.** Note que hay una "ganancia neta" de 2 ATP y 2 NADH por cada molécula de glucosa que entra a la vía glucolítica. Las moléculas listadas por número son 1) fructosa 1,6-bifosfato; 2) ácido 1,3-difosfoglicérico, y 3) ácido 3-fosfoglicérico (figura 5-3). AP|R

En la figura 5-3 la glucosa se fosforila hacia glucosa 6-fosfato usando ATP en el paso 1 y después se convierte en su isómero, fructosa 6-fosfato, en el paso 2. Se usa otro ATP para formar fructosa 1,6-bifosfato en el paso 3. Note que en el paso 4 la molécula de seis carbonos de largo se divide en dos moléculas separadas de tres carbonos de largo. En el paso 5 se eliminan dos pares de hidrógenos y se usan para reducir dos NAD hacia dos NADH + H^+; estas coenzimas reducidas son productos importantes de la glucólisis. A continuación, en el paso 6, se elimina un grupo fosfato de cada ácido 1,3-difosfoglicérico, lo que forma dos ATP y dos moléculas de ácido 3-fosfoglicérico. Los pasos 7 y 8 son isomerizaciones. Después, en el paso 9, el último grupo fosfato se elimina de cada intermediario; esto forma otras dos moléculas de ATP (para una ganancia neta de dos ATP) y dos de ácido pirúvico.

Vía del ácido láctico

Para que la glucólisis continúe debe haber cantidades adecuadas de NAD disponibles para aceptar átomos de hidrógeno; por ende, el NADH producido en la glucólisis debe quedar oxidado al donar sus electrones a otra molécula. (En la respiración aeróbica esta otra molécula se encuentra en las mitocondrias y, por último, pasa sus electrones hacia el oxígeno.)

Cuando no se dispone de cantidades suficientes de oxígeno, el NADH (+ H^+) producido en la glucólisis se oxida en el citoplasma al donar sus electrones al ácido pirúvico. Lo anterior hace que se vuelva a formar NAD y da por resultado la adición de dos átomos de hidrógeno al ácido pirúvico, que así se reduce; esta adición de dos átomos de hidrógeno al ácido pirúvico produce ácido láctico (figura 5-4). Casi todo el ácido láctico se disocia para formar el anión *lactato* y H^+ a pH celular normal (figura 2-12).

La vía metabólica mediante la cual la glucosa se convierte en ácido láctico es un tipo de **metabolismo anaeróbico**, en el sentido de que el término *anaeróbico* significa que no se usa oxígeno en el proceso. Muchos biólogos prefieren el nombre **fermentación del ácido láctico** para esta vía debido a su similitud con la manera en que las células de levadura fermentan glucosa hacia alcohol etílico (etanol). En la producción tanto de ácido láctico como de etanol, el último aceptor de electrones es una molécula orgánica, lo cual contrasta con la respiración aeróbica, en la cual el último aceptor de electrones es un átomo de oxígeno. Los biólogos reservan el término *respiración anaeróbica* para vías (en algunos microorganismos) en las que se usan átomos que no son oxígeno (como azufre) como el último aceptor de electrones. En este texto, los términos *vía del ácido láctico*, *metabolismo anaeróbico* y *fermentación del ácido láctico* se usan como sinónimos para describir la vía mediante la cual la glucosa se convierte en ácido láctico.

La vía del ácido láctico da una ganancia neta de dos moléculas de ATP (producidas con glucólisis) por cada molécula de glucosa. Una célula puede sobrevivir sin oxígeno en tanto pueda producir suficiente energía para satisfacer sus necesidades de esta manera y mientras las concentraciones de ácido láctico no se tornen excesivas. Algunos tejidos están mejor adaptados a condiciones anaeróbicas que otros —los músculos esqueléticos sobreviven más tiempo que el músculo cardiaco que, a su vez, sobrevive en condiciones anaeróbicas más tiempo que el cerebro.

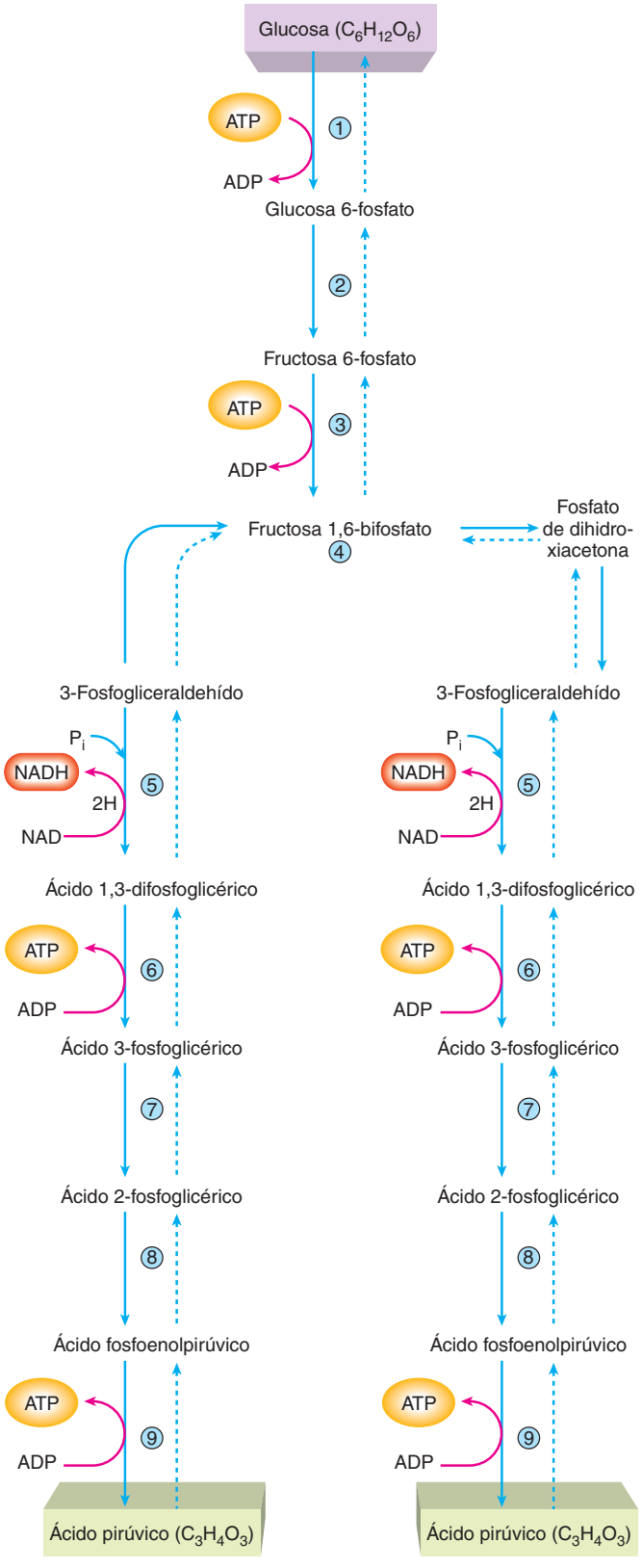


Figura 5-3 **Glucólisis.** En la glucólisis, una glucosa se convierte en dos ácidos pirúvicos en nueve pasos separados. Además de dos ácidos pirúvicos, los productos de la glucólisis incluyen dos NADH y cuatro ATP. Con todo, puesto que al principio se usaron dos ATP, la ganancia neta es de dos ATP por cada glucosa. Las flechas discontinuas indican reacciones inversas que pueden ocurrir en otras condiciones. APR

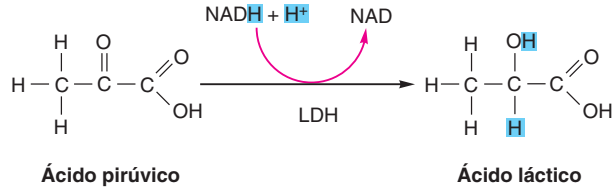


Figura 5-4 **Formación de ácido láctico.** La adición de dos átomos de hidrógeno (recuadros coloreados) desde el NAD reducido hacia el ácido pirúvico produce ácido láctico y NAD oxidado. Esta reacción es catalizada por la ácido láctico deshidrogenasa (LDH) y es reversible en las condiciones apropiadas.

Los eritrocitos carecen de mitocondrias y, así, sólo pueden realizar metabolismo anaeróbico, no pueden usar el oxígeno que transportan. Esto preserva el oxígeno dentro de los eritrocitos para suministro a las otras células del organismo. Excepto por los eritrocitos, el metabolismo anaeróbico sólo ocurre durante un periodo limitado en tejidos que tienen requerimientos de energía que exceden su capacidad aeróbica. El metabolismo anaeróbico ocurre en los músculos esqueléticos y en el corazón cuando la *proporción entre aporte de oxígeno y necesidad de oxígeno* (relacionada con la concentración de NADH) cae por debajo de un nivel crítico. El metabolismo anaeróbico es, en cierto sentido, un procedimiento de emergencia que proporciona algo de ATP hasta que ha pasado la emergencia (deficiencia de oxígeno).

Aun así, cabe hacer notar que no hay "emergencia" real en el caso de los músculos esqueléticos, donde la fermentación del ácido láctico es un suceso cotidiano normal que no daña el tejido muscular ni al individuo. Aun así, la producción excesiva de ácido láctico por los músculos se relaciona con dolor y fatiga muscular. (El metabolismo de los músculos esqueléticos se comenta en la sección 12.4.) En contraste con los músculos esqueléticos, en circunstancias normales el corazón sólo respira de manera aeróbica. Si ocurren condiciones anaeróbicas en el corazón, puede estar presente una situación en potencia peligrosa.

APLICACIÓN CLÍNICA

Isquemia se refiere al flujo inadecuado de sangre hacia un órgano, de modo que el índice de aporte de oxígeno es insuficiente para mantener la respiración aeróbica. El flujo inadecuado de sangre hacia el corazón, o *isquemia miocárdica,* puede sobrevenir si el flujo sanguíneo coronario queda ocluido por aterosclerosis, un coágulo de sangre, o por un espasmo arterial. Las personas con isquemia miocárdica a menudo experimentan *angina de pecho* —dolor intenso en el tórax y el área del brazo izquierdo (o a veces el derecho)—. Este dolor se relaciona con concentración sanguínea aumentada de ácido láctico producida por el músculo cardiaco isquémico. Si la isquemia es prolongada, las células pueden morir y producir un área llamada *infarto*. El grado de isquemia y angina puede disminuirse mediante vasodilatadores, como la nitroglicerina, que mejoran el flujo sanguíneo hacia el corazón y disminuyen también el trabajo del corazón al dilatar vasos sanguíneos periféricos.

PISTAS de investigación clínica

Brenda experimentó dolor y fatiga musculares, y durante un entrenamiento agotador sintió un dolor intenso en la región pectoral izquierda.

- ¿Qué vía metabólica se relaciona con dolor y fatiga musculares?
- ¿Hacia qué afección médica grave podría orientar su dolor en la región pectoral izquierda y cuál es la causa de esta afección?

PUNTOS DE CONTROL

1a. Defina *glucólisis* en términos de sus sustratos iniciales y sus productos. Explique por qué hay una ganancia neta de dos moléculas de ATP en este proceso.

1b. ¿Cuáles son los sustratos iniciales y los productos finales del metabolismo anaeróbico?

1c. Describa las funciones fisiológicas de la fermentación del ácido láctico. ¿En cuál(es) tejido(s) el metabolismo anaeróbico es normal? ¿En cuál tejido es anormal?

5.2 RESPIRACIÓN AERÓBICA

En la respiración aeróbica de la glucosa, el ácido pirúvico se forma mediante glucólisis y después se convierte en acetil coenzima A. Esto empieza una vía metabólica cíclica llamada el ciclo del ácido cítrico (de Krebs). Como resultado de estas vías, se genera una gran cantidad de NAD y FAD reducidos (NADH y $FADH_2$). Estas coenzimas reducidas proporcionan electrones para un proceso que impulsa la formación de ATP.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

2. Describir la respiración celular aeróbica de glucosa por medio del ciclo del ácido cítrico (de Krebs).

3. Describir el sistema de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa, explicando el papel del oxígeno en este proceso.

La respiración aeróbica de glucosa ($C_6H_{12}O_6$) se da en la ecuación general que sigue:

$$C_6H_{12}O_6 + O_2 \rightarrow 6\,CO_2 + 6\,H_2O$$

La respiración aeróbica es equivalente a la combustión en términos de sus productos finales (CO_2 y H_2O) y en términos de la cantidad total de energía liberada. No obstante, en la respiración aeróbica la energía se libera en reacciones de oxidación pequeñas, controladas por enzimas y una porción de la energía liberada (38 a 40%) se captura en los enlaces de alta energía del ATP.

La respiración aeróbica de glucosa empieza con la glucólisis. La glucólisis tanto en el metabolismo anaeróbico como en la respiración aeróbica da por resultado la producción de dos moléculas de ácido pirúvico, dos ATP y dos NADH + H^+ por cada molécula de glucosa. Sin embargo, en la respiración aeróbica los electrones en el NADH *no* se donan al ácido pirúvico, y no se forma ácido láctico, como sucede en la vía del ácido láctico. En lugar de eso, los ácidos pirúvicos se moverán hacia una ubicación celular distinta y pasarán por una reacción diferente; el NADH producido mediante glucólisis finalmente se oxidará, pero eso ocurre más tarde en el proceso.

En la respiración aeróbica, el ácido pirúvico abandona el citoplasma de la célula y entra al interior (la matriz) de las mitocondrias. Una vez que el ácido pirúvico se encuentra dentro de una mitocondria, se elimina dióxido de carbono mediante enzimas de cada ácido pirúvico de tres carbonos de largo para formar un ácido orgánico de dos carbonos de largo —el ácido acético—. La enzima que cataliza esta reacción combina el ácido acético con una coenzima (derivada de la vitamina ácido pantoténico) llamada *coenzima A*. La combinación así producida se llama **acetil coenzima A**, que se abrevia **acetil CoA** (figura 5-5).

La glucólisis convierte una molécula de glucosa en dos moléculas de ácido pirúvico. Dado que cada molécula de ácido pirúvico se convierte en una molécula de acetil CoA y un CO_2, a partir de cada glucosa se derivan dos moléculas de acetil CoA y dos de CO_2. Estas moléculas de acetil CoA sirven como los sustratos para enzimas mitocondriales en la vía aeróbica, mientras que el dióxido de carbono se transporta mediante la sangre hacia los pulmones para eliminación. Es importante notar que el oxígeno en el CO_2 se deriva del ácido pirúvico, no del gas oxígeno.

Ciclo del ácido cítrico (de Krebs)

Una vez que se ha formado acetil CoA, la subunidad ácido acético (de dos carbonos de largo) se combina con ácido oxaloacético (de cuatro carbonos de largo) para formar una molécula de ácido cítrico (de seis carbonos de largo). La coenzima A actúa sólo como un transportador de ácido acético de una enzima a

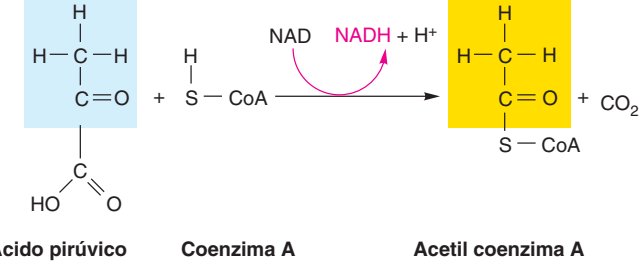


Figura 5-5 Formación de acetil coenzima A en la respiración aeróbica. Note que en este proceso el NAD se reduce a NADH. AP R

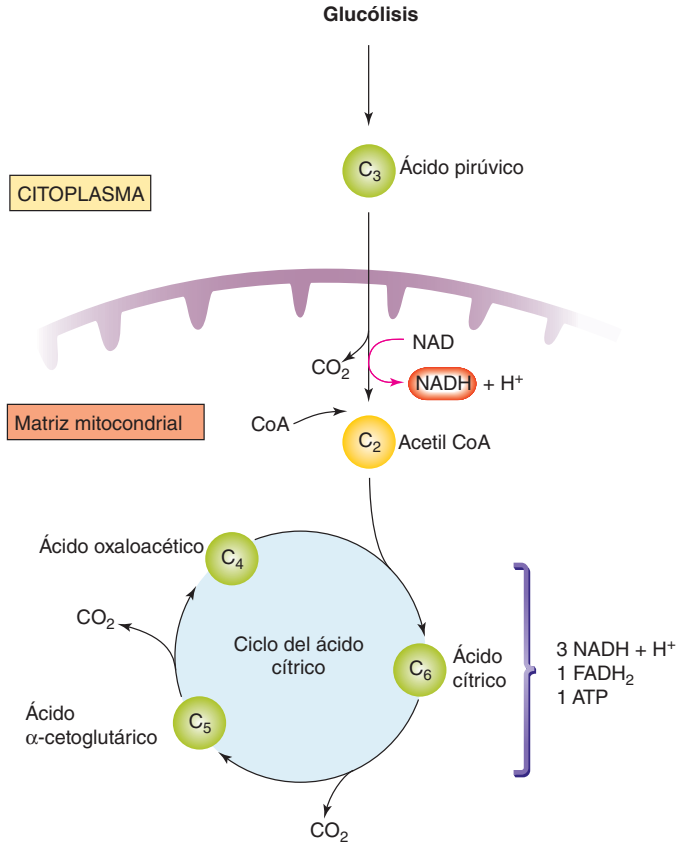


Figura 5-6 Diagrama simplificado del ácido cítrico (de Krebs). El diagrama muestra cómo el ácido oxaloacético de cuatro carbonos de largo original se regenera al final de la vía cíclica. Sólo se muestran los números de átomos de carbono en los intermediarios del ciclo del ácido cítrico; los números de hidrógenos y oxígenos no se toman en cuenta en este esquema simplificado. AP|R

otra (de modo similar al transporte de hidrógeno por el NAD). La formación de ácido cítrico empieza una vía metabólica cíclica conocida como el **ciclo del ácido cítrico,** o **ciclo del ácido tricarboxílico** (*tricarboxylic acid* [**TCA**]; el ácido cítrico tiene tres grupos de ácido carboxílico). Con mayor frecuencia esta vía cíclica recibe el nombre de **ciclo de Krebs**, en honor a su principal descubridor, Sir Hans Krebs. La figura 5-6 muestra una ilustración simplificada de esta vía.

A través de una serie de reacciones que comprenden la eliminación de dos carbonos y cuatro oxígenos (como dos moléculas de CO_2) y la eliminación de hidrógenos, el ácido cítrico se convierte en ácido oxaloacético, que completa la vía metabólica cíclica (figura 5-7). En este proceso, ocurren los eventos que siguen:

1. Se produce un trifosfato de guanosina (GTP) (paso 5 de la figura 5-7), que dona un grupo fosfato al ADP para producir un ATP.
2. Tres moléculas de NAD se reducen a NADH (pasos 4, 5 y 8 de la figura 5-7).
3. Una molécula de FAD se reduce a $FADH_2$ (paso 6).

La producción de NADH y $FADH_2$ por cada "vuelta" del ciclo del ácido cítrico es mucho más importante, en términos de producción de energía, que el GTP único (convertido en ATP) producido de manera directa por el ciclo. Esto se debe a que el NADH y el $FADH_2$ donan sus electrones a un proceso de transferencia de energía que resulta en la formación de un gran número de ATP.

Transporte de electrones y fosforilación oxidativa

Integrada en los pliegues, o crestas, de la membrana mitocondrial interna, hay una serie de moléculas que sirven como un **sistema de transporte de electrones** durante la respiración aeróbica. Esta cadena de moléculas de transporte de electrones consta de una proteína que contiene *flavín mononucleótido* (*FMN*, mismo que se deriva de la vitamina riboflavina), *coenzima Q* y un grupo de pigmentos que contienen hierro llamados *citocromos.* El último de estos citocromos es el citocromo a_3, que dona electrones al oxígeno en la reacción de oxidación-reducción final (como se describirá en breve). Estas moléculas del sistema de transporte de electrones están fijas en su posición dentro de la membrana mitocondrial interna de tal manera que pueden captar electrones del NADH y el $FADH_2$ y transportarlos en una secuencia y dirección definidas.

En la respiración aeróbica, el NADH y el $FADH_2$ quedan oxidados al transferir sus pares de electrones al sistema de transporte de electrones de las crestas. Cabe hacer notar que los protones (H^+) no se transportan junto con los electrones; su destino se describirá un poco más adelante. Así, las formas oxidadas de NAD y FAD se regeneran, y pueden seguir "transportando" electrones desde el ciclo del ácido cítrico hacia la cadena de transporte de electrones. La primera molécula de esta última cadena, a su vez, queda reducida cuando acepta el par de electrones provenientes del NADH. Cuando los citocromos reciben un par de electrones, dos iones férricos (Fe^{3+}) quedan reducidos a dos iones ferrosos (Fe^{2+}).

De este modo, la cadena de transporte de electrones actúa como un agente oxidante para el NAD y el FAD. Con todo, cada elemento de la cadena también funciona como un agente reductor; un citocromo reducido transfiere su par de electrones al siguiente citocromo en la cadena (figura 5-8). De esta manera, los iones de hierro en cada citocromo quedan reducidos (desde Fe^{3+} hacia Fe^{2+}) y oxidados (desde Fe^{2+} hacia Fe^{3+}) de manera alterna. Se trata de un proceso exergónico y la energía que se obtiene se usa para fosforilar ADP hacia ATP. La producción de ATP por medio del acoplamiento del sistema de transporte de electrones con la fosforilación de ADP se denomina de manera apropiada **fosforilación oxidativa**.

El acoplamiento no es 100% eficiente entre la energía liberada por el transporte de electrones (la parte "oxidativa" de la fosforilación oxidativa) y la energía incorporada en los enlaces químicos del ATP (la parte de "fosforilación" del término). Esta diferencia de energía escapa del cuerpo como calor. La producción de calor metabólica se necesita para mantener la temperatura corporal interna.

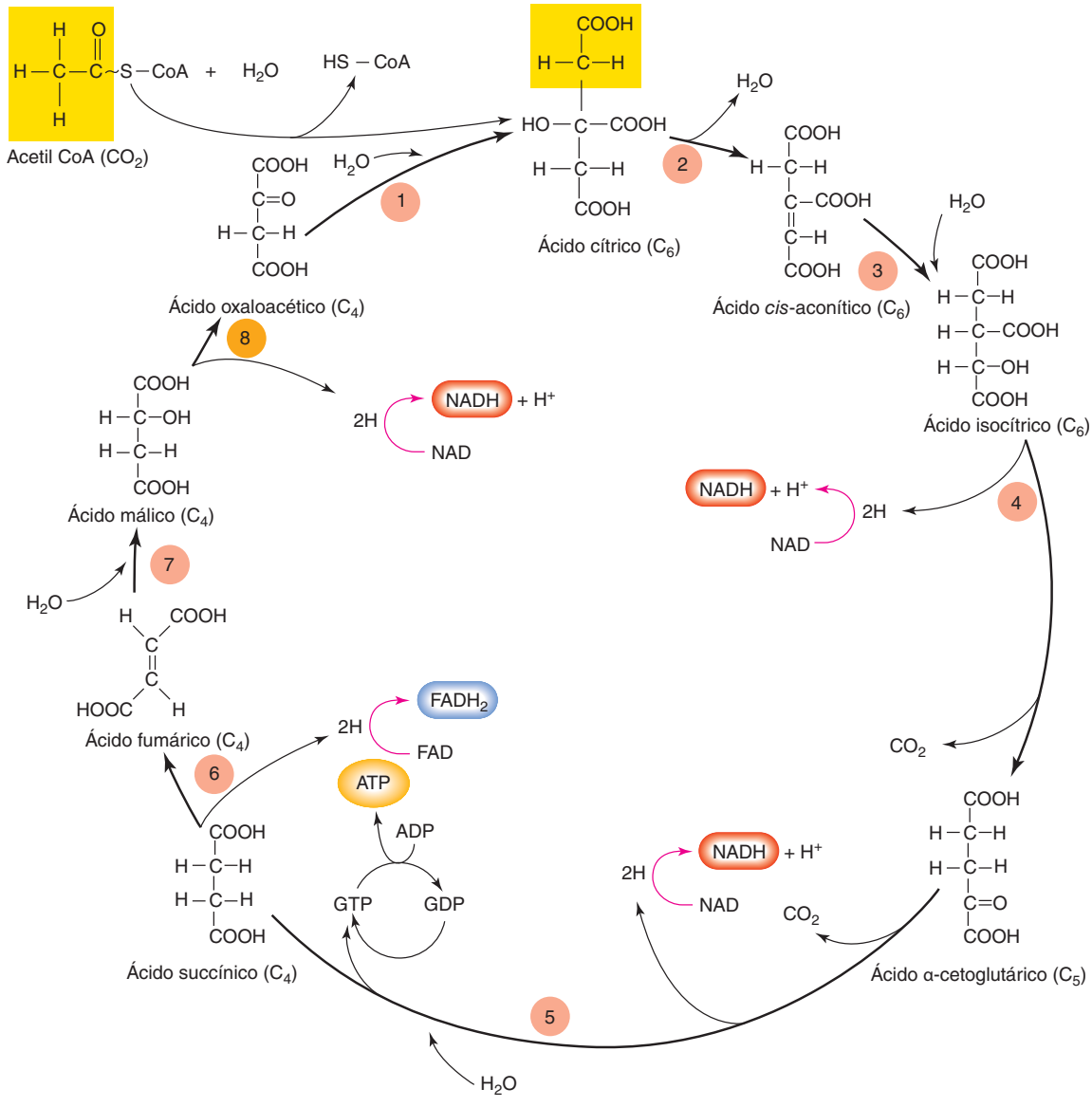


Figura 5-7 **Ciclo del ácido cítrico (de Krebs) completo.** Note que, por cada "vuelta" del ciclo, se producen 1 ATP, 3 NADH y 1 $FADH_2$. APR

Acoplamiento del transporte de electrones a la producción de ATP

De acuerdo con la **teoría quimioosmótica**, el sistema de transporte de electrones, activado por el transporte de electrones, bombea protones (H^+) desde la matriz mitocondrial hacia el espacio entre las membranas mitocondriales interna y externa. El sistema de transporte de electrones se agrupa en tres complejos que sirven como **bombas de protones** (figura 5-9). La primera bomba (el complejo de NADH-coenzima Q reductasa) transporta 4 H^+ desde la matriz hacia el espacio intermembrana por cada par de electrones que se mueve a lo largo del sistema de transporte de electrones. La segunda bomba (el complejo de citocromo c reductasa) también transporta cuatro electrones hacia el espacio intermembrana, y la tercera bomba (el complejo de citocromo c oxidasa) transporta dos protones hacia el espacio intermembrana. Como resultado, hay una concentración más alta de H^+ en el espacio intermembrana que en la matriz, lo que favorece la difusión de H^+ hacia atrás, en dirección a la matriz. De cualquier modo, la membrana mitocondrial interna no permite la difusión de H^+, excepto por medio de estructuras llamadas *montajes respiratorios*.

Los montajes respiratorios constan de un grupo de proteínas que forman un "tallo" y una subunidad globular. El tallo contiene un canal a través de la membrana mitocondrial interna que permite el paso de protones (H^+). La subunidad globu-

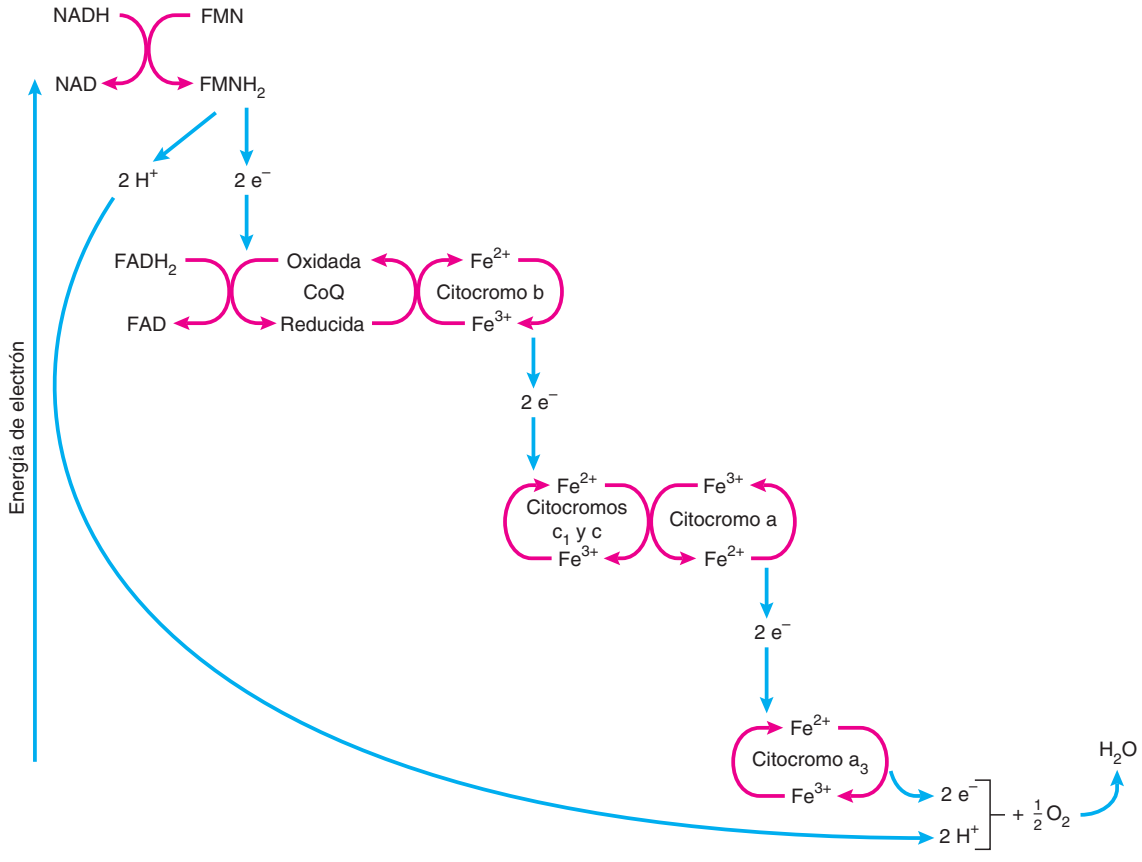


Figura 5-8 **Sistema de transporte de electrones.** Cada elemento en la cadena de transporte de electrones queda reducido y oxidado de manera alterna a medida que transporta electrones hacia el siguiente miembro de la cadena. Este proceso proporciona energía para el bombeo de protones hacia el espacio intermembranoso de la mitocondria y el gradiente de protones se usa para producir ATP (figura 5-9). Al final de la cadena de transporte de electrones, los electrones se donan al oxígeno, que queda reducido (mediante la adición de dos átomos de hidrógeno) hacia agua. AP R

APLICACIÓN CLÍNICA

Los **radicales libres** son moléculas con electrones desapareados, en contraste con moléculas que no son radicales libres porque tienen dos electrones por orbital. Un *radical superóxido* es una molécula de oxígeno con un electrón extra, desapareado. Éstos pueden generarse en las mitocondrias por escape de electrones desde el sistema de transporte de electrones. Los radicales superóxido tienen algunas funciones fisiológicas conocidas; por ejemplo, se producen en leucocitos fagocíticos, donde se necesitan para la destrucción de bacterias. Aun así, la producción de los radicales libres superóxido, hidroxilo y óxido nítrico, y de otras moléculas clasificadas como *especies de oxígeno reactivas* (*ROS*) han quedado implicadas en muchos procesos morbosos, entre ellos aterosclerosis (endurecimiento de las arterias; sección 13.7). La producción mitocondrial de ROS también es crucial en las teorías actuales del envejecimiento. En consecuencia, las especies de oxígeno reactivas se han descrito como productoras de un *estrés oxidativo* que se ejerce sobre el cuerpo. Los **antioxidantes** son moléculas que recolectan radicales libres y protegen al cuerpo contra especies de oxígeno reactivas.

lar, que sobresale hacia la matriz, contiene una enzima **ATP sintasa** que cataliza la reacción $ADP + P_i \rightarrow ATP$ cuando se activa mediante la difusión de protones a través de los montajes respiratorios y hacia la matriz (figura 5-9). De esta manera, la fosforilación (la adición de fosfato al ADP) está acoplada a la oxidación (el transporte de electrones) en la fosforilación oxidativa.

Función del oxígeno

Si el último citocromo permaneciera en un estado reducido sería incapaz de aceptar más electrones. Entonces, el transporte de electrones sólo progresaría hasta el penúltimo citocromo. Este proceso continuaría hasta que todos los elementos de la cadena de transporte de electrones permanecieran en el estado reducido. En este punto, el sistema de transporte de electrones dejaría de funcionar y no sería posible producir ATP en las mitocondrias. Con el sistema de transporte de electrones incapacitado, el NADH y el $FADH_2$ no podrían quedar oxidados al donar sus electrones a la cadena y, por inhibición de las enzimas del ciclo del ácido cítrico (de Krebs), sería imposible generar más NADH y $FADH_2$ en las mitocondrias. El ciclo del ácido cítrico se detendría y sólo podría ocurrir metabolismo anaeróbico.

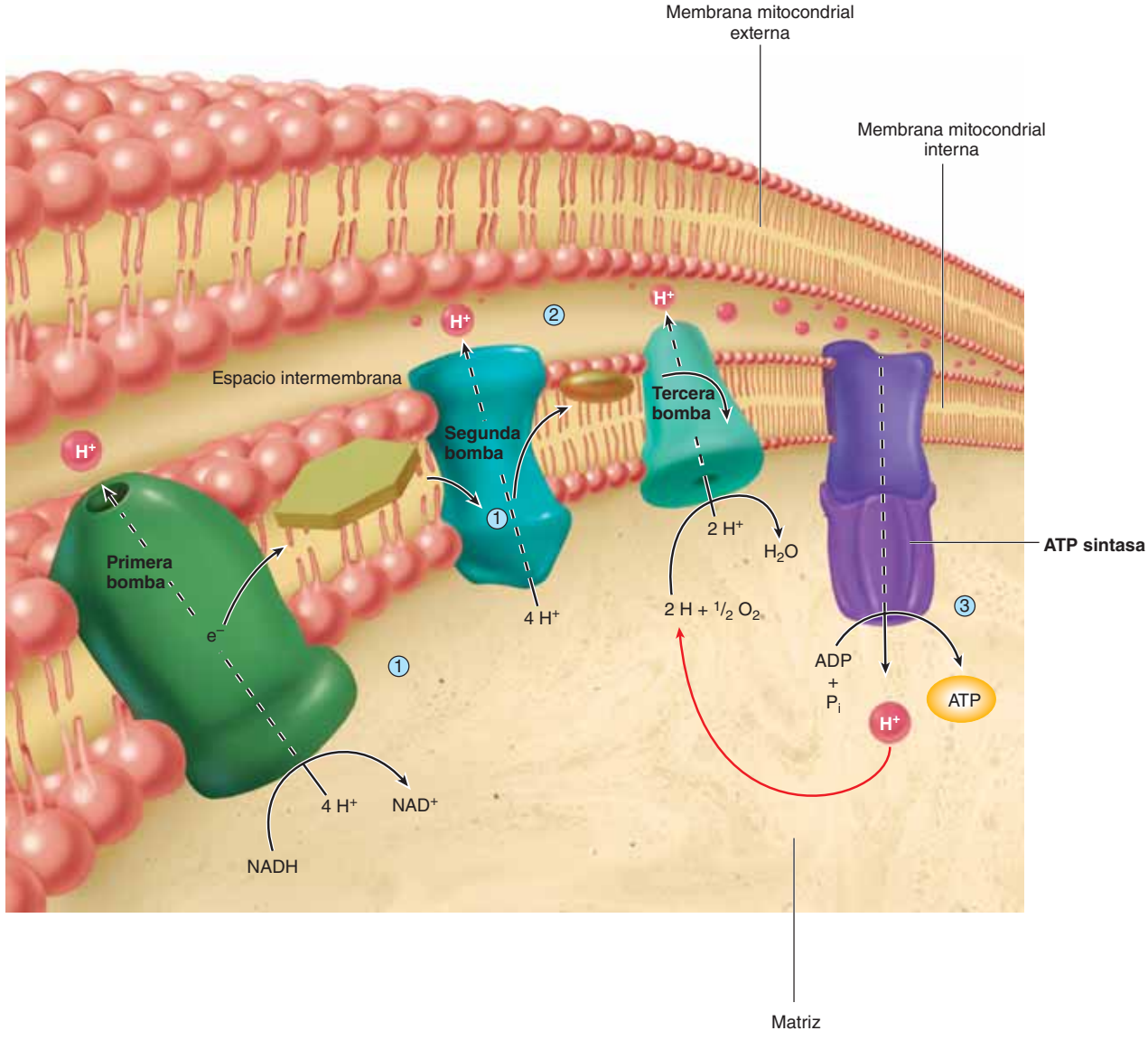


Figura 5-9 **Pasos de la fosforilación oxidativa.** 1) Las moléculas del sistema de transporte de electrones funcionan para bombear H^+ desde la matriz hacia el espacio intermembrana. 2) Lo anterior da por resultado un gradiente de H^+ empinado entre el espacio intermembrana y el citoplasma de la célula. 3) La difusión de H^+ por medio de la ATP sintasa da por resultado la producción de ATP. AP|R

El oxígeno, proveniente del aire que se respira, permite que el transporte de electrones continúe al funcionar como el **aceptor final de electrones** de la cadena de transporte de electrones. Esto oxida el citocromo a_3, lo que permite que el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa continúen, por ende, en el paso último mismo de la respiración aeróbica, el oxígeno queda reducido por los dos electrones que se pasaron a la cadena desde el NADH y el $FADH_2$. Ese oxígeno reducido se une a dos protones y se forma una molécula de agua. Dado que el átomo de oxígeno forma parte de una molécula de gas oxígeno (O_2), esta última reacción puede mostrarse conforme a la siguiente fórmula:

$$O_2 + 4\,e^- + 4\,H^+ \rightarrow 2\,H_2O$$

APLICACIÓN CLÍNICA

El **cianuro** es un veneno mortal de acción rápida que produce síntomas como frecuencia cardiaca rápida, cansancio, crisis convulsivas y cefalea. La intoxicación por cianuro puede dar por resultado coma y, por último, la muerte, en ausencia de tratamiento rápido. La razón por la cual el cianuro es tan mortal es que tiene una acción muy específica: bloquea la transferencia de electrones desde el citocromo a_3 hacia el oxígeno. De este modo, los efectos son los mismos que ocurrirían si se eliminara por completo el oxígeno: se suspenden la respiración celular aeróbica y la producción de ATP mediante fosforilación oxidativa.

Hoja de equilibrio del ATP

Perspectiva general

Hay dos métodos de formación de ATP en la respiración celular; uno es la **fosforilación directa** (también llamada a **nivel sustrato**) que ocurre en la glucólisis (que produce una ganancia neta de dos ATP) y el ciclo del ácido cítrico (de Krebs) (que produce un ATP por ciclo); tales números son ciertos y constantes. En el segundo método de formación de ATP, la **fosforilación oxidativa**, el número de moléculas de ATP producidas varía en diferentes condiciones y para distintas clases de células. Durante muchos años se creyó que un NADH rendía tres ATP y que un $FADH_2$ rendía dos ATP mediante la fosforilación oxidativa. Esto daba un gran total de 36 a 38 moléculas de ATP por cada glucosa por medio de la respiración celular (cuadro 5-1). Sin embargo, información bioquímica más nueva sugiere que estos números tal vez sean sobrestimados, porque de los 36 a 38 ATP producidos por cada glucosa en la mitocondria, sólo 30 a 32 en realidad entran al citoplasma de la célula.

Alrededor de tres protones deben pasar a través de los montajes respiratorios y activar la ATP sintasa para producir un ATP. No obstante, el ATP recién formado está en la matriz mitocondrial y debe moverse hacia el citoplasma; este transporte también utiliza el gradiente de protón y cuesta un protón más. El ATP y el H^+ se transportan hacia el citoplasma en intercambio por ADP y P_i, que se transportan hacia la mitocondria. Así, se requieren cuatro protones para producir un ATP que entra al citoplasma.

En resumen: el **rendimiento de ATP teórico** es de 36 a 38 ATP por cada glucosa. El **rendimiento real de ATP**, tomando en cuenta los costos del transporte hacia el citoplasma, es de alrededor de 30 a 32 ATP por cada glucosa. Los detalles de cómo se obtienen estos números se describen en la sección siguiente.

Contabilización detallada

Cada NADH que se forma en la mitocondria dona dos electrones al sistema de transporte de electrones en la primera bomba de protones (figura 5-9). A continuación los electrones pasan a la segunda y tercera bombas de protones y activan cada una de ellas a la vez hasta que los dos electrones pasan al oxígeno. La primera y segunda bombas transportan cuatro protones cada una y la tercera bomba transporta dos protones, para un total de 10. El resultado de dividir 10 protones entre los cuatro que se requieren para producir un ATP (en el citoplasma), es 2.5 ATP que se producen por cada par de electrones donados por un NADH. (No existe algo como la mitad de un ATP; la fracción decimal sólo indica un promedio.)

Con cada ciclo del ácido cítrico (de Krebs) se forman tres moléculas de NADH; también se produce un NADH cuando el piruvato se convierte en acetil CoA (figura 5-5). A partir de una glucosa, dos ciclos del ácido cítrico (que producen seis NADH) y dos piruvatos convertidos en acetil CoA (que producen dos NADH) dan ocho NADH. Multiplicar 2.5 ATP por cada NADH da 20 ATP.

Los electrones del $FADH_2$ se donan más tarde en el sistema de transporte de electrones que los donados por el NADH; en consecuencia, estos electrones activan sólo la segunda y tercera bombas de protones. Dado que no pasan por la primera bomba de protones, los electrones que se pasan desde el $FADH_2$ originan el bombeo de sólo seis protones (cuatro por la segunda bomba y dos por la tercera bomba). Puesto que se produce un ATP por cada cuatro protones bombeados, los electrones derivados del $FADH_2$ forman $6 \div 4 = 1.5$ ATP. Cada ciclo del ácido cítrico produce un $FADH_2$ y se obtienen dos ciclos del ácido cítrico a partir de una glucosa, de modo que hay dos $FADH_2$ que dan 2×1.5 ATP $= 3$ ATP.

El subtotal de 23 ATP provenientes de la fosforilación oxidativa que se tiene en este punto sólo incluye el NADH y el $FADH_2$ producidos en la mitocondria. Recuerde que la glucólisis, que ocurre en el citoplasma, también produce dos NADH citoplas-

Cuadro 5-1 | Rendimiento de ATP por cada molécula de glucosa en la respiración aeróbica

Fases de la respiración	ATP sintetizado de manera directa	Coenzimas reducidas	ATP sintetizado mediante fosforilación oxidativa	
			Rendimiento teórico*	Rendimiento real**
Glucosa a piruvato (en el citoplasma)	**2 ATP** (ganancia neta)	2 NADH, pero por lo general va a las mitocondrias como 2 $FADH_2$	**Si proviene de $FADH_2$:** 2 ATP (× 2) = 4 ATP o si permanece NADH: 3 ATP (× 2) = 6 ATP	**Si proviene de $FADH_2$:** 1.5 ATP (× 2) = 3 ATP o si permanece NADH: 2.5 ATP (× 2) = 5 ATP
Piruvato a acetil CoA (× 2)	Ninguno	1 NADH (× 2) = 2 NADH	3 ATP (× 2) = 6 ATP	2.5 ATP (× 2) = 5 ATP
Ciclo del ácido cítrico (× 2)	1 ATP (× 2) = **2 ATP**	3 NADH (× 2) = 6 NADH 1 $FADH_2$ (× 2) = 2 $FADH_2$	3 ATP (× 6) = 18 ATP 2 ATP (× 2) = 4 ATP	2.5 ATP (× 6) = 15 ATP 1.5 ATP (× 2) = 3 ATP
ATP total	**4 ATP**		**32 (o 34) ATP**	**26 (o 28) ATP**

* El *rendimiento teórico* es el número de ATP producido mediante fosforilación oxidativa dentro de las mitocondrias.
** *El rendimiento real* toma en cuenta el costo de energía de transportar ATP fuera de las mitocondrias y hacia el citoplasma.

máticos, mismos que no pueden entrar de manera directa en la mitocondria, pero hay un proceso mediante el cual sus electrones pueden "transportarse" hacia dentro. El efecto neto del transporte más común es que una molécula de NADH en el citoplasma se transforma hacia una molécula de $FADH_2$ en la mitocondria; por tanto, los dos NADH producidos en la glucólisis, por lo general se convierten en dos $FADH_2$ y dan 2×1.5 ATP = 3 ATP mediante fosforilación oxidativa. (Una vía alternativa, donde el NADH citoplasmático se transforma en NADH mitocondrial y produce 2×2.5 ATP = 5 ATP, es menos común; sin embargo, ésta es la vía dominante en el hígado y el corazón, que son muy activos desde el punto de vista metabólico.)

Ahora se tiene un total de 26 ATP (o con menor frecuencia, 28 ATP) producidos mediante fosforilación oxidativa a partir de la glucosa. Es posible añadir los dos ATP sintetizados por medio de fosforilación directa (en el ámbito de sustrato) en la glucólisis, y los dos ATP sintetizados de manera directa por los dos ciclos del ácido cítrico, para dar un gran total de 30 ATP (o pocas veces, 32 ATP) producidos mediante la respiración aeróbica de glucosa (cuadro 5-1).

PUNTOS DE CONTROL

2a. Compare el destino del piruvato en la respiración celular aeróbica y anaeróbica.

2b. Dibuje un ciclo del ácido cítrico (de Krebs) simplificado e indique los productos de alta energía.

3a. Explique cómo el NADH y el $FADH_2$ contribuyen a la fosforilación oxidativa.

3b. Explique cómo se produce ATP en la fosforilación oxidativa.

5.3 INTERCONVERSIÓN DE GLUCOSA, ÁCIDO LÁCTICO Y GLUCÓGENO

La glucosa puede ser almacenada como glucógeno. En el hígado, el glucógeno puede ser hidrolizado y utilizado para formar glucosa libre, la cual es secretada por el hígado a la sangre. El ácido láctico producido por el ejercicio de los músculos esqueléticos puede viajar al hígado y ser convertido a glucosa.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

4. Explicar cómo la glucosa y el glucógeno pueden ser interconvertidos y por qué sólo el hígado puede usar su glucógeno almacenado para producir glucosa libre para secreción.

5. Definir el término *gluconeogénesis* y explicar el ciclo de Cori.

Las células no pueden acumular muchas moléculas de glucosa separadas, porque una abundancia de éstas ejercería una presión osmótica (capítulo 6) que llevaría una cantidad peligrosa de agua hacia las células. En lugar de eso, muchos órganos, en particular el hígado, los músculos esqueléticos y el corazón almacenan carbohidratos en forma de glucógeno.

Glucogénesis y glucogenólisis

La formación de glucógeno a partir de glucosa recibe el nombre de **glucogénesis** (cuadro 5-2). En este proceso, la glucosa se convierte en glucosa 6-fosfato al utilizar el grupo fosfato terminal del ATP. La glucosa 6-fosfato a continuación se convierte en su isómero, glucosa 1-fosfato. Por último, la enzima *glucógeno sintasa* elimina estos grupos fosfato a medida que polimeriza glucosa para formar glucógeno.

Las reacciones inversas son similares. La enzima *glucógeno fosforilasa* cataliza la desintegración de glucógeno hacia glucosa 1-fosfato. (Los fosfatos se derivan del fosfato inorgánico, no de ATP, de modo que la desintegración de glucógeno no requiere energía metabólica.) La glucosa 1-fosfato a continuación se convierte en glucosa 6-fosfato. La conversión de glucógeno en glucosa 6-fosfato se llama **glucogenólisis**. En casi todos los tejidos, la glucosa 6-fosfato después puede ser degradada para obtener energía (por medio de glucólisis) o usar para volver a sintetizar glucógeno. Sólo en el hígado, por razones que ahora se explican, la glucosa 6-fosfato también puede usarse para producir glucosa libre para secreción hacia la sangre.

Cuadro 5-2 | Términos comunes para algunos procesos metabólicos en el cuerpo

Término	Proceso
Glucólisis	Conversión de glucosa hacia dos moléculas de ácido pirúvico
Glucogénesis	La producción de glucógeno, en su mayor parte en músculos esqueléticos y el hígado
Glucogenólisis	Hidrólisis (desintegración) de glucógeno; da glucosa 6-fosfato para glucólisis, o (sólo en el hígado) glucosa libre que puede secretarse hacia la sangre
Gluconeogénesis	La producción de glucosa a partir de moléculas no de carbohidrato, incluso ácido láctico y aminoácidos, principalmente en el hígado
Lipogénesis	La formación de triglicéridos (grasa), sobre todo en el tejido adiposo
Lipólisis	Hidrólisis (desintegración) de triglicéridos, en especial en el tejido adiposo
Cetogénesis	La formación de cuerpos cetónicos, que son ácidos orgánicos de cuatro carbonos de largo, a partir de ácidos grasos; ocurre en el hígado

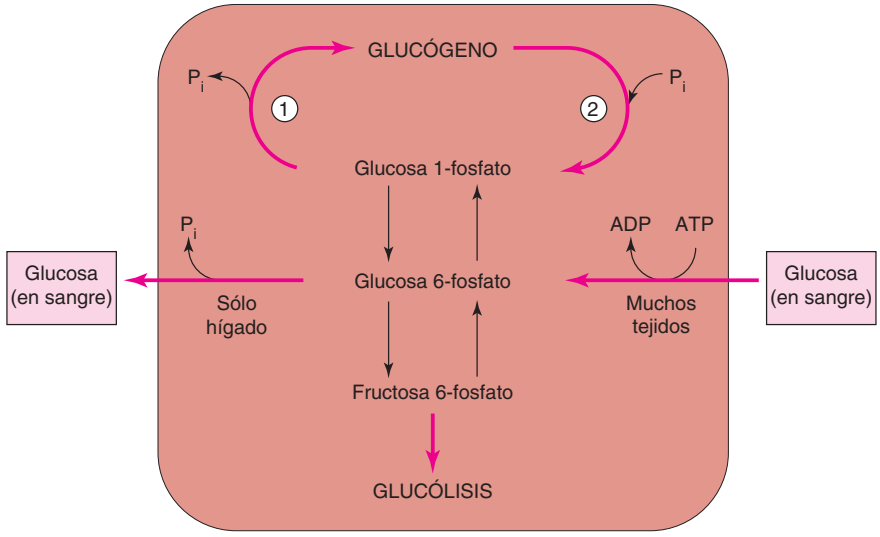


Figura 5-10 **Glucogénesis y glucogenólisis.** La glucosa sanguínea que entra a las células tisulares se fosforila hacia glucosa 6-fosfato. Este intermediario puede metabolizarse para la producción de energía en la glucólisis o se puede convertir en glucógeno *1*) en un proceso llamado *glucogénesis.* El glucógeno representa una forma de almacenamiento de carbohidratos que puede usarse como una fuente de nueva glucosa 6-fosfato *2*) en un proceso llamado *glucogenólisis.* El hígado contiene una enzima que puede eliminar el fosfato de la glucosa 6-fosfato; así, el glucógeno hepático sirve como una fuente de nueva glucosa sanguínea.

Como ya se mencionó, las moléculas orgánicas con grupos fosfato no pueden cruzar membranas plasmáticas. Debido a que la glucosa derivada del glucógeno se encuentra en la forma de glucosa 1-fosfato y después de glucosa 6-fosfato, no puede escapar de la célula. De modo similar, la glucosa que entra a la célula desde la sangre queda "atrapada" dentro de la célula por conversión en glucosa 6-fosfato. Los músculos esqueléticos, que tienen grandes cantidades de glucógeno, pueden generar glucosa 6-fosfato para sus necesidades glucolíticas propias, pero no pueden secretar glucosa hacia la sangre porque carecen de la capacidad para eliminar el grupo fosfato.

A diferencia de los músculos esqueléticos, el hígado contiene una enzima —conocida como *glucosa 6-fosfatasa*— que puede eliminar los grupos fosfato y producir glucosa libre (figura 5-10). Esta glucosa libre después puede transportarse a través de la membrana plasmática. Así, el hígado puede secretar glucosa hacia la sangre, no así los músculos esqueléticos. Por eso, el glucógeno hepático puede aportar glucosa a la sangre para uso por otros órganos, entre ellos los músculos esqueléticos que están haciendo ejercicio, que durante este último pueden haber agotado gran parte de su propio glucógeno almacenado.

PISTAS de investigación clínica

El entrenador de Brenda le recomendó que comiera más carbohidratos durante su entrenamiento.

- ¿Qué sucederá a los carbohidratos extra que ella coma?
- ¿Qué beneficio podría obtenerse a partir de esa "carga de carbohidratos"?

Ciclo de Cori

En humanos y otros mamíferos, gran parte del ácido láctico producido en el metabolismo anaeróbico más tarde se elimina mediante respiración aeróbica del ácido láctico hacia dióxido de carbono y agua. De cualquier modo, la sangre lleva al hígado parte del ácido láctico producido por los músculos esqueléticos que están haciendo ejercicio. En estas circunstancias, dentro de las células hepáticas la enzima *ácido láctico deshidrogenasa* (*LDH*) convierte el ácido láctico en ácido pirúvico. Se trata del inverso del paso de la vía del ácido láctico mostrado en la figura 5-4, y en el proceso el NAD se reduce hacia NADH + H^+. A diferencia de casi todos los otros órganos, el hígado contiene las enzimas necesarias para tomar moléculas de ácido pirúvico y convertirlas en glucosa 6-fosfato, un proceso que es en esencia el inverso de la glucólisis.

La glucosa 6-fosfato en las células hepáticas entonces se puede usar como un intermediario para la síntesis de glucógeno o convertir en glucosa libre que se secreta hacia la sangre. La conversión de moléculas que no son carbohidratos (no sólo ácido láctico, sino también aminoácidos y glicerol) en glucosa, por medio del ácido pirúvico, es un proceso en extremo importante llamado **gluconeogénesis**. La importancia de este proceso en condiciones de ayuno se comentará junto con el metabolismo de aminoácidos (sección 5.4).

Durante el ejercicio, parte del ácido láctico producido por músculos esqueléticos puede transformarse por medio de gluconeogénesis en el hígado en glucosa que pasa hacia la sangre. Esa nueva glucosa puede servir como una fuente de energía durante el ejercicio, y puede usarse después de este último para ayudar a reabastecer el glucógeno muscular agotado. Dicho tráfico bidireccional entre los músculos esqueléticos y el hígado recibe el nombre de **ciclo de Cori** (figura 5-11), por medio de éste la gluconeogénesis en el hígado permite que el glucógeno agotado del músculo esquelético se restituya en el transcurso de 48 horas.

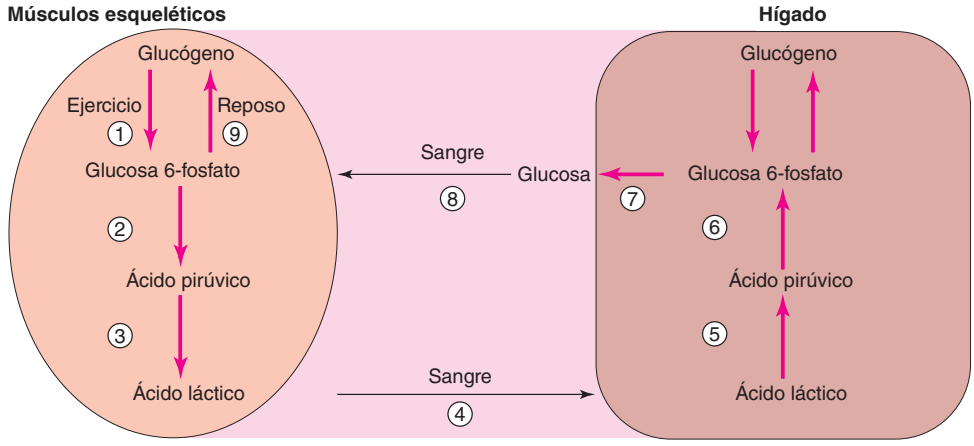


Figura 5-11 **Ciclo de Cori.** Durante el ejercicio, el glucógeno muscular sirve como una fuente de glucosa 6-fosfato para la vía del ácido láctico (*pasos 1* a *3*). La sangre transporta este ácido láctico (*paso 4*) hacia el hígado, donde se convierte de regreso en glucosa 6-fosfato (*pasos 5* y *6*). Ésta a continuación se convierte en glucosa libre (*paso 7*), que puede ser transportada por la sangre (*paso 8*) de regreso hacia los músculos esqueléticos. Durante el reposo, esta glucosa puede usarse para restituir el glucógeno muscular (*paso 9*).

PUNTOS DE CONTROL

4. Describa la glucogénesis y la glucogenólisis. Explique por qué el hígado —pero no los músculos esqueléticos— puede usar glucógeno almacenado para reabastecer la glucosa en sangre.
5. Explique la importancia de la gluconeogénesis y el ciclo de Cori en la homeostasis de la glucosa en sangre.

5.4 METABOLISMO DE LÍPIDOS Y PROTEÍNAS

Los triglicéridos pueden hidrolizarse hacia glicerol y ácidos grasos; estos últimos son en particular importantes porque pueden convertirse en numerosas moléculas de acetil CoA que entran a ciclos del ácido cítrico (de Krebs) y generan una gran cantidad de ATP. Los aminoácidos derivados de proteínas también pueden usarse para la producción de energía. Esto comprende la eliminación del grupo amino y la conversión de la molécula restante en ácido pirúvico o una de las moléculas del ciclo del ácido cítrico (de Krebs).

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

6. Describir cómo pueden usarse los triglicéridos en la respiración celular aeróbica y la naturaleza de los cuerpos cetónicos.
7. Describir cómo pueden metabolizarse los aminoácidos para la producción de energía. Explicar de qué modo las proteínas, las grasas y los carbohidratos se pueden interconvertir.

La energía puede obtenerse mediante respiración celular de lípidos y proteínas usando la misma vía aeróbica descrita para el metabolismo del ácido pirúvico; de hecho, algunos órganos usan de preferencia moléculas que no son glucosa como una fuente de energía. El ácido pirúvico y los ácidos del ciclo de Krebs también sirven como intermediarios comunes en la interconversión de glucosa, lípidos y aminoácidos.

Cuando ingresa al cuerpo energía de alimentos con mayor rapidez que aquella con la que se consume, la concentración de ATP dentro de las células corporales se incrementa. Empero, las células no almacenan energía extra en forma de ATP extra. Cuando la concentración celular de ATP aumenta porque hay más energía (proveniente de los alimentos) disponible que la que puede usarse de inmediato, la producción de ATP se inhibe y, en lugar de eso, la glucosa se convierte en glucógeno y grasa (figura 5-12).

Metabolismo de lípidos

Cuando la glucosa va a convertirse en grasa, ocurre glucólisis, y el ácido pirúvico se convierte en acetil CoA. Con todo, algunos de los intermediarios glucolíticos —fosfogliceraldehído y fosfato de dihidroxiacetona— no completan su conversión en ácido pirúvico y no entra acetil CoA a un ciclo del ácido cítrico (de Krebs). En lugar de eso, las subunidades de ácido acético de estas moléculas de acetil CoA pueden usarse para producir diversos lípidos, entre ellos colesterol (que se usa en la síntesis de ácidos biliares y hormonas esteroides), cuerpos cetónicos y ácidos grasos (figura 5-13). De este modo, la acetil CoA puede considerarse un punto de ramificación a partir del cual pueden progresar varias vías metabólicas posibles diferentes.

En la formación de ácidos grasos, varias subunidades de ácido acético (de dos carbonos) se unen para formar la cadena de ácido graso; por ejemplo, seis moléculas de acetil CoA producirán un ácido graso de 12 carbonos de largo. Cuando tres de estos ácidos grasos se condensan con un glicerol (derivado del fosfogliceraldehído), se produce una molécula de *triglicérido* (también llamado *triacilglicerol*). La formación de grasa, o **lipogénesis**, ocurre sobre todo en el tejido adiposo y en el hígado

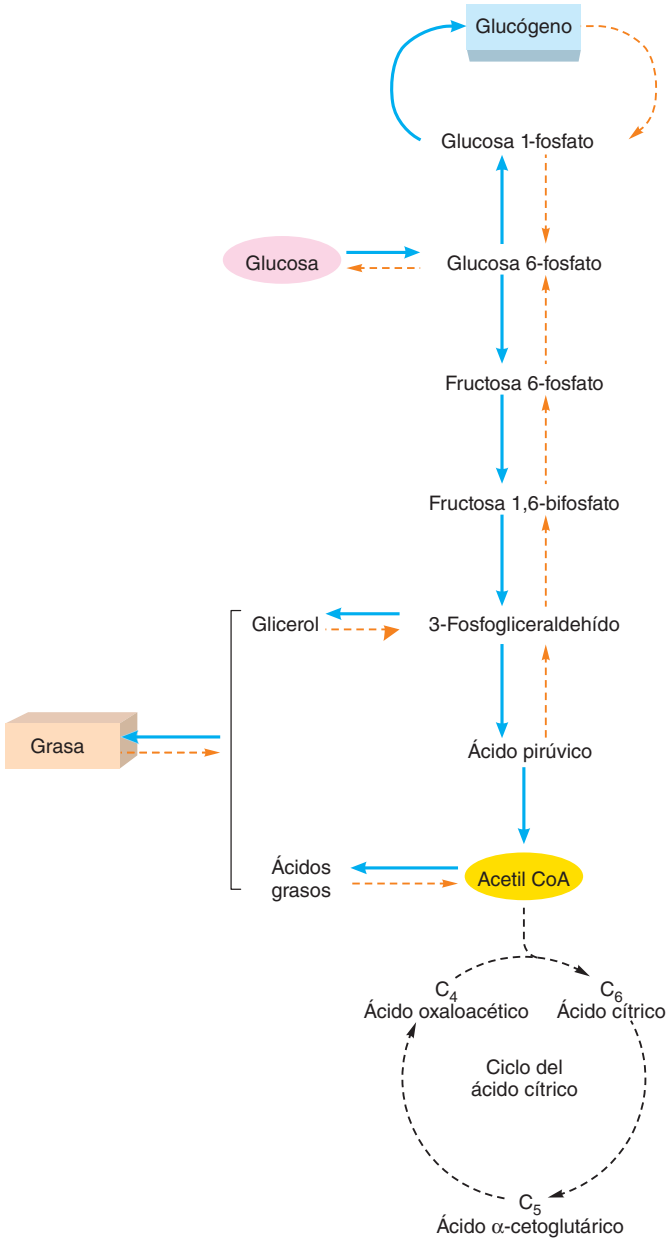


Figura 5-12 Conversión de glucosa en glucógeno y grasa. Esto ocurre como resultado de inhibición de enzimas respiratorias cuando la célula tiene cantidades adecuadas de ATP. Las vías favorecidas se indican mediante flechas de color azul.

cuando la concentración de glucosa en la sangre está alta después de una comida.

La grasa almacenada en células adiposas (*adipocitos*) de *tejido adiposo blanco* (o *grasa blanca*) sirve como la principal forma de almacenamiento de energía en el cuerpo; 1 g de grasa proporciona 9 kcal de energía, en comparación con 4 kcal para 1 g de carbohidratos o proteína. En un varón no obeso de 70 kg, 80 a 85% de la energía del cuerpo está almacenada como grasa, que asciende a alrededor de 140 000 kcal. En contraste, el glucógeno almacenado explica menos de 2 000 kcal, la mayor parte de las cuales (alrededor de 350 g) está almacenada en músculos esqueléticos y se encuentra disponible para uso sólo por los músculos. El hígado contiene 80 a 90 g de glucógeno,

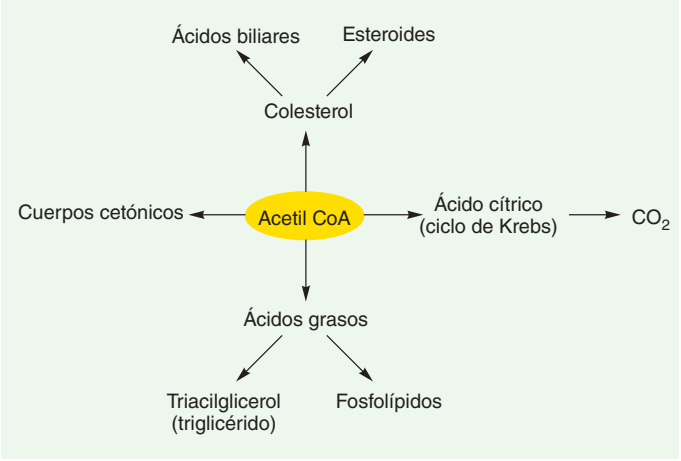


Figura 5-13 Vías metabólicas divergentes para la acetil coenzima A. La acetil CoA es un sustrato común que puede usarse para producir varios productos relacionados desde el punto de vista químico.

que se puede convertir en glucosa y usar por otros órganos. La proteína explica 15 a 20% de las calorías almacenadas en el cuerpo, pero la proteína por lo general no se usa de manera extensa como una fuente de energía porque eso comprendería la pérdida de masa muscular.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

La ingestión de calorías excesivas aumenta la producción de grasa. El incremento de la glucosa en sangre que sigue a comidas ricas en carbohidratos estimula la secreción de insulina que, a su vez, promueve la entrada de glucosa hacia células adiposas. La disponibilidad aumentada de glucosa dentro de células adiposas, en condiciones de secreción alta de insulina, promueve la conversión de glucosa en grasa (figuras 5-12 y 5-13); por el contrario, la disminución de la secreción de insulina promueve la desintegración de grasa. Estos hechos se utilizan para reducir peso mediante dietas bajas en carbohidratos. Ha habido preocupación de que demasiado consumo de azúcar, sea como sacarosa o como *jarabe de maíz alto en fructosa* (que contiene cantidades casi iguales de glucosa y fructosa), podría promover la obesidad y el **síndrome metabólico** —una combinación de obesidad central, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión (sección 19.2).

Tejido adiposo blanco

El **tejido adiposo blanco** (o **grasa blanca**) es donde se almacenan casi todos los triglicéridos en el cuerpo. Cuando la grasa almacenada en el tejido adiposo va a usarse como una fuente de energía, las enzimas *lipasa* hidrolizan triglicéridos hacia glicerol y ácidos grasos libres en un proceso llamado **lipólisis**. Estas moléculas (principalmente los ácidos grasos libres) sirven como *transportadores de energía transportados por la sangre,*

que pueden ser usados por el hígado, los músculos esqueléticos y otros órganos para la respiración aeróbica.

Cuando los adipocitos (células adiposas) hidrolizan triglicéridos, el glicerol sale a través de ciertos canales de proteína en la membrana plasmática y entra a la sangre. El glicerol liberado hacia la sangre es captado en su mayor parte por el hígado, que lo convierte en glucosa por medio de gluconeogénesis. Por este medio, el glicerol liberado a partir de adipocitos durante el ejercicio o el ayuno puede ser una importante fuente de glucosa hepática.

Aun así, los transportadores de energía de mayor importancia proporcionados por la lipólisis son los ácidos grasos libres. Casi todos los ácidos grasos constan de una cadena de hidrocarburo larga con un grupo carboxilo (COOH) en un extremo. En un proceso conocido como **β-oxidación**, las enzimas eliminan dos moléculas de ácido acético de dos carbonos, del extremo ácido de una cadena de ácido graso. Esto da por resultado la formación de acetil CoA, mientras que el tercer carbono desde el extremo queda oxidado para producir un nuevo grupo carboxilo. Así, la longitud de la cadena de ácido graso disminuye dos carbonos. El proceso de oxidación continúa hasta que toda la molécula de ácido graso se convierte en acetil CoA (figura 5-14).

Por ejemplo, un ácido graso de 16 carbonos de largo da ocho moléculas de acetil CoA. Cada una de éstas puede entrar a un ciclo del ácido cítrico (de Krebs) y producir 10 ATP por cada vuelta del ciclo, lo que produce $8 \times 10 = 80$ ATP. Además, cada vez que se forma una molécula de acetil CoA y el carbono terminal de la cadena de ácido graso se oxida, se producen un NADH y un $FADH_2$. La fosforilación oxidativa produce 2.5 ATP por cada NADH y 1.5 ATP por cada $FADH_2$. Para un ácido graso de 16 carbonos de largo, estas cuatro moléculas de ATP se formarían siete veces (lo que produce $4 \times 7 = 28$ ATP). Sin contar el ATP único usado para empezar la β-oxidación (figura 5-14), este ácido graso ¡daría un gran total de 28 + 80, o 108 moléculas de ATP!

PISTAS de investigación clínica

El entrenador de Brenda le recomendó que hiciera ejercicio de manera más gradual.

- Si sus músculos obtienen una proporción más alta de su energía a partir de ácidos grasos bajo estas condiciones, ¿qué beneficios tendría eso?
- ¿Cómo ayudaría esto a reducir su fatiga muscular?

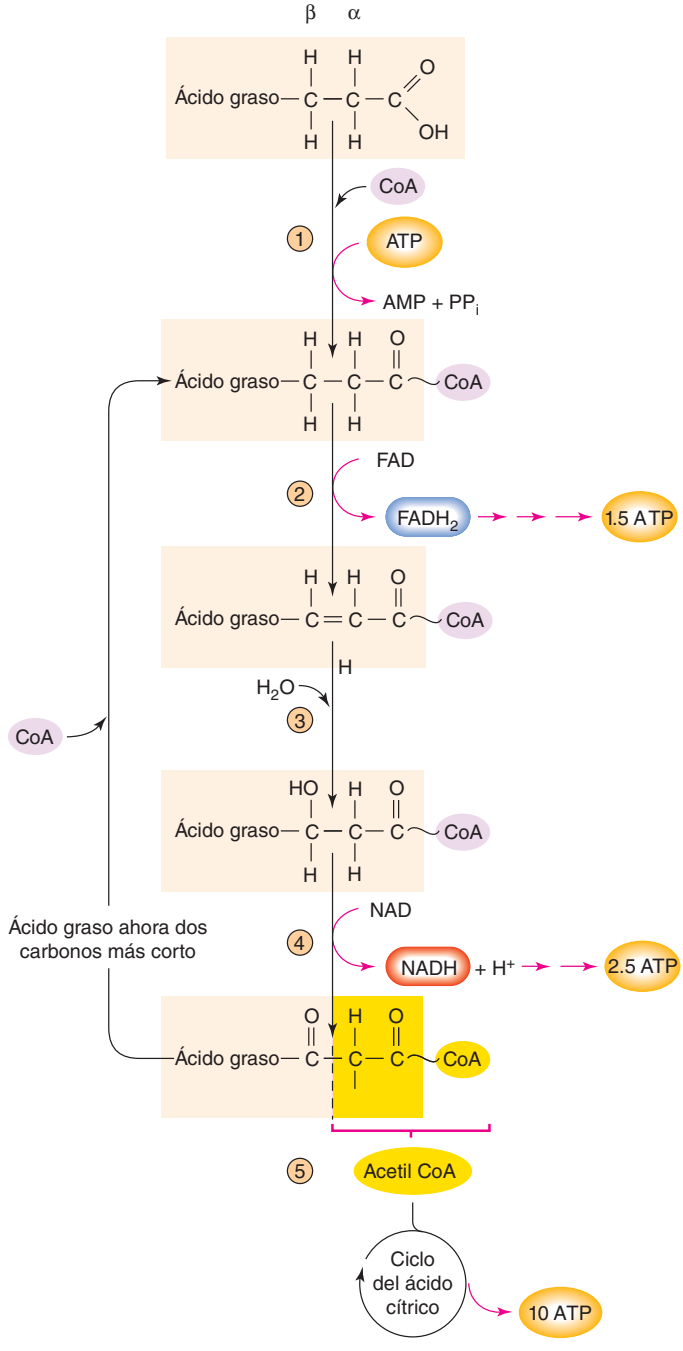


Figura 5-14 **β-oxidación de un ácido graso.** Después de la fijación de coenzima A al grupo carboxilo (*paso 1*), se elimina un par de hidrógenos del ácido graso y se usan para reducir una molécula de FAD (*paso 2*). Cuando este par de electrones se dona a la cadena de citocromo, se producen 1.5 ATP. La adición de un grupo hidroxilo proveniente de agua (*paso 3*), seguido por la oxidación del carbono β (*paso 4*), origina la producción de 2.5 ATP a partir del par de electrones donado por el NADH. Se rompe el enlace entre los carbonos α y β en el ácido graso (*paso 5*), lo que libera acetil coenzima A y una cadena de ácido graso que es 2 carbonos más corta que la original. Con la adición de una nueva coenzima A al ácido graso más corto, el proceso empieza de nuevo (*paso 2*), conforme la acetil CoA entra al ciclo de Krebs y genera 10 ATP. Con la adición de una nueva coenzima A al ácido graso más corto, el proceso empieza de nuevo (*paso 2*). La acetil CoA entra en un ciclo del ácido cítrico y genera 1 ATP de manera directa y 9 ATP a partir de la fosforilación oxidativa de 3 NADH y 1 $FADH_2$ obtenidos a partir del ciclo.

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

Tejido adiposo pardo

El **tejido adiposo pardo** (o **grasa parda**) se desarrolla a partir de células diferentes que el tejido adiposo blanco, y tiene una función primaria distinta: es el principal sitio de *termogénesis* (producción de calor) en el recién nacido, que tiene un índice mayor

de pérdida de calor y menos masa muscular (para escalofríos) que los adultos. Los adultos también tienen depósitos limitados de grasa parda, en su mayor parte en la región supraclavicular de la parte ventral del cuello, que tal vez contribuyan al gasto calórico y la producción de calor (sección 19.2). En respuesta a la noradrenalina de nervios simpáticos (capítulo 9), la grasa parda produce una *proteína desacopladora* singular llamada **UCP1**. Esta proteína desacopla la fosforilación oxidativa al permitir el escape de H^+ de la membrana mitocondrial interna. Como resultado, hay menos H^+ disponible para impulsar la actividad de la ATP sintasa, de modo que el sistema de transporte de electrones produce menos ATP. Las concentraciones más bajas de ATP ejercen menos inhibición del sistema de transporte de electrones, lo que permite una oxidación aumentada de ácidos grasos para generar más calor.

Cuerpos cetónicos

Aun cuando una persona no se encuentre perdiendo peso, los triglicéridos en el tejido adiposo se desintegran y vuelven a sintetizar de manera continua. Se producen nuevos triglicéridos, mientras que otros se hidrolizan hacia glicerol y ácidos grasos. Este recambio asegura que la sangre contendrá una concentración suficiente de ácidos grasos para la respiración aeróbica por los músculos esqueléticos, el hígado y otros órganos. Cuando el índice de lipólisis excede el índice de utilización de ácidos grasos —como puede hacerlo en la inanición, el apego a una dieta reductiva, y en la diabetes mellitus— la concentración de ácidos grasos en sangre aumenta.

Si las células hepáticas contienen cantidades suficientes de ATP de modo que no se necesita producción adicional de ATP, parte de la acetil CoA derivada de ácidos grasos se canaliza hacia una vía alterna. Esta vía comprende la conversión de dos moléculas de acetil CoA en cuatro derivados ácidos de cuatro carbonos de largo, el *ácido acetoacético* y *el ácido β-hidroxibutírico.* Junto con la *acetona*, que es un derivado del ácido acetoacético de tres carbonos de largo, estos productos se conocen como **cuerpos cetónicos** (figura 2-19). Los tres cuerpos cetónicos son moléculas hidrosolubles que circulan en el plasma sanguíneo y su producción a partir de ácidos grasos por el hígado está aumentada cuando hay incremento de la glucólisis en el tejido adiposo blanco.

APLICACIÓN CLÍNICA

En condiciones normales hay cuerpos cetónicos en la sangre, que muchos órganos pueden usar para producir energía. De cualquier modo, en condiciones de ayuno o de diabetes mellitus, la liberación aumentada de ácidos grasos a partir del tejido adiposo origina la producción aumentada de cuerpos cetónicos por el hígado. La secreción de cantidades anormalmente altas de cuerpos cetónicos hacia la sangre produce **cetosis**, que es uno de los signos de ayuno o de un estado diabético descontrolado. Una persona en estas circunstancias también puede tener aliento con olor dulce debido a la presencia de acetona, que es volátil y abandona el torrente sanguíneo en el aire exhalado.

Metabolismo de aminoácidos

El nitrógeno se ingiere como proteínas, entra al cuerpo como aminoácidos y se excreta como urea en la orina. Durante la niñez, la cantidad de nitrógeno que se excreta puede ser menor que la cantidad ingerida porque los aminoácidos se incorporan hacia proteínas durante el crecimiento. Así, se dice que los niños en crecimiento se encuentran en un estado de *balance positivo de nitrógeno.* En contraste, las personas que están en inanición o que sufren enfermedades prolongadas que generan emaciación, se encuentran en un estado de *balance negativo de nitrógeno*; excretan más nitrógeno que el que ingieren porque están desintegrando sus proteínas tisulares.

Los adultos sanos mantienen un estado de balance de nitrógeno en el cual la cantidad de nitrógeno que se excreta es igual a la cantidad ingerida. Esto no implica que los aminoácidos ingeridos sean innecesarios; por el contrario, se necesitan para reemplazar la proteína que se "recambia" cada día. Cuando se ingieren más aminoácidos que los necesarios para reemplazar proteínas, los aminoácidos excesivos no se almacenan como proteína adicional (no es posible construir músculos sólo con comer grandes cantidades de proteína). Más bien, los grupos amino se pueden eliminar, y los "esqueletos de carbono" de los ácidos orgánicos que quedan se pueden usar para la producción de energía, o convertir en carbohidratos y grasa.

Transaminación

Una cantidad adecuada de los 20 aminoácidos se requiere para construir proteínas para el crecimiento y para reemplazar las proteínas que se recambian. No obstante, sólo ocho de éstos (nueve en niños) no pueden producirse en el cuerpo, y se deben obtener en la dieta; éstos son los **aminoácidos esenciales** (cuadro 5-3). Los aminoácidos restantes son "no esenciales" sólo en el sentido de que el cuerpo puede producirlos si se le proporciona una cantidad suficiente de carbohidratos y los aminoácidos esenciales.

Cuadro 5-3 | Aminoácidos esenciales y no esenciales

Aminoácidos esenciales	Aminoácidos no esenciales
Lisina	Ácido aspártico
Triptófano	Ácido glutámico
Fenilalanina	Prolina
Treonina	Glicina
Valina	Serina
Metionina	Alanina
Leucina	Cisteína
Isoleucina	Arginina
Histidina (en niños)	Asparagina
	Glutamina
	Tirosina

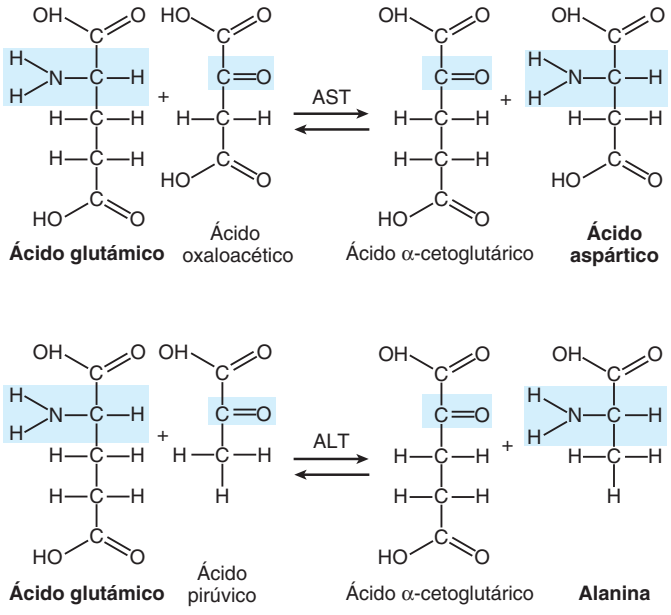


Figura 5-15 **Dos reacciones de transaminación importantes.** Las áreas sombreadas en azul indican las partes de las moléculas que cambian. (AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa. Los aminoácidos se identifican en negritas.)

El ácido pirúvico y los ácidos del ciclo del ácido cítrico (de Krebs) se llaman en conjunto *cetoácidos* porque tienen un grupo cetona; éstos no deben confundirse con los cuerpos cetónicos (derivados de la acetil CoA) que se comentaron en la sección previa. Los cetoácidos pueden convertirse en aminoácidos mediante la adición de un grupo amino (NH_2), ese grupo amino por lo general se obtiene al "canibalizar" otro aminoácido; en este proceso, se forma un nuevo aminoácido conforme el que se canibalizó se convierte en un nuevo cetoácido. Este tipo de reacción, en la cual el grupo amino se transfiere desde un aminoácido para formar otro, se llama **transaminación** (figura 5-15).

Cada reacción de transaminación es catalizada por una enzima específica (una transaminasa) que requiere vitamina B_6 (piridoxina) como una coenzima. El grupo amino del ácido glutámico, por ejemplo, puede transferirse hacia ácido pirúvico o ácido oxaloacético. La primera reacción es catalizada por la enzima *alanina aminotransferasa* (*ALT*); la segunda reacción es catalizada por la *aspartato aminotransferasa* (*AST*). Estos nombres de enzimas reflejan el hecho de que la adición de un grupo amino al ácido pirúvico produce el aminoácido alanina; la adición de un grupo amino al ácido oxaloacético produce el aminoácido conocido como ácido aspártico (figura 5-15).

APLICACIÓN CLÍNICA

Las mediciones de las cifras de enzimas AST y ALT en el plasma sanguíneo suelen denominarse **pruebas de enzimas hepáticas**, aunque su correlación con enfermedad del hígado es imperfecta. Por ejemplo, estas cifras pueden estar muy altas en presencia de hepatitis A y B, pero pueden estar normales en la hepatitis C. Las sustancias químicas tóxicas que dañan células hepáticas, como el acetaminofeno, también pueden incrementar mucho las cifras sanguíneas de AST y ALT. Estas cifras de enzimas pueden estar moderadamente aumentadas en personas que tienen un hígado graso, que puede originarse por abuso del consumo de alcohol. Aun así, las cifras de enzima a veces pueden estar un poco altas en personas sanas, y los músculos cardiaco y esquelético dañados también pueden ser una fuente de cifras plasmáticas altas de estas enzimas (en particular de AST).

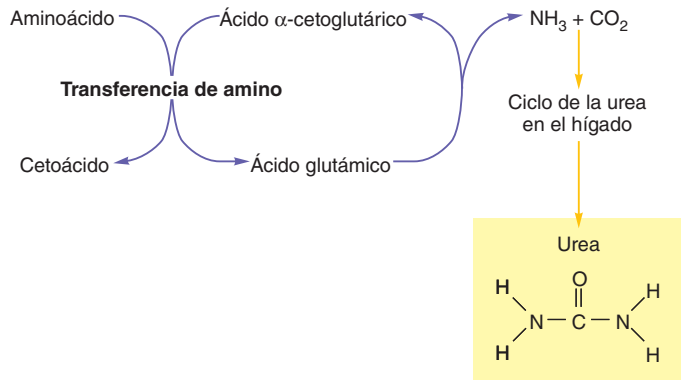


Figura 5-16 **Desaminación oxidativa.** El ácido glutámico es convertido en ácido α-cetoglutárico a medida que dona su grupo amino a la vía metabólica que conduce a la formación de urea.

Desaminación oxidativa

El ácido glutámico puede formarse por transaminación mediante la combinación de un grupo amino con ácido α-cetoglutárico (figura 5-16). El ácido glutámico también se produce en el hígado a partir del amoniaco que se genera por las bacterias intestinales, y se lleva hacia el hígado en la vena porta hepática. Dado que el amoniaco libre es muy tóxico, su eliminación de la sangre e incorporación hacia ácido glutámico es una importante función de un hígado sano.

Si hay más aminoácidos que los que se necesitan para la síntesis de proteína, el grupo amino del ácido glutámico se puede eliminar y excretar como *urea* en la orina (figura 5-16). La vía metabólica que elimina grupos amino desde aminoácidos —y que deja un cetoácido y amoniaco (que se convierte en urea)— se conoce como **desaminación oxidativa**.

Varios aminoácidos pueden convertirse en ácido glutámico mediante transaminación. Puesto que el ácido glutámico puede donar grupos amino a la urea (por medio de desaminación), sirve como un canal mediante el cual pueden usarse otros aminoácidos para producir cetoácidos (ácido pirúvico y ácidos del ciclo de Krebs). Estos cetoácidos pueden usarse entonces en el ciclo de Krebs como una fuente de energía (figura 5-17).

Dependiendo del aminoácido desaminado, el cetoácido que queda puede ser ácido pirúvico o uno de los ácidos del ciclo de Krebs, los cuales pueden respirarse para la producción

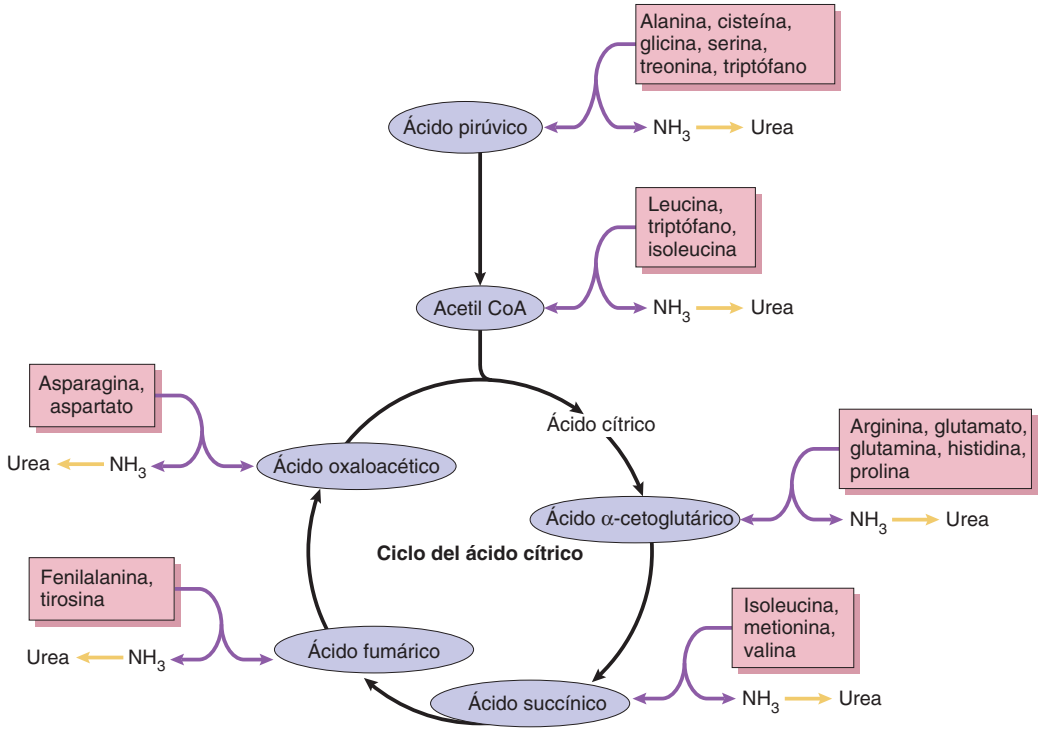


Figura 5-17 **Vías mediante las cuales los aminoácidos pueden catabolizarse para la producción de energía.** Estas vías son indirectas para algunos aminoácidos, que primero se deben transaminar hacia otros aminoácidos antes de ser convertidos en cetoácidos mediante desaminación. APR

de energía o convertirse en grasa o en glucosa. En este último caso, los aminoácidos se cambian a ácido pirúvico, que se usa para formar glucosa. Este proceso —la formación de glucosa a partir de aminoácidos u otras moléculas no carbohidrato— se conoce como *gluconeogénesis*, como se mencionó en relación con el ciclo de Cori.

Los principales sustratos para la gluconeogénesis son las moléculas de tres carbonos de largo de la alanina (un aminoácido), el ácido láctico, y el glicerol, lo cual ilustra la interrelación entre aminoácidos, carbohidratos y grasa (figura 5-18).

Experimentos recientes en humanos han sugerido que, incluso durante las etapas tempranas del ayuno, la mayor parte de la glucosa secretada por el hígado proviene de la gluconeogénesis. Los datos indican que la hidrólisis de glucógeno hepático (glucogenólisis) contribuye con sólo 36% de la glucosa secretada durante las etapas tempranas de un ayuno. A las 42 horas de ayuno, toda la glucosa secretada por el hígado se produce mediante gluconeogénesis.

Usos de diferentes fuentes de energía

La sangre sirve como un "comedero" común del cual se alimentan todas las células en el cuerpo. Si todas las células usaran la misma fuente de energía, como la glucosa, esta fuente se agotaría con rapidez y ocurriría inanición celular, sin embargo, en circunstancias normales, la sangre contiene diversas fuentes de energía a partir de las cuales escoger: glucosa y cuerpos cetónicos que provienen del hígado, ácidos grasos que provienen del tejido adiposo, y ácido láctico y aminoácidos que provienen de los músculos. Algunos órganos usan de preferencia una fuente de energía más que las otras, de modo que cada fuente de energía se "preserva" para órganos que tienen necesidades de energía estrictas.

El cerebro usa la glucosa en la sangre como su principal fuente de energía. En condiciones de ayuno, la glucosa en la sangre es suministrada por el hígado mediante glucogenólisis y gluconeogénesis. Además, la concentración de glucosa en sangre se mantiene porque muchos órganos preservan la glucosa al usar ácidos grasos, cuerpos cetónicos y ácido láctico como fuentes de energía (cuadro 5-4). Durante inanición grave, el cerebro también adquiere cierta capacidad para metabolizar cuerpos cetónicos para obtener energía.

Cuadro 5-4 | Importancia relativa de diferentes moléculas en la sangre respecto a los requerimientos de energía de diferentes órganos

Órgano	Glucosa	Ácidos grasos	Cuerpos cetónicos	Ácido láctico
Cerebro	+ + +	–	+	–
Músculos esqueléticos (en reposo)	+	+ + +	+	–
Hígado	+	+ + +	+ +	+
Corazón	+	+ +	+	+

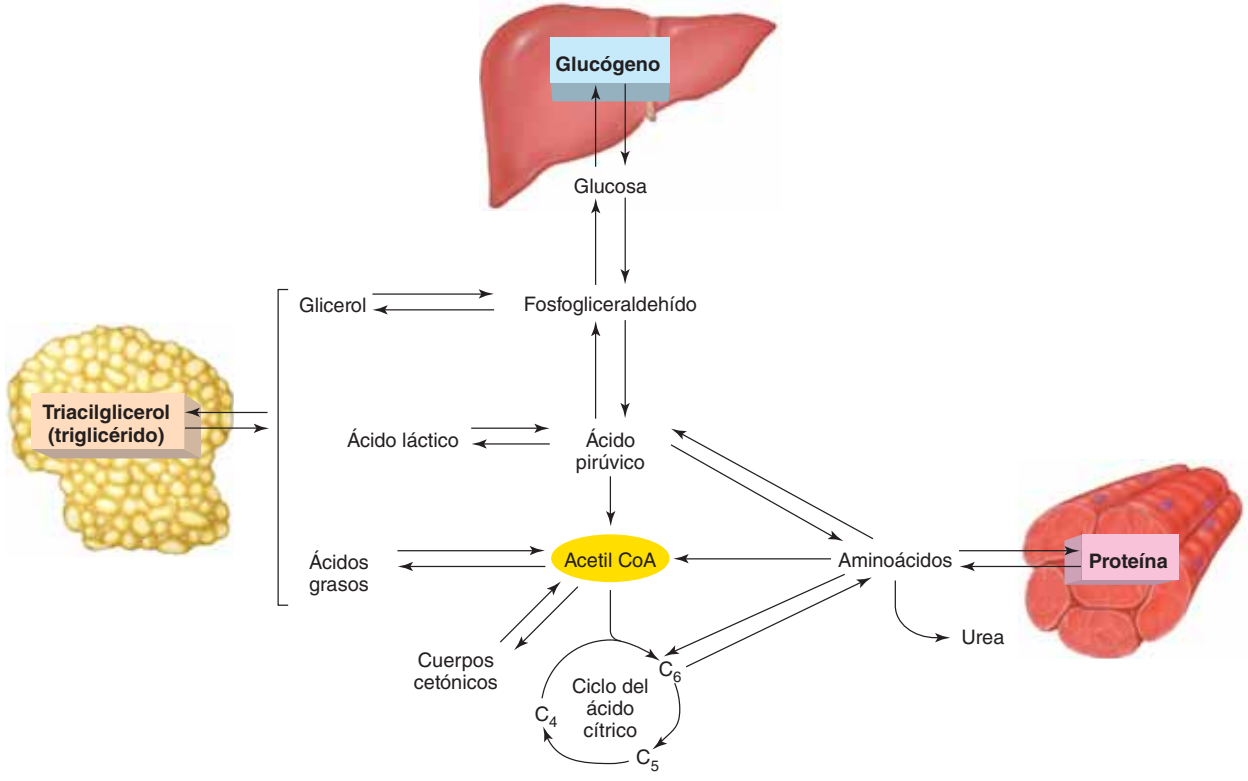


Figura 5-18 **Interconversión de glucógeno, grasa y proteína.** Estas vías metabólicas simplificadas muestran cómo el glucógeno, la grasa y la proteína pueden interconvertirse. Note que si bien casi todas las reacciones son reversibles, la reacción desde ácido pirúvico hacia acetil CoA no lo es. Esto se debe a que se elimina CO_2 en el proceso. (Sólo las plantas, en una fase de la fotosíntesis llamada reacción oscura, pueden usar CO_2 para producir glucosa.) AP R

Como ya se mencionó, el ácido láctico producido de manera anaeróbica durante el ejercicio puede usarse para obtener energía después del cese del ejercicio. El ácido láctico, en condiciones aeróbicas, se puede volver a convertir en ácido pirúvico, que después entra a la vía respiratoria aeróbica. El oxígeno extra requerido para metabolizar ácido láctico contribuye a la "deuda" de oxígeno después del ejercicio (sección 12.4).

PISTAS de investigación clínica

Brenda hizo esfuerzos por respirar e intentó recobrar el aliento durante más tiempo después de sus entrenamientos que sus compañeras de equipo.

- ¿Cómo se llama al oxígeno extra necesario después de ejercicio y qué funciones desempeña?
- ¿De qué modo un programa de entrenamiento más gradual ayudaría a Brenda a esforzarse menos por respirar, e intentar menos recobrar el aliento, después de sus entrenamientos?

PUNTOS DE CONTROL

6a. Construya un diagrama de flujo para mostrar la vía metabólica mediante la cual la glucosa puede convertirse en grasa. Indique sólo los principales intermediarios comprendidos (no todos los pasos de la glucólisis).

6b. Defina los términos *lipólisis* y *β-oxidación*, y explique, en términos generales, cómo puede usarse la grasa para obtener energía.

7a. Describa la transaminación y desaminación, y explique su importancia funcional.

7b. Liste cinco transportadores de energía transportados por la sangre y explique, en términos generales, cómo se usan como fuentes de energía.

Interacciones



HPer Links (hiperlink de HP [*Human Physiology*]) de conceptos de metabolismo con los sistemas corporales

Sistema tegumentario

- La piel sintetiza vitamina D a partir de un derivado del colesterol (p. 693)
- El índice metabólico de la piel varía mucho, dependiendo de la temperatura ambiente (p. 474)

Sistema nervioso

- La respiración aeróbica de glucosa satisface casi todas las necesidades de energía del cerebro (p. 124)
- Las regiones del cerebro con índice metabólico más alto, originado por actividad cerebral aumentada, reciben un aporte de sangre más abundante que las regiones con un índice metabólico más bajo (p. 473)

Sistema endocrino

- Las hormonas que se unen a receptores en la membrana plasmática de sus células blanco activan enzimas en el citoplasma de la célula blanco (p. 326)
- Las hormonas que se unen a receptores nucleares en sus células blanco alteran el metabolismo de la célula blanco al regular la expresión de gen (p. 323)
- Las secreciones hormonales de las células adiposas regulan el hambre y el metabolismo (p. 669)
- El anabolismo y el catabolismo están regulados por varias hormonas (p. 675)
- La insulina estimula la síntesis de glucógeno y grasa (p. 347)
- Las hormonas suprarrenales estimulan la desintegración de glucógeno, grasa y proteína (p.685)
- La tiroxina estimula la producción de una proteína que desacopla la fosforilación oxidativa. Esto ayuda a aumentar el índice metabólico del cuerpo (p. 687)
- La hormona de crecimiento estimula la síntesis de proteína (p. 688)

Sistema muscular

- La intensidad del ejercicio que puede efectuarse de manera aeróbica depende de la captación máxima de oxígeno y del umbral de lactato de una persona (p. 382)
- El cuerpo consume oxígeno extra durante un periodo después de que el ejercicio ha cesado. Este oxígeno extra se utiliza para pagar la deuda de oxígeno en que se incurre durante el ejercicio (p. 380)
- La glucogenólisis y gluconeogénesis por el hígado ayudan a suministrar glucosa para los músculos que están haciendo ejercicio (p. 379)
- Los atletas entrenados obtienen una proporción más alta de energía del músculo esquelético a partir de la respiración aeróbica de ácidos grasos que los no atletas (p. 383)
- La fatiga muscular se relaciona con metabolismo anaeróbico y con la producción de ácido láctico (p. 382)
- La proporción de energía obtenida a partir de carbohidratos o lípidos por músculos esqueléticos que están haciendo ejercicio depende de la intensidad del ejercicio (p. 378)

Sistema circulatorio

- La acidosis metabólica puede sobrevenir por producción excesiva de cuerpos cetónicos o ácido láctico (p. 568)
- El índice metabólico de músculos esqueléticos determina el grado de dilatación de vasos sanguíneos y, así, el índice de flujo sanguíneo hacia el órgano (p. 470)
- La aterosclerosis de arterias coronarias puede forzar a una región del corazón a tener metabolismo anaeróbico y producir ácido láctico. Esto se relaciona con angina de pecho (p. 439)

Sistema respiratorio

- La ventilación oxigena la sangre que va a las células para respiración celular aeróbica, y elimina el dióxido de carbono producido por las células (p. 533)
- La respiración está regulada por los efectos del dióxido de carbono producido por la respiración celular aeróbica (p. 555)

Sistema urinario

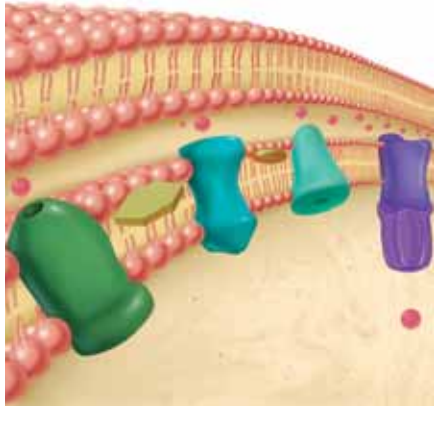
- Los riñones eliminan del plasma sanguíneo la urea y otros productos de desecho del metabolismo (p. 598)

Sistema digestivo

- El hígado contiene enzimas necesarias para muchas reacciones metabólicas comprendidas en la regulación de las concentraciones de glucosa y lípidos en sangre (p. 637)
- El páncreas produce muchas enzimas necesarias para la digestión de alimento en el intestino delgado (p. 642)
- La digestión y absorción de carbohidratos, lípidos y proteínas proporciona al cuerpo los sustratos que se usan en el metabolismo celular (p. 649)
- Las vitaminas A y D ayudan a regular el metabolismo por medio de la activación de receptores nucleares, que se unen a regiones del DNA (p. 325)

Sistema reproductor

- Los espermatozoides no contribuyen con mitocondrias al oocito fertilizado (p. 735)
- El endometrio contiene glucógeno que nutre al embrión en desarrollo (p. 737)



RESUMEN de investigación clínica

La fatiga acentuada de Brenda después de los entrenamientos se relaciona en parte con el agotamiento de sus reservas de glucógeno y con la utilización extensa de metabolismo anaeróbico (con la producción consiguiente de ácido láctico) para producir energía. La síntesis de grandes cantidades de ácido láctico durante el ejercicio causa su necesidad de oxígeno extra para metabolizar el ácido láctico tras el ejercicio (la deuda de oxígeno) —de ahí sus esfuerzos por respirar y sus intentos por recobrar el aliento—. Comer más carbohidratos ayudaría a Brenda a mantener las reservas de glucógeno en su hígado y sus músculos, y entrenar de manera más gradual podría aumentar la capacidad de sus músculos para obtener una proporción mayor de su energía por medio del metabolismo aeróbico, de modo que ella experimentaría menos dolor y fatiga.

El dolor en los brazos y los hombros tal vez sea resultado de la producción de ácido láctico por los músculos esqueléticos que están haciendo ejercicio; sin embargo, el dolor intenso en su región pectoral izquierda podría ser angina de pecho, causada por metabolismo anaeróbico del corazón. Si éste es el caso, indicaría que el corazón se hizo isquémico porque el flujo sanguíneo fue inadecuado para satisfacer las demandas impuestas sobre él. Deben efectuarse análisis de sangre para enzimas particulares liberadas por el músculo cardiaco dañado (capítulo 4) y un electrocardiograma (ECG).

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 5 sobre *Enfermedad metabólica* en el sitio de Connect para este libro en www.mhhe.com/fox13

connect
ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0 —simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN

5.1 Glucólisis y la vía del ácido láctico 107

A. *Glucólisis* se refiere a la conversión de glucosa en dos moléculas de ácido pirúvico.
1. En el proceso, se consumen dos moléculas de ATP y se forman cuatro moléculas de ATP. Así, hay una ganancia neta de dos ATP.
2. En los pasos de la glucólisis se liberan dos pares de hidrógenos. Los electrones de estos hidrógenos reducen dos moléculas de NAD.

B. Cuando el metabolismo es anaeróbico, el NAD reducido se oxida por el ácido pirúvico, que acepta dos átomos de hidrógeno y por ello se reduce a ácido láctico.
1. Los músculos esqueléticos producen ácido láctico durante el ejercicio.
2. El ácido láctico puede convertirse en glucosa en el hígado mediante un proceso llamado gluconeogénesis.

5.2 Respiración aeróbica 111

A. El ciclo del ácido cítrico (de Krebs) empieza cuando la coenzima A dona ácido acético a una enzima que la añade al ácido oxaloacético para formar ácido cítrico.
1. La acetil CoA se forma a partir de ácido pirúvico mediante la eliminación de dióxido de carbono y dos hidrógenos.
2. La formación de ácido cítrico empieza una vía cíclica que finalmente forma una nueva molécula de ácido oxaloacético.
3. A medida que progresa el ciclo del ácido cítrico, se forma una molécula de ATP, y tres moléculas de NAD y una de FAD son reducidas por hidrógenos que provienen del ciclo del ácido cítrico.

B. El NAD y el FAD reducidos donan sus electrones a una cadena de moléculas de transporte de electrones ubicadas en las crestas.
1. Los electrones del NAD y el FAD pasan desde un citocromo de la cadena de transporte de electrones hacia el siguiente en una serie de reacciones de oxidación-reducción acopladas.
2. Conforme cada ion citocromo gana un electrón, queda reducido; a medida que pasa el electrón hacia el citocromo siguiente, queda oxidado.
3. El último citocromo queda oxidado al donar su electrón al oxígeno, que funciona como el aceptor final de electrones.
4. Cuando un átomo de oxígeno acepta dos electrones y dos protones, queda reducido para formar agua.
5. La energía proporcionada por el transporte de electrones se usa para formar ATP a partir de ADP y P_i en el proceso conocido como fosforilación oxidativa.

C. La respiración aeróbica de una molécula de glucosa produce 30 a 32 moléculas de ATP. De éstas, dos se producen en el cito-

plasma mediante glucólisis y el resto se produce en las mitocondrias.

D. La formación de glucógeno a partir de glucosa se llama glucogénesis; la desintegración de glucógeno se llama glucogenólisis.
1. La glucogenólisis da glucosa 6-fosfato, que puede entrar a la vía de la glucólisis.
2. El hígado contiene una enzima (de la cual carecen los músculos esqueléticos) que puede producir glucosa libre a partir de glucosa 6-fosfato. De este modo, el hígado puede secretar glucosa derivada de glucógeno.

E. El metabolismo de carbohidratos está influido por la disponibilidad de oxígeno y por un efecto de retroalimentación negativa del ATP sobre la glucólisis y el ciclo del ácido cítrico.

5.3 Interconversión de glucosa, ácido láctico y glucógeno 117

A. El hígado puede convertir el glucógeno en glucosa libre porque es un órgano que tiene glucosa 6-fosfatasa; esto le permite secretar glucosa hacia la sangre.

B. El ácido láctico producido por músculos esqueléticos durante el metabolismo anaeróbico puede viajar por la sangre hacia el hígado, donde es convertido en glucosa y puede viajar de regreso a los músculos para reabastecer su glucógeno en el ciclo de Cori.

5.4 Metabolismo de lípidos y proteínas

A. En la lipólisis, los triglicéridos dan glicerol y ácidos grasos.
1. El glicerol se puede convertir en fosfogliceraldehído y usar para la producción de energía.
2. En el proceso de β-oxidación de ácidos grasos se producen varias moléculas de acetil CoA.
3. Los procesos que operan en una dirección inversa pueden convertir glucosa en triglicéridos.

B. Los aminoácidos derivados de la hidrólisis de proteínas pueden servir como fuentes de energía.
1. Por medio de transaminación, un aminoácido particular y un cetoácido particular (ácido pirúvico o uno de los ácidos del ciclo de Krebs) pueden servir como sustratos para formar un nuevo aminoácido y un nuevo cetoácido.
2. En la desaminación oxidativa, los aminoácidos se convierten en cetoácidos conforme su grupo amino se incorpora hacia urea.

C. Cada órgano usa ciertos transportadores de energía transportados por la sangre como su fuente de energía preferida.
1. El cerebro tiene un requerimiento casi absoluto de glucosa sanguínea como su fuente de energía.
2. Durante el ejercicio, las necesidades de los músculos esqueléticos de glucosa sanguínea pueden satisfacerse mediante glucogenólisis y por medio de gluconeogénesis en el hígado.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. La ganancia neta de ATP por cada molécula de glucosa en la fermentación del ácido láctico es de _____; la ganancia neta en la respiración aeróbica por lo general es de _____.
   a. 2; 4.
   b. 2; 30.
   c. 30; 2.
   d. 24; 38.
2. En el metabolismo anaeróbico, el agente oxidante para el NADH (esto es, la molécula que elimina electrones del NADH) es:
   a. Ácido pirúvico.
   b. Ácido láctico.
   c. Ácido cítrico.
   d. Oxígeno.
3. Cuando los músculos esqueléticos carecen de suficiente oxígeno, hay una concentración sanguínea aumentada de:
   a. Ácido pirúvico.
   b. Glucosa.
   c. Ácido láctico.
   d. ATP.
4. La conversión de ácido láctico en ácido pirúvico ocurre:
   a. En la respiración aeróbica.
   b. En el corazón, donde el ácido láctico se respira de manera aeróbica.
   c. En el hígado, donde el ácido láctico puede convertirse en glucosa.
   d. Tanto en *a* como en *b*.
   e. Tanto en *b* como en *c*.
5. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca del oxígeno en el aire que se respira es *verdadera*?
   a. Funciona como el aceptor final de electrones de la cadena de transporte de electrones.
   b. Se combina con hidrógeno para formar agua.
   c. Se combina con carbono para formar CO_2.
   d. Tanto *a* como *b* son verdaderas.
   e. Tanto *a* como *c* son verdaderas.
6. En términos del número de moléculas de ATP producidas de manera directa, el principal proceso que produce energía en la célula es:
   a. Glucólisis.
   b. Ciclo del ácido cítrico (de Krebs).
   c. Fosforilación oxidativa.
   d. Gluconeogénesis.
7. Los cuerpos cetónicos se derivan de:
   a. Ácidos grasos.
   b. Glicerol.
   c. Glucosa.
   d. Aminoácidos.
8. La conversión de glucógeno en glucosa 6-fosfato ocurre en:
   a. Hígado.
   b. Músculos esqueléticos.
   c. Tanto *a* como *b*.
9. La conversión de glucosa 6-fosfato en glucosa libre, que puede secretarse hacia la sangre, ocurre en:
   a. Hígado.
   b. Músculos esqueléticos.
   c. Tanto *a* como *b*.
10. La formación de glucosa a partir de ácido pirúvico derivado del ácido láctico, aminoácidos o glicerol se llama:
    a. Glucogénesis.
    b. Glucogenólisis.

c. Glucólisis.
d. Gluconeogénesis.

11. ¿Cuál de estos órganos tiene un requerimiento casi absoluto de glucosa sanguínea como su fuente de energía?
    a. Hígado.
    b. Cerebro.
    c. Músculos esqueléticos.
    d. Corazón.
12. Cuando los aminoácidos se usan como una fuente de energía:
    a. Ocurre desaminación oxidativa.
    b. Se forma ácido pirúvico o uno de los ácidos del ciclo de Krebs (cetoácidos).
    c. Se produce urea.
    d. Ocurren todas las anteriores.
13. Los intermediarios formados durante el metabolismo de ácidos grasos pueden entrar al ciclo del ácido cítrico (de Krebs) como:
    a. Cetoácidos.
    b. Acetil CoA.
    c. Moléculas del ciclo de Krebs.
    d. Ácido pirúvico.

Pruebe su entendimiento

14. Mencione las ventajas y desventajas de la vía del ácido láctico.
15. ¿Qué propósito tiene la formación de ácido láctico durante el metabolismo anaeróbico? ¿Cómo se logra esto durante la respiración aeróbica?
16. Describa el efecto del cianuro sobre la fosforilación oxidativa y sobre el ciclo del ácido cítrico (de Krebs). ¿Por qué la ingestión de cianuro es mortal?
17. Describa la vía metabólica mediante la cual la glucosa puede convertirse en grasa. ¿De qué modo puede la inhibición por producto terminal por ATP favorecer esta vía?
18. Describa la vía metabólica mediante la cual la grasa puede usarse como una fuente de energía y explique por qué el metabolismo de los ácidos grasos puede dar más ATP que el de la glucosa.
19. Explique cómo se obtiene energía a partir del metabolismo de aminoácidos. ¿Por qué una persona en inanición tiene una concentración alta de urea en la sangre?
20. Explique por qué el hígado es el único órgano capaz de secretar glucosa hacia la sangre. ¿Cuáles son las diferentes fuentes moleculares y vías metabólicas que el hígado usa para obtener glucosa?
21. ¿Por qué la producción de ácido láctico recibe el nombre de vía de "fermentación"?
22. Explique la función de la grasa parda. ¿Qué implica este mecanismo acerca del efecto de las concentraciones de ATP sobre el índice de respiración celular?
23. ¿Cuáles tres moléculas sirven como sustratos importantes para la gluconeogénesis? Describa las situaciones en las cuales cada una estaría involucrada en este proceso. ¿Por qué no pueden usarse ácidos grasos como un sustrato para la gluconeogénesis? (*Pista:* cuente los carbonos en la acetil CoA y en el ácido pirúvico.)

Pruebe su habilidad analítica

24. Una amiga, que desea perder peso, elimina toda la grasa de su dieta. ¿De qué modo esto la ayudaría a perder peso? ¿Podría ser posible que aumentara de peso con esta dieta? Comente las consecuencias de esa dieta para la salud.
25. Suponga que se crea un fármaco que promueve el paso de H^+ por canales hacia fuera del espacio intermembrana, hacia la matriz de las mitocondrias de células adiposas. ¿De qué modo podría este medicamento afectar la producción de ATP, la temperatura corporal y el peso corporal?
26. Durante muchos años, el número total de moléculas de ATP producidas por cada molécula de glucosa en la respiración aeróbica se dio como 38. Más tarde se estimó que estaba más cercano a 36 y ahora se cree que está más cercano a 30. ¿Qué factores deben considerarse al estimar el rendimiento de moléculas de ATP? ¿Por qué se considera que los números recientes son valores aproximados?
27. Las personas en inanición tienen brazos y piernas muy delgados. Dado que no están comiendo, no está ingresando glucosa desde el tubo digestivo; aun así, el cerebro debe estar obteniendo glucosa a partir de la sangre para mantenerlas vivas. Explique la relación entre estas observaciones y las vías metabólicas particulares comprendidas.
28. Suponga que come un sándwich de pollo. Describa el destino de la proteína del pollo y del almidón del pan desde el intestino hasta el hígado y los músculos. Usando esta información, evalúe la afirmación "somos lo que comemos".

Pruebe su habilidad cuantitativa

Responda las preguntas que siguen respecto a un ácido graso de 20 carbonos de largo (consulte la figura 5-14).

29. ¿Cuántas moléculas de acetil CoA pueden producirse durante la β-oxidación completa de este ácido graso?
30. ¿Cuánto ATP se desintegrará en la β-oxidación completa de este ácido graso?
31. ¿Cuánto ATP se producirá mediante fosforilación directa (en el ámbito de sustrato) cuando este ácido graso esté completamente metabolizado?
32. ¿Cuántos NADH y $FADH_2$ se producirán cuando este ácido graso se encuentre metabolizado por completo?
33. ¿Cuánto ATP se sintetizará mediante fosforilación oxidativa cuando este ácido graso se encuentre totalmente metabolizado para la producción de energía?

CAPÍTULO

6

Interacciones entre células y el ambiente extracelular

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Carbohidratos y lípidos 33**
- **Proteínas 41**
- **Membrana plasmática y estructuras relacionadas 51**

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

6.1 Ambiente extracelular 131
Líquidos corporales 131
Matriz extracelular 132
Categorías de transporte a través de la membrana plasmática 132

6.2 Difusión y ósmosis 133
Difusión a través de la membrana plasmática 135
Índice de difusión 136
Ósmosis 136
Regulación de la osmolalidad de la sangre 141

6.3 Transporte mediado por transportador 142
Difusión facilitada 143
Transporte activo 144
Transporte de volumen 148

6.4 Potencial de membrana 149
Potenciales de equilibrio 150
Potencial de membrana en reposo 152

6.5 Emisión de señales celulares 153
Segundos mensajeros 155
Proteínas G 155

Interacciones 157

Resumen 158

Actividades de revisión 160



Investigación clínica

Jessica, estudiante de fisiología, dice que bebe agua constantemente y que aun así siempre tiene sed. Durante un ejercicio en el laboratorio de fisiología que comprendió análisis de su orina, descubre que ésta contiene cantidades medibles de glucosa. Alarmada, acude con su médico, quien le realiza análisis de sangre y orina, y obtiene un electrocardiograma (ECG).

Algunos de los términos y conceptos nuevos que encontrará incluyen:

- Hiperglucemia, glucosuria e hiperpotasemia
- Osmolalidad y presión osmótica

6.1 AMBIENTE EXTRACELULAR

El ambiente extracelular que rodea a las células consta de un compartimiento líquido en el cual las moléculas están disueltas, y una matriz de polisacáridos y proteínas que dan forma a los tejidos. Las interacciones entre los ambientes intracelular y extracelular ocurren a través de la membrana plasmática.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. **Describir los compartimientos intracelular y extracelular del cuerpo.**
2. **Identificar los componentes del transporte pasivo y distinguir entre transporte pasivo y activo.**

El ambiente extracelular incluye todos los constituyentes del cuerpo ubicados fuera de las células. Las células del cuerpo deben recibir nutrición desde el ambiente extracelular y liberar sus productos de desecho hacia este último. Además, las diferentes células de un tejido, las células de distintos tejidos dentro de un órgano y las células de diferentes órganos, interactúan entre sí por medio de reguladores químicos secretados hacia el ambiente extracelular.

Líquidos corporales

El contenido de agua del cuerpo se divide en dos compartimientos. Alrededor de 67% del agua corporal total está contenido dentro de las células, en el **compartimiento intracelular**; el 33% restante se encuentra en el **compartimiento extracelular**. Alrededor de 20% de este líquido extracelular está contenido dentro de los vasos del sistema cardiovascular, donde constituye la porción líquida de la sangre o **plasma sanguíneo**.

La sangre transporta oxígeno desde los pulmones hacia las células del cuerpo, y dióxido de carbono desde las células del cuerpo hacia los pulmones. También transporta nutrientes derivados de los alimentos en el intestino hacia las células del cuerpo; otros nutrientes entre órganos (como glucosa desde el hígado hacia el cerebro, o ácido láctico desde los músculos hacia el hígado); desechos metabólicos desde las células del cuerpo hacia el hígado y los riñones para eliminación en la bilis y la orina, respectivamente, y moléculas reguladoras llamadas hormonas desde glándulas endocrinas hacia las células de sus órganos blanco.

El 80% restante del líquido extracelular está localizado fuera del sistema vascular, y constituye el **líquido tisular**, también llamado **líquido intersticial**. Ese líquido está contenido en la matriz extracelular parecida a gel, como se describe en la sección que sigue. La distribución de líquido corporal se ilustra en la figura 14-8, junto con una exposición sobre el sistema cardiovascular. Esto se debe a que el líquido intersticial se forma de manera continua a partir del plasma sanguíneo, y regresa de manera continua a este último por medio de mecanismos descritos en el capítulo 14 (figura 14-9). El oxígeno, los nutrientes y las moléculas reguladoras que viajan en la sangre primero deben pasar hacia el líquido intersticial antes de llegar a las células corporales; los productos de desecho y las secreciones hormonales provenientes de las células deben pasar primero hacia el líquido intersticial antes de alcanzar el plasma sanguíneo (figura 6-1).

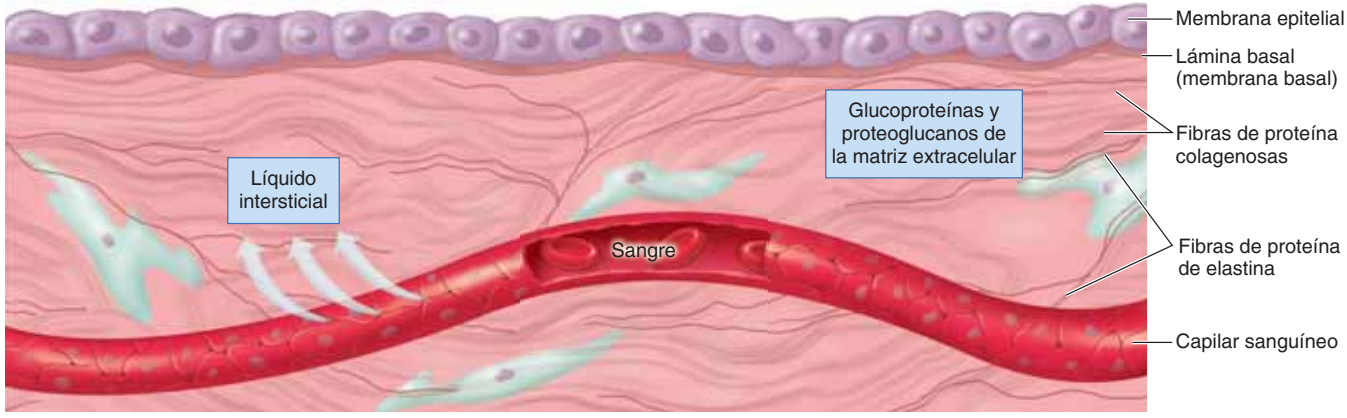


Figura 6-1 **El ambiente extracelular.** El ambiente extracelular contiene líquido tisular intersticial dentro de una matriz de glucoproteínas y proteoglucanos. El líquido intersticial se deriva del plasma sanguíneo que se filtra a través de los poros (que no se muestran) entre las células de las paredes de los capilares, y suministra nutrientes y moléculas reguladoras a las células de los tejidos. El ambiente extracelular está apoyado por fibras de proteína colágeno y elastina, que también forman la lámina basal por debajo de las membranas epiteliales. APR

Matriz extracelular

Las células que componen los órganos del cuerpo están embebidas dentro del material extracelular de tejidos conjuntivos (figura 6-1); este material recibe el nombre de **matriz extracelular** y consta de las fibras de proteína *colágeno* y *elastina* (figura 2-29), así como una *sustancia fundamental* parecida a gel. El líquido intersticial ya mencionado existe principalmente en el gel hidratado de la sustancia fundamental.

Aunque la sustancia fundamental al parecer carece de forma (es amorfa) cuando se ve al microscopio, en realidad es una organización compleja y muy funcional de moléculas enlazadas químicamente a las fibras de proteína extracelulares de colágeno y elastina, así como a los carbohidratos que cubren la superficie externa de la membrana plasmática de la célula (figura 3-2). El gel está compuesto de *glucoproteínas* (proteínas con muchas cadenas laterales de azúcares) y moléculas llamadas *proteoglucanos*. Estas moléculas (antes llamadas *mucopolisacáridos*) están compuestas principalmente de polisacáridos y tienen un contenido alto de moléculas de agua unidas.

Las fibras de colágeno y elastina se han comparado con las barras de hierro de refuerzo en el concreto: proporcionan fuerza estructural a los tejidos conjuntivos. Un tipo de colágeno (colágeno IV; hay alrededor de 15 tipos diferentes conocidos) contribuye a la *lámina basal* (o *membrana basal*) que está por debajo de las membranas epiteliales (figura 1-12). Al formar enlaces químicos entre los carbohidratos en la superficie externa de la membrana plasmática de las células epiteliales, y las glucoproteínas y proteoglucanos de la matriz en los tejidos conjuntivos, la lámina basal ayuda unir estrechamente el epitelio a sus tejidos conjuntivos subyacentes (figura 6-1).

APLICACIÓN CLÍNICA

Hay una importante familia de enzimas que pueden descomponer las proteínas de matriz extracelulares. Estas enzimas se conocen como **metaloproteinasas de matriz (MMP)** debido a su necesidad de un cofactor ion de zinc. Las MMP se requieren para la remodelación tisular (p. ej., durante el desarrollo embrionario o durante la cicatrización de las heridas), y para la migración de las células fagocíticas y otros leucocitos durante la batalla contra la infección. Las MMP son secretadas como enzimas inactivas y luego se activan extracelularmente; sin embargo, pueden contribuir a los procesos de enfermedad si se producen o se activan de manera inadecuada.

Por ejemplo, las MMP están involucradas en la capacidad de un tumor canceroso para metastatizar, o invadir sitios diferentes. Las MMP son peptidasas que desintegran proteínas de la matriz extracelular y proteínas de adhesión celular, lo que permite que las células tumorales migren a través de la membrana basal y hacia vasos sanguíneos y linfáticos. La destrucción de la proteína de cartílago en la artritis puede también involucrar la acción de estas enzimas y las MMP se han implicado en la patogenia de tales enfermedades neurales como esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y otras. Por tanto, los científicos intentan desarrollar fármacos que pueden tratar estas y otras enfermedades mediante el bloqueo selectivo de diferentes metaloproteinasas de matriz.

La superficie de la membrana plasmática de la célula contiene glucoproteínas que afectan las interacciones entre la célula y su ambiente extracelular. Las **integrinas** son una clase de glucoproteínas que se extienden desde el citoesqueleto dentro de una célula, a través de su membrana plasmática, y hacia la matriz extracelular. Al unirse a componentes dentro de la matriz, sirven como un tipo de "pegamento" (o molécula de adhesión) entre las células y la matriz extracelular. Más aún, al unir físicamente el compartimiento intracelular al extracelular, sirven para transmitir señales entre estos dos compartimientos (o integrar estos dos compartimientos; de ahí el origen del término *integrina*).

A través de estas interacciones las integrinas ayudan a impartir una polaridad a la célula, de modo que un lado se distingue desde los puntos de vista ultraestructural y funcional del otro (el lado apical del lado basal, por ejemplo). Afectan la adherencia celular en un tejido, y la capacidad de ciertas células para ser móviles, así como la capacidad de las células para proliferar en sus tejidos. Las proteínas de la matriz extracelular y los proteoglucanos también se unen a sustancias químicas reguladoras secretadas, en particular diversos factores de crecimiento, y ayudan a llevar estas a integrinas y proteínas receptoras en la superficie celular (las proteínas receptoras se comentan en la sección 6.5).

Categorías de transporte a través de la membrana plasmática

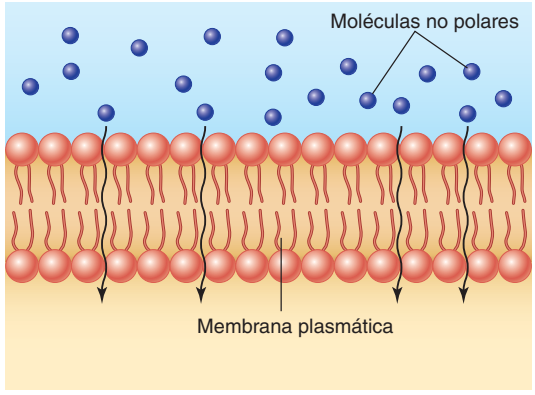
Puesto que el líquido extracelular es plasma sanguíneo o se deriva de este último, el término *membrana plasmática* se usa para describir la membrana alrededor de las células que separa el compartimiento intracelular del extracelular. Las moléculas que se mueven desde la sangre hacia el líquido intersticial o moléculas que se mueven dentro del líquido intersticial entre diferentes células, finalmente deben tener contacto con la membrana plasmática que rodea a las células. Algunas de estas moléculas pueden tener la capacidad de penetrar en la membrana, no así otras. De modo similar, algunas moléculas intracelulares pueden penetrar ("permear") la membrana plasmática y otras no lo consiguen, por lo que se dice que la membrana plasmática es **selectivamente permeable**.

La membrana plasmática por lo general no es permeable a proteínas, ácidos nucleicos y otras moléculas necesarias para la estructura y función de la célula; sin embargo, es permeable a muchas otras moléculas, lo que permite el tráfico bidireccional de nutrientes y desechos necesario para sostener el metabolismo. La membrana plasmática también muestra permeabilidad selectiva a ciertos iones; esto permite que las corrientes electroquímicas a través de la membrana se usen para la producción de impulsos en las células nerviosas y musculares.

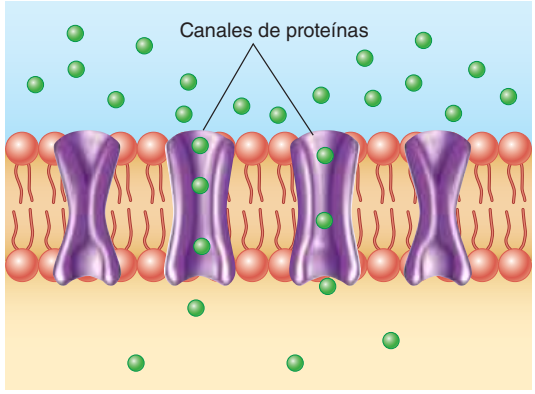
Los mecanismos comprendidos en el transporte de iones y moléculas a través de la membrana plasmática pueden clasificarse de diferentes maneras. Una manera es agrupar los diferentes procesos de transporte en aquellos que requieren *transportadores de proteínas* de membrana (sección 6.3) y los que no utilizan transportadores de membrana, como se lista a continuación.

1. **Transporte mediado por transportador**
   - **a.** *Difusión facilitada.*
   - **b.** *Transporte activo.*

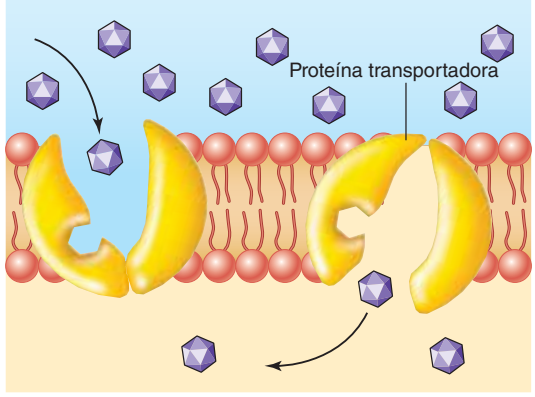
2. **Transporte no mediado por transportador**
   - **a.** *Difusión simple* (difusión que no está mediada por transportador) de moléculas liposolubles a través de las capas de fosfolípido de la membrana plasmática
   - **b.** Difusión simple de iones a través de la membrana de los canales de proteínas en la membrana plasmática
   - **c.** Difusión simple de moléculas de agua (ósmosis) a través de canales de acuaporina (de agua) en la membrana plasmática



(*a*)



(*b*)



(*c*)

Figura 6-2 **Tres tipos de transporte pasivo.** *a*) Las moléculas no polares pueden moverse por difusión simple a través de las capas de fosfolípido dobles de la membrana plasmática. *b*) Los iones inorgánicos y las moléculas de agua pueden moverse por difusión simple a través de canales de proteína en la membrana plasmática. *c*) Las moléculas orgánicas pequeñas, como la glucosa, pueden moverse por difusión facilitada a través de la membrana plasmática usando proteínas transportadoras. AP R

Los procesos de transporte de membrana también pueden clasificarse con base en sus requerimientos de energía. El **transporte pasivo** es el movimiento neto de moléculas y iones a través de la membrana desde una concentración más alta hacia una más baja (a favor de un gradiente de concentración); no requiere energía metabólica. El transporte pasivo incluye todos los procesos de difusión no mediados por transportador (la difusión simple de moléculas liposolubles, iones y agua), más la difusión facilitada mediada por transportador (figura 6-2). El **transporte activo** es el movimiento neto de moléculas y iones a través de una membrana desde la región de la concentración más baja hacia la de concentración más alta. Dado que el transporte activo ocurre contra el gradiente de concentración, requiere el gasto de energía metabólica (ATP) que proporciona energía a proteínas transportadoras específicas, que a menudo se llaman **bombas**.

PUNTOS DE CONTROL

1a. Describa la distribución de líquido en el cuerpo.
1b. Describa la composición de la matriz extracelular, y explique la importancia de las metaloproteinasas de matriz.
2. Liste las subcategorías de transporte pasivo y distinga entre transporte pasivo y transporte activo.

6.2 DIFUSIÓN Y ÓSMOSIS

La difusión neta de una molécula o ion a través de una membrana siempre ocurre en la dirección de su concentración más baja. Las moléculas no polares pueden penetrar en la barrera de fosfolípidos de la membrana plasmática y los iones inorgánicos pequeños pueden pasar a través de canales de proteína en la membrana plasmática. La difusión neta de agua a través de la membrana se conoce como ósmosis.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

3. Definir la difusión y describir los factores que influyen sobre el índice de difusión.
4. Definir la ósmosis, describir las condiciones que se requieren para que ocurra. Explicar cómo se relaciona la ósmosis con la osmolalidad y con la presión osmótica.
5. Explicar la naturaleza y la importancia de las soluciones hipotónicas, isotónicas e hipertónicas.
6. Explicar cómo se mantiene la homeostasis de la osmolalidad plasmática.

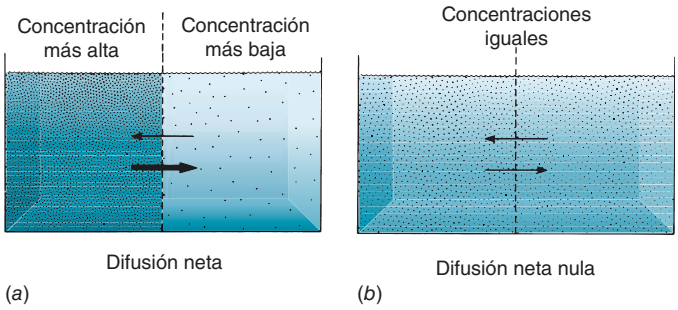


Figura 6-3 **Difusión de un soluto.** *a*) La difusión neta ocurre cuando hay una diferencia (o gradiente de concentración) entre dos regiones de una solución, siempre y cuando la membrana que separa estas regiones sea permeable a la sustancia que se está difundiendo. *b*) La difusión tiende a igualar las concentraciones de estas regiones y, así, a eliminar las diferencias de concentración. AP|R

Una *solución* consta de las moléculas de *solvente*, agua y *soluto* que están disueltas en el agua. Las moléculas de una solución (solvente y soluto) se encuentran en un estado constante de movimiento al azar como resultado de su energía térmica (calor). Si hay una *diferencia de concentración* (o *gradiente de concentración*) entre dos regiones de una solución, este movimiento al azar tiende a eliminar la diferencia de concentración a medida que las moléculas se separan de manera más difusa (figura 6-3); por ende, este movimiento molecular al azar se conoce como **difusión**. En términos de la segunda ley de la termodinámica, la diferencia de concentración representa un estado inestable de organización alta (entropía baja) que cambia para producir una solución uniformemente distribuida con desorganización máxima (entropía alta).

Como resultado del movimiento molecular al azar, las moléculas en la parte de la solución que tiene una concentración más alta entrarán al área de concentración más baja. Las moléculas también se mueven en la dirección opuesta, pero no con tanta frecuencia. Como resultado, habrá un *movimiento neto* desde la región de concentración más alta hacia la de concentración más baja hasta que la diferencia de concentración ya no exista. Este movimiento neto se llama **difusión neta**. La difusión neta es un proceso físico que ocurre siempre que existe una diferencia de concentración a través de una membrana y la membrana es permeable a la sustancia que se está difundiendo.

El *tiempo de difusión medio* aumenta con mucha rapidez con el cuadrado de la distancia que deben viajar las moléculas o iones que se están difundiendo. De acuerdo con los cálculos, esto produce un tiempo de difusión medio de: a) 10^{-7} s para cruzar una membrana plasmática (10 nm); b) 1.6×10^{-6} s y cruzar una sinapsis (40 nm), y c) 1 a 2×10^{-3} s para cruzar dos células epiteliales escamosas que separan el aire de la sangre en los pulmones (1 a 2 µm). Note que la difusión ocurre rápidamente a través de esas distancias pequeñas. Empero, con distancias mucho más allá de alrededor de 100 µm, el tiempo de

APLICACIÓN CLÍNICA

En los riñones, la sangre se filtra a través de poros en las paredes de los capilares para producir un filtrado que se convertirá en orina. Los desechos y otras moléculas disueltas pueden pasar a través de los poros, pero las células y las proteínas sanguíneas se retienen. A continuación, las moléculas necesarias por el cuerpo se resorben desde el filtrado de regreso hacia la sangre mediante procesos de transporte. Los desechos por lo general permanecen en el filtrado y, así, se excretan en la orina. Cuando los riñones no desempeñan esta función, los desechos deben eliminarse de la sangre de manera artificial por medio de **diálisis** (figura 6-4). En este proceso, las moléculas de desecho se eliminan de la sangre al hacer que se difundan a través de una membrana porosa artificial. Los desechos pasan hacia una solución (llamada *dializado*) alrededor de la membrana de diálisis. Con todo, las moléculas necesarias para el cuerpo se mantienen en la sangre al incluirlas en el dializado; esto evita su difusión neta al suprimir sus gradientes de concentración.

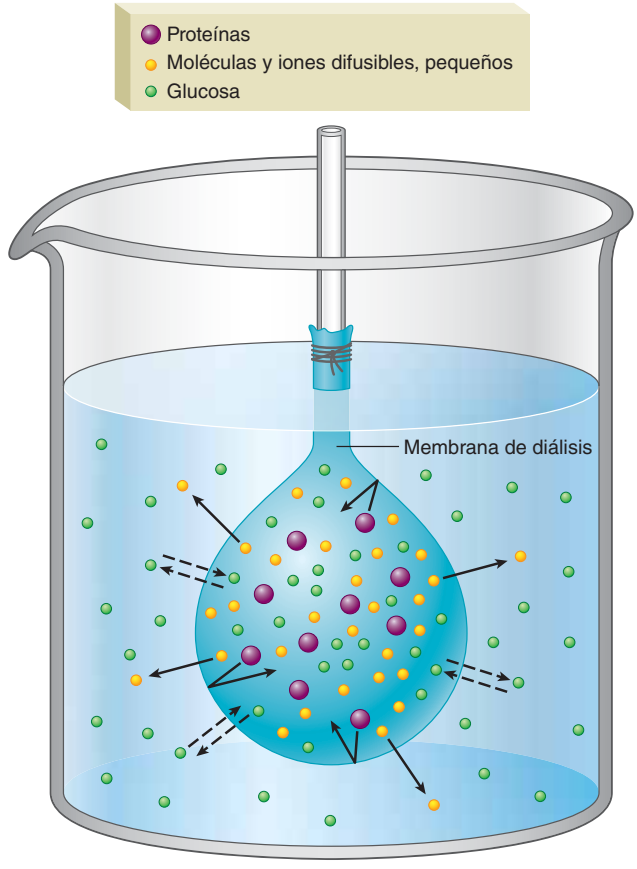


Figura 6-4 **Difusión a través de una membrana de diálisis.** Una membrana de diálisis es una membrana artificialmente semipermeable con poros pequeños de un cierto tamaño. Las proteínas dentro de la bolsa de diálisis son demasiado grandes como para pasar a través de los poros (flechas en forma de V), pero las moléculas y iones pequeños, difusibles, pueden pasar a través de los poros y difundirse (flechas rectas continuas) desde una concentración más alta hacia una concentración más baja fuera de la bolsa y hacia el líquido circundante. La glucosa también puede pasar a través de los poros, mas dado que está presente a la misma concentración fuera de la bolsa, no hay difusión neta (flechas discontinuas dobles). AP|R

difusión media se hace demasiado prolongado para el intercambio eficaz de moléculas y iones mediante difusión; eso explica por qué las células en casi todos los órganos del cuerpo están a una distancia de 100 µm o menos de un capilar sanguíneo y por qué las neuronas tienen mecanismos de transporte especiales para mover moléculas a lo largo de axones (que pueden medir hasta un metro de longitud).

Difusión a través de la membrana plasmática

Dado que la membrana plasmática (celular) consta principalmente de una doble capa de fosfolípidos, las moléculas que son no polares y, así, liposolubles, pueden pasar con facilidad de un lado de la membrana al otro. En otras palabras, la membrana plasmática no presenta una barrera para la difusión de moléculas no polares como el gas oxígeno (O_2) u hormonas esteroides. Las moléculas pequeñas que tienen enlaces covalentes polares, pero que no tienen carga, como el CO_2 (así como el etanol y la urea), también son capaces de penetrar en la bicapa de fosfolípidos. Así, la difusión neta de estas moléculas puede ocurrir con facilidad entre los compartimientos intracelular y extracelular cuando hay gradientes de concentración.

La concentración de oxígeno, por ejemplo, es relativamente alta en el líquido extracelular porque la sangre transporta el oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos corporales. Puesto que el oxígeno se combina con hidrógeno para formar agua en la respiración celular aeróbica, la concentración de oxígeno dentro de las células es más baja que en el líquido extracelular. El gradiente de concentración para el dióxido de carbono va en la dirección opuesta porque las células producen CO_2. Así, el *intercambio de gases* ocurre mediante difusión entre las células y su ambiente extracelular (figura 6-5). El intercambio gaseoso mediante difusión también sucede en los pulmones (capítulo 16), donde el gradiente de concentración para el oxígeno produce difusión neta desde el aire hacia la sangre y el gradiente de concentración para dióxido de carbono produce difusión neta desde la sangre hacia el aire. En todos los casos, la dirección de la difusión neta va desde la concentración más alta hacia la más baja.

Aunque el agua no es liposoluble, las moléculas de agua pueden difundirse a través de la membrana plasmática hasta un grado limitado debido a su pequeño tamaño y carencia de carga neta. Aun así, en casi todas las membranas el paso de agua se auxilia mucho por canales de agua específicos (llamados *acuaporinas*) que se insertan en la membrana en respuesta a la regulación fisiológica. Tal es el caso en los riñones, donde las acuaporinas ayudan a la retención de agua al promover la difusión neta de agua hacia afuera de túbulos microscópicos hacia la sangre (capítulo 17). La difusión neta de moléculas de agua (el solvente) a través de la membrana se conoce como *ósmosis*. Dado que la ósmosis es la difusión simple de solvente en lugar de soluto, se usa una terminología singular (que se comentará en breve) para describirla.

Las moléculas polares de mayor tamaño, como la glucosa, no pueden pasar a través de la doble capa de moléculas de fosfolípidos, de modo que requieren *proteínas transportadoras* especiales en la membrana para su transporte. Dichas proteínas se comentarán por separado en la sección 6.3. La porción fosfolípido de la membrana es similarmente impermeable a iones inorgánicos cargados, como Na^+ y K^+. De cualquier modo, pequeños **canales de iones** a través de la membrana permiten el paso de estos iones. Los canales de iones son proporcionados por algunas de las proteínas que abarcan el grosor de la membrana (figura 6-6).

Algunos canales de iones siempre están abiertos, de modo que la difusión del ion a través de la membrana plasmática es un proceso continuo. Muchos canales de iones tienen **com-**

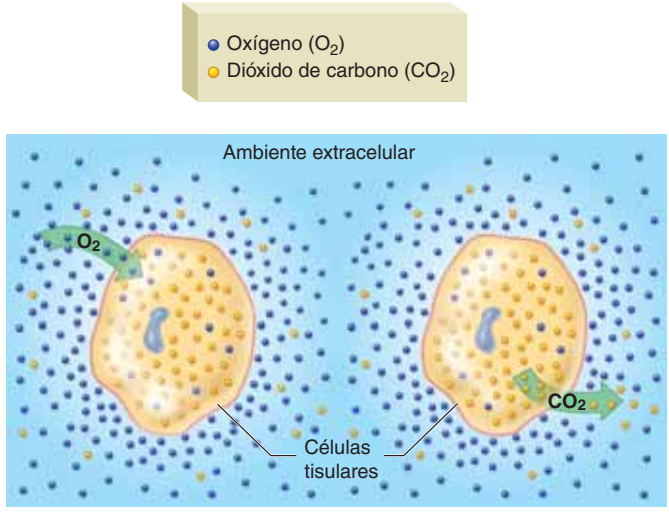


Figura 6-5 **El intercambio de gases ocurre por difusión.** Las esferas en color, que representan moléculas de oxígeno y de dióxido de carbono, indican las concentraciones relativas dentro de la célula y en el ambiente extracelular. Así, el intercambio de gases entre los compartimientos intracelular y extracelular ocurre mediante difusión. AP|R

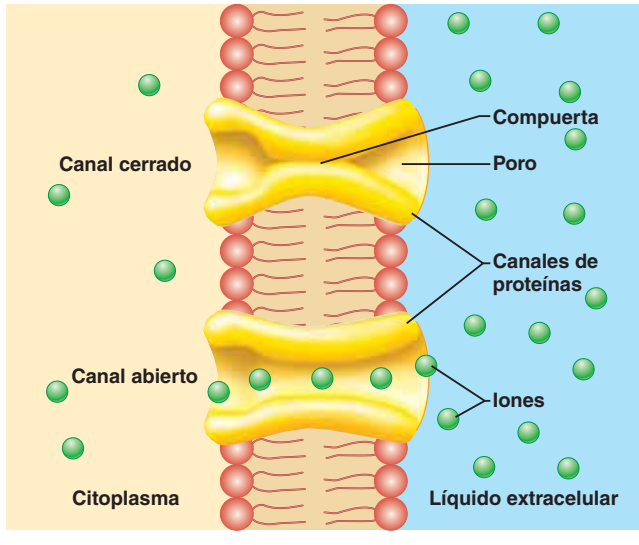


Figura 6-6 **Los iones pasan a través de canales de membrana.** Dichos canales están compuestos de proteínas integrales que abarcan todo el espesor de la membrana. Aunque algunos canales siempre están abiertos, muchos otros tienen estructuras conocidas como "compuertas" que pueden abrir el canal o cerrarlo. Esta figura describe un canal de iones generalizado; no obstante, casi todos son relativamente selectivos: sólo permitirán el paso de iones particulares. AP|R

puerta —presentan estructuras ("compuertas") que pueden abrirlos o cerrarlos (figura 6-6)—. De esta manera, estímulos fisiológicos particulares (como la unión del canal a un regulador químico específico) pueden abrir un canal que de otro modo estaría cerrado. En la producción de impulsos nerviosos y musculares, canales específicos para Na^+ y otros para K^+ se abren y se cierran en respuesta a cambios del voltaje de la membrana (sección 7.2).

APLICACIÓN CLÍNICA

La **fibrosis quística** ocurre en alrededor de 1 de cada 2 500 nacidos en la población caucásica. Como resultado de un defecto genético, sucede un movimiento anormal de NaCl y agua a través de membranas epiteliales húmedas. En los sitios donde esas membranas revisten los conductillos pancreáticos y las vías respiratorias de pequeño calibre, producen un moco denso y viscoso que no puede eliminarse de manera apropiada, lo cual puede llevar a trastornos pancreáticos y pulmonares. El defecto genético comprende una glucoproteína particular que forma canales de cloruro (Cl^-) en la membrana apical de las células epiteliales. Esta proteína, conocida como *CFTR* (que significa regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística [*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*]), se forma de la manera habitual en el retículo endoplasmático. Sin embargo, no se mueve hacia el complejo de Golgi para procesamiento y, por ende, no se procesa ni se inserta de manera correcta hacia vesículas que la introducirían hacia la membrana plasmática (capítulo 3). Se ha identificado y clonado la mutación de gen más prevalente que afecta la función del CFTR, de hecho, han comenzado a desarrollarse terapias basadas en esta información —como una que aumenta el tiempo que los canales CFTR permanecen abiertos.

Índice de difusión

El índice de difusión a través de la membrana, medido por el número de moléculas en difusión que pasan a través de una membrana por unidad de tiempo, depende de:

1. la magnitud de la diferencia de concentración a través de la membrana (lo "empinado" del gradiente de concentración),
2. la permeabilidad de la membrana a las sustancias que se están difundiendo,
3. la temperatura de la solución,
4. el área de superficie de la membrana a través de la cual las sustancias se están difundiendo.

La magnitud de la diferencia de concentración a través de una membrana sirve como la fuerza impulsora para la difusión. Al margen de su diferencia de concentración, una sustancia no se difundirá a través de una membrana si esta última no es permeable a esa sustancia. Con una diferencia de concentración dada, la rapidez a la cual una sustancia se difunde a través de una membrana dependerá de cuán impermeable es la membrana a esa sustancia. Por ejemplo, en una neurona en reposo, la membrana plasmática es alrededor de 20 veces más permeable al potasio (K^+) que al sodio (Na^+); en consecuencia, el K^+ se difunde con mucho mayor rapidez que el Na^+. Con todo, los cambios de la estructura de proteína de los canales de membrana pueden cambiar la permeabilidad de la membrana. Esto ocurre durante la producción de un impulso nervioso (sección 7.2), cuando una estimulación específica abre temporalmente canales de Na^+ y permite un índice de difusión más rápido para el Na^+ que para el K^+.

En áreas del cuerpo que están especializadas para difusión rápida, el área de superficie de las membranas plasmáticas puede aumentar por numerosos pliegues. Así, por ejemplo, el paso rápido de los productos de la digestión a través de las membranas epiteliales en el intestino delgado está ayudado por pequeñas proyecciones digitiformes llamadas *microvellosidades* (sección 3.1). Se encuentran microvellosidades similares en el epitelio de los túbulos renales, que deben resorber diversas moléculas que se filtran hacia afuera de la sangre.

Ósmosis

La **ósmosis** es la difusión neta de agua (el solvente) a través de la membrana. Para que ocurra ósmosis, la membrana debe ser *selectivamente permeable*; es decir, debe ser más permeable a moléculas de agua que a por lo menos una especie de soluto. Así, hay dos requerimientos para la ósmosis: 1) debe haber una diferencia en la concentración de un soluto en los dos lados de una membrana selectivamente permeable, y 2) la membrana debe ser relativamente impermeable al soluto. Los solutos que no pueden pasar de manera libre a través de la membrana pueden promover el movimiento osmótico de agua y se dice que son **osmóticamente activos**.

Al igual que la difusión de las moléculas de soluto, la difusión de agua ocurre cuando el agua está más concentrada en un lado de la membrana que en el otro lado; es decir, cuando una solución está más diluida que la otra (figura 6-7). La solución más diluida tiene concentración más alta de moléculas de agua y más baja de soluto. Aunque la terminología relacionada con la ósmosis puede ser difícil (porque se está describiendo agua en lugar de soluto), los principios de la ósmosis son los mismos que los que rigen la difusión de moléculas de soluto a través de una membrana. Recuerde que durante la ósmosis ocurre un movimiento neto de moléculas de agua desde el lado de concentración más alta de agua hacia el lado de concentración más baja de agua.

Imagine que se forma una membrana semipermeable dentro de un saco esférico que contiene una solución de 360 g (gramos) de glucosa/L (litro), y que este saco se inserta en un vaso de precipitación que contiene una solución de 180 g de glucosa/L (figura 6-8). Inicialmente una solución contiene 180 g de glucosa/L, y la otra, 360 g de glucosa/L. Si la membrana es permeable a la glucosa, esta última se difundirá desde la solución con 360 g/L hacia la solución con 180 g/L hasta que ambas soluciones contengan 270 g de glucosa/L. Si la membrana no es permeable a la glucosa pero lo es al agua, se alcanzará el mismo resultado (soluciones de 270 g/L en ambos lados de la membrana) mediante la difusión de agua. A medida que el agua se difunde desde la solución con 180 g/L hacia la solución con 360 g/L (desde la concentración de agua más alta hacia la más baja), la primera solución se hace más concentrada mientras

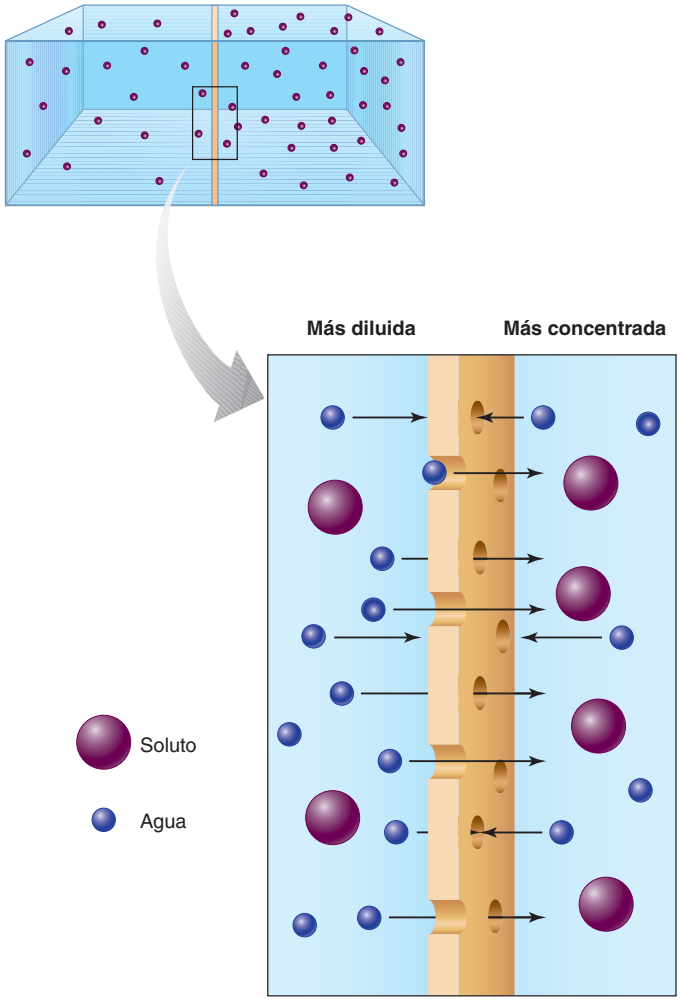


Figura 6-7 **Un modelo de ósmosis.** El diagrama ilustra el movimiento neto de agua desde la solución con menor concentración de soluto (concentración más alta de agua) hacia la solución con mayor concentración de soluto (concentración más baja de agua). AP R

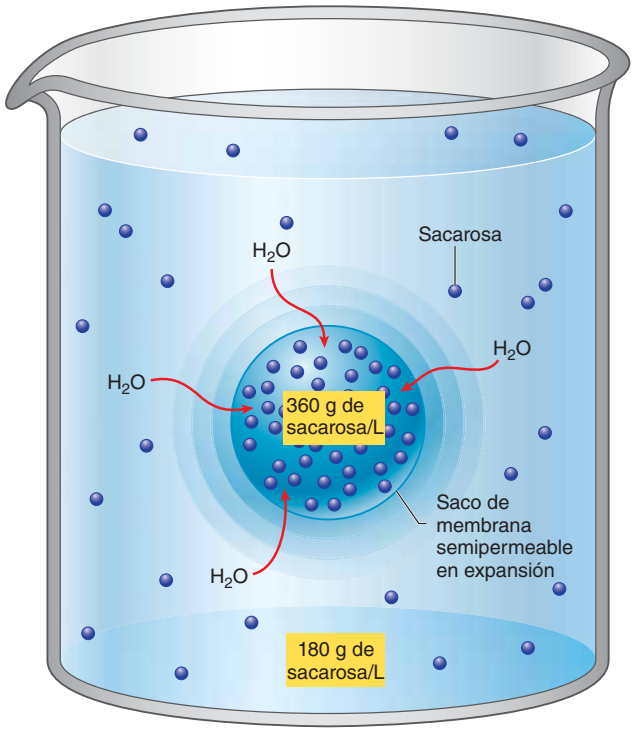


Figura 6-8 **Los efectos de la ósmosis.** Un saco membranoso compuesto de una membrana semipermeable que es permeable al agua pero no al soluto (sacarosa) está sumergido en un vaso de precipitación. La solución en el saco contiene dos veces la concentración de soluto que la solución que la rodea en el vaso de precipitación. Dado que la sacarosa no puede difundirse a través de la membrana, el agua se mueve por ósmosis hacia el saco. Si la bolsa puede expandirse sin resistencia, seguirá captando agua hasta que ambas soluciones tengan la misma concentración (270 g de sacarosa/L). AP R

que la segunda se hace más diluida. Todo ello se acompaña de cambios de volumen (suponiendo que el saco pueda expandirse libremente) (figura 6-8). El movimiento neto de ósmosis de agua cesa cuando las concentraciones se hacen iguales en ambos lados de la membrana.

Las membranas plasmáticas son permeables al agua y, así, se comportan de manera similar. Proteínas específicas presentes en las membranas plasmáticas sirven como canales de agua, conocidos como **acuaporinas**, que permiten la ósmosis. En algunas células, la membrana plasmática siempre tiene canales de acuaporina; en otras, dichos canales se insertan en la membrana plasmática en respuesta a moléculas reguladoras. Esa regulación es de especial importancia en el funcionamiento de los riñones (sección 17.3), que son los principales órganos que regulan el balance corporal total de agua. Otros órganos notables por canales de acuaporina en la membrana plasmática de células particulares incluyen los pulmones, los ojos, las glándulas salivales y el cerebro.

Presión osmótica

La ósmosis podría prevenirse mediante una fuerza opuesta. Imagine dos vasos de precipitación de agua pura, cada uno con un saco de membrana semipermeable; un saco contiene una solución con 180 g de glucosa/L y el otro una solución con 360 g de glucosa/L. Cada saco está rodeado por una caja rígida (figura 6-9*a*). A medida que entra agua en cada saco mediante ósmosis, el saco se expande hasta que ejerce presión contra la caja circundante. Conforme cada saco ejerce presión de manera estrecha contra la caja, esta última ejerce una presión contra el saco que puede evitar la ósmosis adicional de agua hacia el saco (figura 6-9*b*). La presión necesaria para simplemente suspender la ósmosis es la **presión osmótica** de la solución. Las células vegetales tienen cajas muy rígidas, paredes celulares compuestas de celulosa, alrededor de ellas; las células animales (incluso las del ser humano) carecen de paredes celulares y, así, estallarían si se colocaran en agua pura.

Dado que la presión osmótica es una medida de la fuerza requerida para suspender la ósmosis, indica la fuerza con la cual una solución "atrae" agua mediante ósmosis. Así, mientras mayor es la concentración de soluto de una solución, mayor es su presión osmótica. El agua pura tiene una presión osmótica

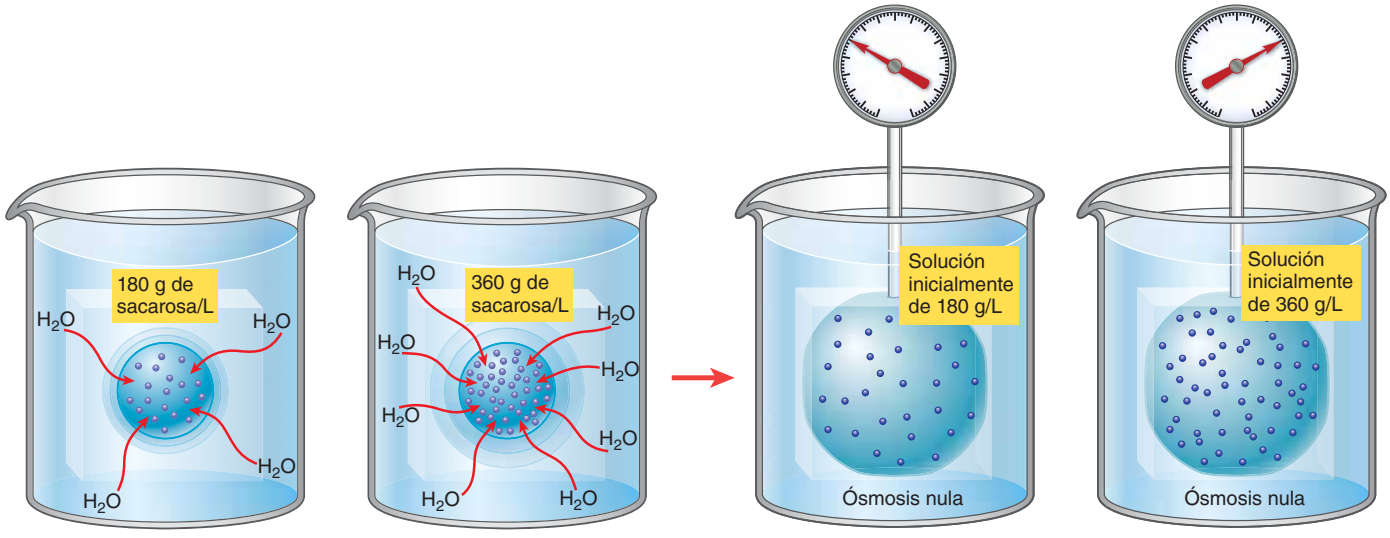


Figura 6-9 **Presión osmótica.** Sacos compuestos de una membrana semipermeable, permeable al agua pero no al soluto (sacarosa), están suspendidos en vasos de precipitación que contienen agua pura. Cada saco está rodeado por una caja rígida. *a*) El agua entra a cada saco por ósmosis, pero la solución de 360 g de sacarosa/L atrae agua con mayor rapidez que la solución de 180 g de sacarosa/L. *b*) Cada saco se expande hasta que ejerce presión contra su caja circundante con suficiente fuerza para suspender la ósmosis adicional. La fuerza requerida para suspender la ósmosis, la presión osmótica, es dos veces más grande para la solución de 360 g de sacarosa/L que para la solución de 180 g/L. APR

APLICACIÓN CLÍNICA

El agua regresa desde el líquido tisular hacia los capilares sanguíneos porque la concentración de la proteína del plasma sanguíneo es más alta que la concentración de la proteína del líquido tisular. Las proteínas plasmáticas, en contraste con otros solutos plasmáticos, no pueden pasar libremente desde los capilares hacia el líquido tisular; por ende, las proteínas plasmáticas son *osmóticamente activas*. Si una persona tiene una concentración anormalmente baja de proteínas plasmáticas, habrá acumulación excesiva de líquido en los tejidos, un estado llamado **edema**. Esto puede ocurrir, por ejemplo, cuando un hígado dañado (como cuando la persona sufre de *cirrosis*) es incapaz de producir cantidades suficientes de albúmina, la principal proteína en el plasma sanguíneo.

PISTAS de investigación clínica

La orina por lo normal no contiene glucosa, pero Jessica tiene glucosuria (glucosa en la orina).

- ¿Qué influencia tendría la presencia de un soluto extra, glucosa, sobre la presión osmótica de la orina?
- ¿Cómo podría esto hacer que se excrete más agua en la orina, lo que lleva a micción frecuente?

de cero y una solución con 360 g de glucosa/L tiene dos veces la presión osmótica de una solución con 180 g de glucosa/L (figura 6-9*b*).

Molaridad y molalidad

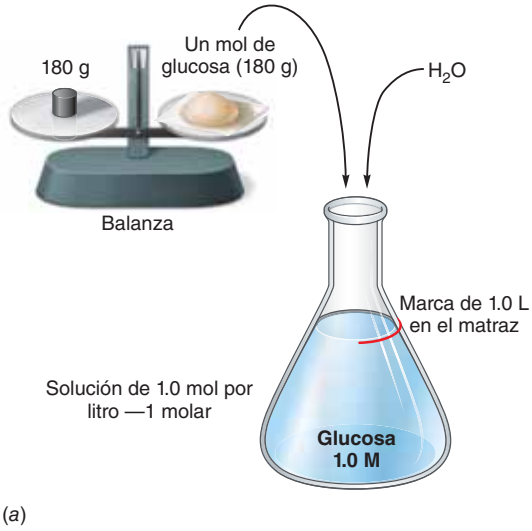
La glucosa es un monosacárido con un peso molecular de 180 (la suma de sus pesos atómicos). La sacarosa es un disacárido de glucosa y fructosa, cada una con peso molecular de 180. Cuando la glucosa y la fructosa se unen mediante síntesis por deshidratación para formar sacarosa, se divide una molécula de agua (peso molecular = 18); por ende, la sacarosa tiene un peso molecular de 342 (180 + 180 − 18). Dado que los pesos moleculares de la sacarosa y la glucosa están en una proporción de 342/180, se deduce que 342 g de sacarosa deben contener el mismo número de moléculas que 180 g de glucosa.

Note que una cantidad de cualquier compuesto igual a su peso molecular en gramos debe contener el mismo número de moléculas que una cantidad de cualquier otro compuesto igual a su peso molecular en gramos. Esta unidad de peso, un *mol* (*molécula gramo*), siempre contiene 6.02×10^{23} moléculas (**número de Avogadro**). Un mol de soluto disuelto en agua para hacer 1 L de solución se describe como una **solución uno molar** (que se abrevia 1.0 *M*). Aunque esta unidad de medida por lo general se usa en química, no es por completo deseable en exposiciones sobre ósmosis, porque no se especifica la proporción exacta entre soluto y agua. Por ejemplo, se necesita más agua para hacer una solución de NaCl 1.0 *M* (donde un mol de NaCl pesa 58.5 g) que la necesaria para hacer una solución de glucosa 1.0 *M*, puesto que 180 g de glucosa ocupan más volumen que 58.5 g de sal.

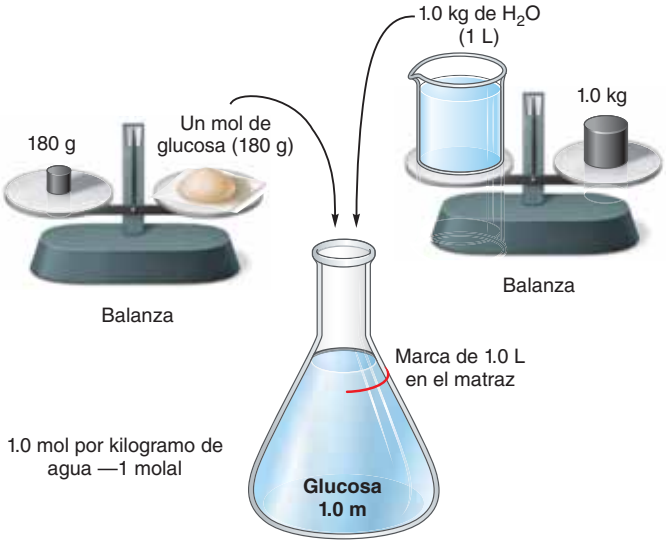
Dado que la proporción entre soluto y agua tiene importancia crucial en la ósmosis, una medición más deseable de la concentración es la **molalidad**. En una solución 1 molal (que se abrevia 1.0 *m*), un mol de soluto (por ejemplo, 180 g de glucosa) está disuelto en 1 kg de agua (que es igual a 1 L a 4°C); por ende, una solución de NaCl 1.0 *m* y una solución de glucosa 1.0 *m* contienen un mol de soluto disuelto en exactamente la misma cantidad de agua (figura 6-10).

Osmolalidad

Si 180 g de glucosa y 180 g de fructosa estuvieran disueltos en el mismo kilogramo de agua, la presión osmótica de la solución



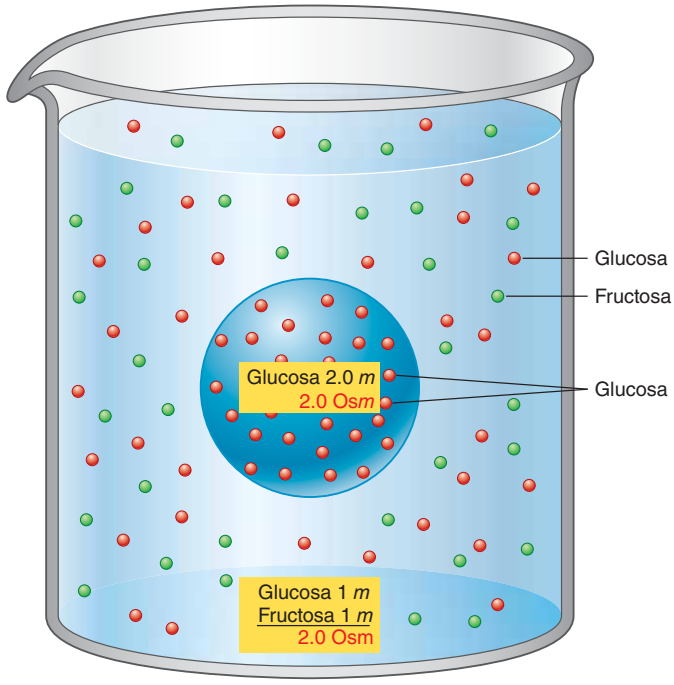
(*a*)



(*b*)

Figura 6-10 **Soluciones molares y molales.** Los diagramas ilustran la diferencia entre *a*) una solución de glucosa 1 molar (1.0 *M*) y *b*) una solución de glucosa 1 molal (1.0 *m*).

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.



Isotónica: ósmosis nula

Figura 6-11 **La osmolalidad de una solución.** La osmolalidad (Osm) es igual a la suma de las molalidades de cada soluto en la solución. Si una membrana selectivamente permeable separa dos soluciones con osmolalidades iguales, no ocurrirá ósmosis. AP R

sería la misma que la de una solución de 360 g de glucosa/L. La presión osmótica depende de la proporción entre soluto y solvente, *no* de la naturaleza química de las moléculas de soluto. La expresión para la molalidad total de una solución es la **osmolalidad (Osm)**. De este modo, la solución de glucosa 1.0 *m* más fructosa 1.0 *m* tiene una molalidad total, u *osmolalidad,* de 2.0 osmol/L (que se abrevia 2.0 Osm). Esta osmolalidad es la misma que la de la solución de 360 g de glucosa/L, que tiene una concentración de 2.0 *m* y 2.0 Osm (figura 6-11).

A diferencia de la glucosa, fructosa y sacarosa, los electrólitos como el NaCl se ionizan cuando se disuelven en agua. Una molécula de NaCl disuelta en agua da dos iones (Na^+ y Cl^-); 1 mol de NaCl se ioniza para formar 1 mol de Na^+ y 1 mol de Cl^-. Así, una solución NaCl 1.0 *m* tiene una concentración total de 2.0 Osm. El efecto de esta ionización sobre la ósmosis se ilustra en la figura 6-12.

Medición de la osmolalidad

El plasma y otros líquidos biológicos contienen muchas moléculas orgánicas y electrólitos. La osmolalidad de esas soluciones complejas sólo puede estimarse mediante cálculos. Por fortuna hay un método relativamente sencillo para medir la osmolalidad, el cual se basa en el hecho de que el punto de congelación de una solución, como su presión osmótica, está afectado por la concentración total de la solución y no por la naturaleza química del soluto.

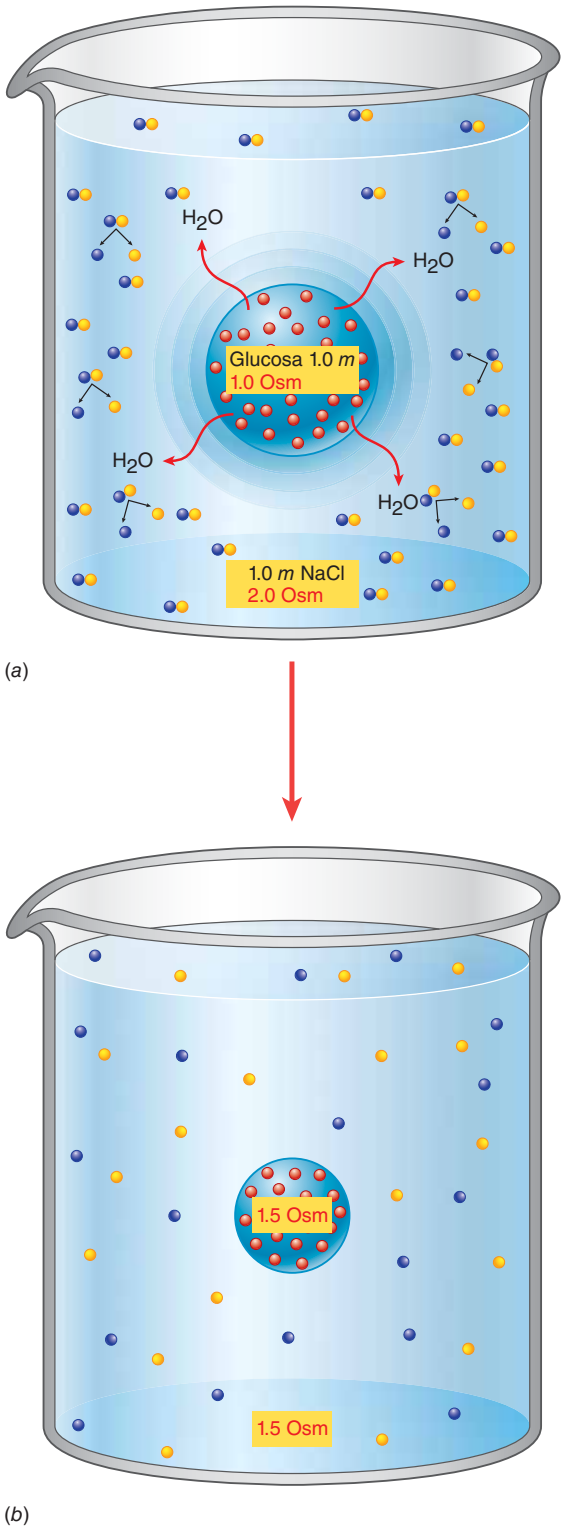


Figura 6-12 **El efecto de la ionización sobre la presión osmótica.** *a*) Si una membrana selectivamente permeable (permeable al agua pero no a la glucosa, el Na^+ ni el Cl^-) separa una solución de glucosa 1.0 *m* de una solución de NaCl 1.0 *m*, el agua se moverá por ósmosis hacia la solución de NaCl. Esto se debe a que una solución de NaCl 1.0 *m* tiene una concentración total de soluto de 2.0 Osm, puesto que el NaCl puede ionizarse para dar Na^+ uno molal más Cl^- uno molal. *b*) Después de la ósmosis, la concentración total —u osmolalidad— de las dos soluciones es igual. AP R

Un mol de soluto por litro deprime el punto de congelación del agua –1.86 °C. En consecuencia, una solución de glucosa 1.0 *m* se congela a una temperatura de –1.86°C, y una solución de NaCl 1.0 *m* se congela a una temperatura de 2 × (–1.86) = –3.72 °C debido a la ionización. De este modo, la *depresión del punto de congelación* es una medida de la osmolalidad.

Dado que el plasma se congela a unos –0.56 °C, su osmolalidad es igual a 0.56 ÷ 1.86 = 0.3 Osm, lo que se indica de forma más común como 300 miliosmolal (o 300 mOsm).

Tonicidad

Una solución de glucosa 0.3 *m*, que es 0.3 Osm, o 300 miliosmolal (300 mOsm), tiene la misma osmolalidad y presión osmótica que el plasma. Sucede lo mismo para una solución de NaCl 0.15 *m*, que se ioniza para producir una concentración total de 300 mOsm. Ambas soluciones se usan en clínica para administración por vía intravenosa, etiquetadas como *dextrosa al 5%* (5 g de glucosa por 100 ml, que es 0.3 *m*) y *solución salina normal* (0.9 g de NaCl por 100 ml, que es 0.15 *m*).

Dado que la dextrosa al 5% y la solución salina normal tienen la misma osmolalidad que el plasma, se dice que son **isoosmóticas** respecto al plasma.

El término **tonicidad** se usa para describir el efecto de una solución sobre el movimiento osmótico de agua; por ejemplo, si una solución glucosada o salina isoosmótica está separada del plasma por una membrana que es permeable al agua, pero no a la glucosa o al NaCl, no ocurrirá ósmosis. En este caso, se dice que la solución es **isotónica** (del griego *isos*, "igual"; *tonos*, "tensión") respecto al plasma.

Los eritrocitos colocados en una solución isotónica no ganarán agua ni la perderán. Cabe hacer notar que una solución puede ser isoosmótica pero no isotónica; tal es el caso siempre que el soluto presente en la solución isoosmótica puede penetrar libremente la membrana; por ejemplo, una solución de urea 0.3 *m* es isoosmótica pero no isotónica porque la membrana celular es permeable a la urea. Cuando los eritrocitos se colocan en una solución de urea 0.3 *m*, la urea se difunde hacia las células hasta que su concentración en ambos lados de las membranas celulares se hace igual. Entre tanto, los solutos dentro de las células que no pueden salir —y que, por ende, son activos desde el punto de vista osmótico— causan ósmosis de agua hacia las células. Así, los eritrocitos colocados en una solución de urea 0.3 *m* finalmente estallarán.

Las soluciones que tienen una concentración total más baja de solutos que la del plasma, y que por consiguiente tienen una presión osmótica más baja, son **hipoosmóticas** respecto al plasma. Si el soluto tiene actividad osmótica, esas soluciones también son **hipotónicas** respecto al plasma. Los eritrocitos colocados en soluciones hipotónicas ganan agua y pueden estallar, proceso llamado *hemólisis*. Cuando los eritrocitos se colocan en una solución **hipertónica** (como agua de mar), que contiene solutos osmóticamente activos a una osmolalidad y presión osmótica más altas que las del plasma, disminuyen de tamaño debido a la ósmosis de agua hacia afuera de las células. Este proceso se llama *crenación* (del latín medieval *crena*, "muesca") porque la superficie de la célula adopta un aspecto festoneado (figura 6-13).

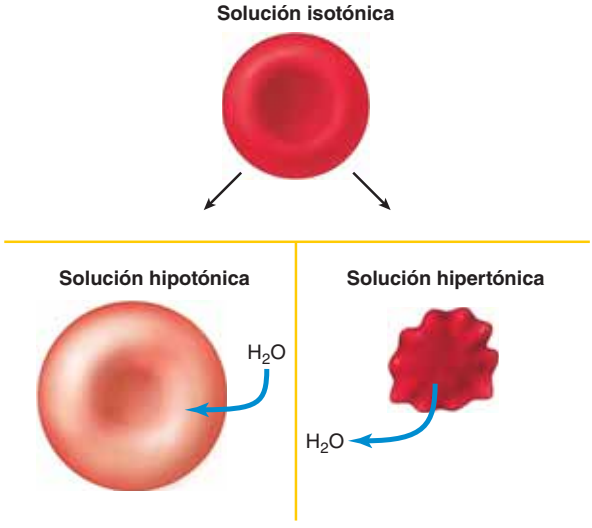


Figura 6-13 Eritrocitos en soluciones isotónica, hipotónica e hipertónica. En cada caso, la solución externa tiene una presión osmótica igual, más baja o más alta, respectivamente, que el líquido intracelular. Como resultado, el agua se mueve por ósmosis hacia los eritrocitos colocados en soluciones hipotónicas, lo que hace que se hinchen e incluso que estallen. De modo similar, el agua se mueve hacia afuera de eritrocitos colocados en una solución hipertónica, lo que hace que disminuyan de tamaño y se tornen crenados.

APLICACIÓN CLÍNICA

Los **líquidos intravenosos** deben ser isotónicos respecto a la sangre a fin de mantener la presión osmótica correcta y evitar que las células se expandan o disminuyan de tamaño por la ganancia o pérdida de agua. Los líquidos de uso frecuente para este propósito son la *solución salina normal* y la *dextrosa al 5%,* que, como se describió, tienen aproximadamente la misma osmolalidad que el plasma normal (alrededor de 300 mOsm). Otra solución isotónica de uso frecuente en hospitales es el *lactato de Ringer*; esta solución contiene glucosa y ácido láctico además de varias sales diferentes. En contraste con las soluciones isotónicas, las *soluciones hipertónicas de manitol* (un soluto osmóticamente activo) se administran por vía intravenosa para promover la ósmosis y, por eso, reducen la tumefacción en el **edema cerebral**, una causa importante de mortalidad en personas con traumatismo cerebral o apoplejía (enfermedad o accidente vascular cerebral).

Regulación de la osmolalidad de la sangre

Es necesario que se mantenga una osmolalidad relativamente constante del líquido extracelular. Esto se debe en su mayor parte a que las neuronas podrían quedar dañadas por tumefacción o disminución de volumen del cerebro dentro del cráneo, y porque los cambios de las concentraciones de iones alteran la actividad neural (capítulo 7). Varios mecanismos defienden la homeostasis de la osmolalidad plasmática; por lo general evitan que cambie más de 1 a 3%. Por ejemplo, la deshidratación debida a ejercicio extenuante puede aumentar la osmolalidad plasmática 10 mOsm o más; de igual modo, la ingestión de sal incrementa la osmolalidad plasmática, mientras que esta última disminuye al beber agua.

Cuando una persona queda deshidratada, la sangre se concentra y el volumen sanguíneo total se reduce. La osmolalidad y presión osmótica plasmáticas aumentadas estimulan los **osmorreceptores**, que son neuronas ubicadas principalmente en una parte del cerebro llamada hipotálamo (sección 8.3). Durante la deshidratación, el agua sale de las neuronas osmorreceptoras debido a la osmolalidad aumentada del líquido extracelular. Dicho fenómeno hace que los osmorreceptores disminuyan de volumen y esto los estimula mecánicamente para que aumenten su producción de impulsos nerviosos.

Como resultado de estimulación de osmorreceptor aumentada, la persona presenta sed y, si hay agua disponible, bebe. Junto con el aumento de la ingestión de agua, una persona deshidratada excreta un volumen más bajo de orina. Esto ocurre como resultado de la secuencia de eventos que sigue (figura 6-14):

1. La osmolalidad plasmática aumentada estimula los osmorreceptores en el hipotálamo del cerebro.
2. Los osmorreceptores en el hipotálamo a continuación estimulan un tracto de axones que termina en la parte posterior de la hipófisis, la cual libera **hormona antidiurética (ADH)**, también conocida como **vasopresina**, hacia la sangre.

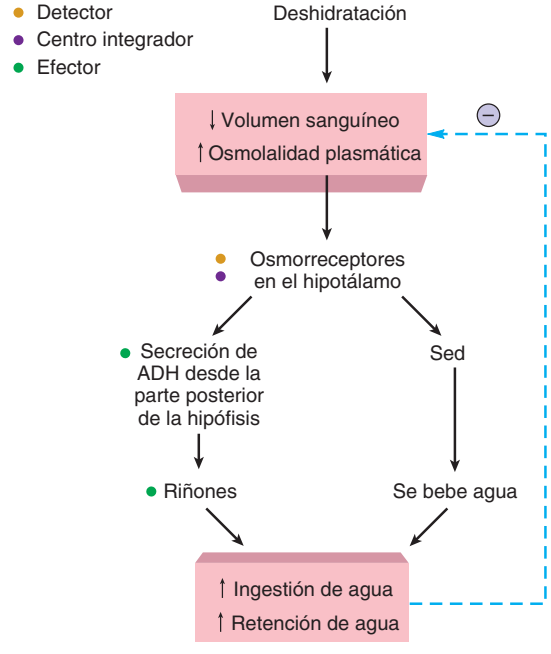


Figura 6-14 Homeostasis de la concentración plasmática. Un aumento de la osmolalidad plasmática (concentración y presión osmótica aumentadas) debido a deshidratación, estimula la sed y el aumento de la secreción de ADH. Estos efectos hacen que la persona beba más y orine menos. Como consecuencia, el volumen sanguíneo se encuentra aumentado, mientras que la osmolalidad plasmática está disminuida. Estos efectos ayudan a regresar el volumen sanguíneo al rango normal y completar el asa de retroalimentación negativa (indicada mediante un signo negativo).

3. La ADH actúa sobre los riñones para promover la retención de agua, de modo que se excreta un volumen más bajo de orina más concentrada.

Así, una persona que está deshidratada bebe más y orina menos. Esto representa un asa de retroalimentación negativa (figura 6-14), que actúa para mantener la homeostasis de la concentración (osmolalidad) del plasma y, en el proceso, ayuda a mantener un volumen sanguíneo apropiado.

Una persona con un volumen sanguíneo normal que ingiere comida salada también experimentará sed y se liberará más ADH a partir de la parte posterior de la hipófisis. Al beber más agua y excretar menos agua en la orina, la sal del alimento se diluirá para restituir la concentración sanguínea normal, pero a un volumen sanguíneo más alto. Ocurre lo opuesto en la privación de sal. En presencia de una osmolalidad plasmática más baja, no hay tanta estimulación de los osmorreceptores y la parte posterior de la hipófisis libera menos ADH. En consecuencia, se excreta más agua en la orina para restituir de nuevo el rango apropiado de concentración plasmática, pero a un volumen sanguíneo más bajo. El volumen sanguíneo y la presión arterial bajos como resultado de privación prolongada de sal pueden ser mortales (sección 14.7).

PISTAS de investigación clínica

Los análisis de laboratorio revelan que el plasma de Jessica tiene osmolalidad más alta que lo normal.

- ¿Cuál es la osmolalidad normal del plasma?
- ¿Cuál es la relación entre la glucosuria y la micción frecuente de Jessica, y su osmolalidad plasmática alta?
- ¿De qué modo se relaciona esto con su afirmación de que siempre tiene sed?

PUNTOS DE CONTROL

3. Explique qué significa difusión simple y liste los factores que influyen sobre el índice de difusión.
4. Defina los términos *ósmosis, osmolalidad* y *presión osmótica*. Señale las condiciones que se necesitan para que ocurra ósmosis.
5. Defina los términos *isotónico, hipotónico* e *hipertónico*. Explique por qué en los hospitales se usan dextrosa al 5% y solución salina normal como líquidos para administración por vía intravenosa.
6. Explique cómo el cuerpo detecta cambios de la osmolalidad del plasma. Describa los mecanismos reguladores mediante los cuales se mantiene un rango apropiado de osmolalidad plasmática.

6.3 TRANSPORTE MEDIADO POR TRANSPORTADOR

Las moléculas como la glucosa se transportan a través de membranas plasmáticas mediante proteínas transportadoras. El transporte mediado por transportador en el cual el movimiento neto es a favor de un gradiente de concentración y que, por ende, es pasivo, se llama difusión facilitada. El transporte mediado por transportador que ocurre contra un gradiente de concentración y que, por tanto, requiere energía metabólica, recibe el nombre de transporte activo.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

7. **Describir las características del transporte mediado por transportador, así como distinguir entre difusión simple, difusión facilitada y transporte activo.**
8. **Explicar la acción y la importancia de la bomba de Ca^{2+} y las bombas de Na^+/K^+.**

A fin de sostener el metabolismo, las células deben captar glucosa, aminoácidos y otras moléculas orgánicas desde el ambiente extracelular. De cualquier modo, las moléculas como éstas son demasiado grandes y polares como para pasar a través de la barrera de lípidos de la membrana plasmática mediante un proceso de difusión simple. El transporte de esas moléculas está mediado por **proteínas transportadoras** dentro de la membrana. Aunque la acción de las proteínas transportadoras no se puede observar de manera directa, el transporte mediado por transportador puede inferirse por las características que comparte con la actividad de enzimas. Las características comunes de las proteínas enzimas y transportadoras son 1) *especificidad*, 2) *competición* y 3) *saturación.*

Al igual que las proteínas enzima, las proteínas transportadoras sólo interactúan con moléculas específicas; por ejemplo, los transportadores de glucosa sólo pueden interactuar con glucosa y no con monosacáridos estrechamente relacionados. Como otro ejemplo de especificidad, transportadores particulares para aminoácidos transportan algunos tipos de aminoácidos, no así otros. Dos aminoácidos que son transportados por el mismo transportador compiten entre sí, de modo que el índice de transporte para cada uno es más bajo cuando están presentes juntos que lo que sería si cada uno estuviera presente solo (figura 6-15).

A medida que aumenta la concentración de una molécula transportada, su índice de transporte también aumentará, pero sólo hasta un **transporte máximo** ($\mathbf{T_m}$). Las concentraciones mayores que el transporte máximo no producen aumento adicional del índice de transporte, lo que indica que el transporte por transportador está saturado (figura 6-15).

Como un ejemplo de saturación, imagine una parada de autobús en la cual hay servicio una vez por hora por un autobús que tiene una capacidad máxima de 40 personas (su "transporte máximo"). Si hay 10 personas esperando en la parada del autobús, se transportarán 10 cada hora; si son 20 personas, viajarán 20 cada hora. Esta relación lineal se mantendrá hasta un máximo de 40 individuos; si hubiera 80 posibles pasajeros en la parada del autobús, el índice de transporte se mantendrá en 40 personas por hora.

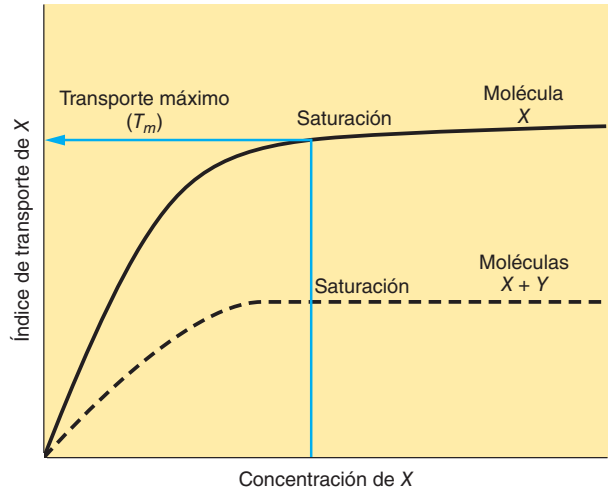


Figura 6-15 **Características del transporte mediado por transportador.** El transporte mediado por transportador despliega las características de saturación (ilustrada por el transporte máximo) y competición. Dado que las moléculas X y Y compiten por el mismo transportador, el índice de transporte de cada una es más bajo cuando ambas están presentes que cuando una u otra está presente sola. AP|R

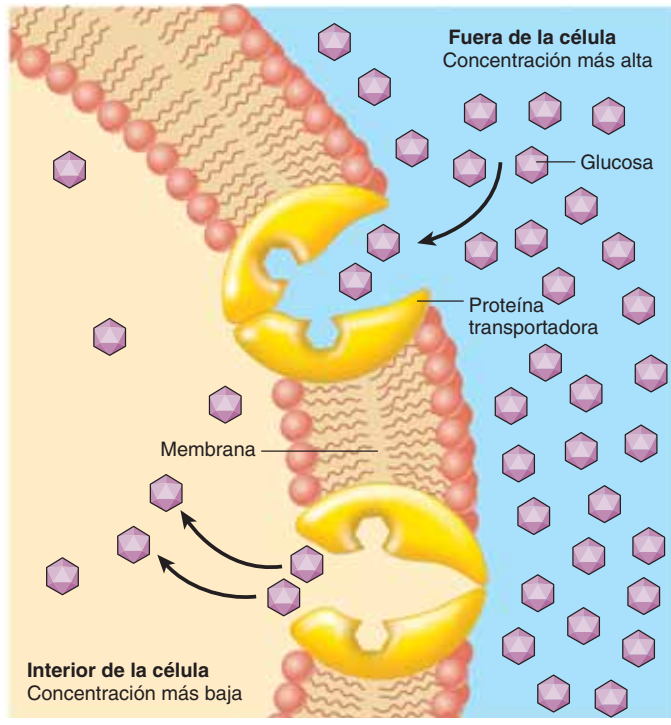


Figura 6-16 **Un modelo de la difusión facilitada de glucosa.** Un transportador —con características de especificidad y saturación— se requiere para este transporte, que ocurre desde la sangre hacia las células musculares, hepáticas y grasas. Esto es transporte pasivo porque el movimiento neto es hacia la región de concentraciones más bajas, y no se requiere ATP. AP|R

APLICACIÓN CLÍNICA

Los túbulos microscópicos de los riñones contienen diferentes proteínas transportadoras que transportan moléculas específicas desde un filtrado de sangre (destinado a convertirse en orina) dentro de esos túbulos, de regreso hacia la sangre. Este transporte se llama *resorción*; por ejemplo, la glucosa en circunstancias normales es resorbida por completo por proteínas transportadoras, de modo que la orina normalmente está libre de glucosa. No obstante, si la persona tiene *hiperglucemia* (concentración plasmática de glucosa anormalmente alta), puede excederse el transporte máximo de los transportadores de glucosa. La glucosa no transportada en el filtrado avanza a lo largo de los túbulos y es excretada en la orina, lo cual se denomina *glucosuria*. En la **diabetes mellitus** la glucosuria se produce por hiperglucemia causada por la secreción y/o acción inadecuada de la hormona insulina.

Difusión facilitada

El transporte de glucosa desde la sangre a través de las membranas plasmáticas ocurre mediante **difusión facilitada**. La difusión facilitada, al igual que la difusión simple, está activada por la energía térmica de las moléculas en difusión, y comprende transporte neto desde el lado con concentración más alta hacia el lado con concentración más baja. No se requiere ATP para la difusión facilitada o la difusión simple.

A diferencia de la difusión simple de moléculas no polares, agua y iones inorgánicos a través de una membrana, la difusión de glucosa a través de la membrana plasmática despliega las propiedades del transporte mediado por transportador: especificidad, competencia y saturación. Por ende, la difusión de glucosa a través de una membrana plasmática debe estar mediada por proteínas transportadoras. En el modelo conceptual que se muestra en la figura 6-16, la proteína transportadora tiene un sitio que se une de manera específica a la glucosa y esa unión causa un cambio conformacional en el transportador, de modo que se forma una vía a través de la membrana. Como resultado, se permite que la glucosa se difunda a favor de su gradiente de concentración hacia la célula.

Al igual que las isoenzimas descritas en el capítulo 4, proteínas transportadoras que desempeñan el mismo trabajo pueden existir en diversos tejidos en formas un poco diferentes. Los transportadores para la difusión facilitada de glucosa se designan con las letras **GLUT**, seguidas por un número para la isoforma. Por ejemplo, la isoforma *GLUT3* es el principal transportador de glucosa en las neuronas, pero *GLUT1* también está presente en el sistema nervioso central y en ciertas circunstancias está aumentado. Las células β pancreáticas, que secretan insulina, y los hepatocitos, producen *GLUT2*. Los transportadores GLUT2 permiten una tasa excepcionalmente alta de transporte de glucosa hacia estas células desde el ambiente externo. *GLUT4* está presente en tejido adiposo y músculos esqueléticos, y la inserción de transportadores GLUT4 hacia la membrana plasmática de los adipocitos y de fibras de músculo esquelético es regulada por el ejercicio y la insulina. Debido a esto, GLUT4 es importante para la función muscular (capítulo 12) y para la homeostasis de la glucosa en salud y en presencia de diabetes (capítulo 19).

En músculos no estimulados, las proteínas GLUT4 están ubicadas dentro de la membrana de vesículas citoplasmáticas. El ejercicio —y la estimulación por insulina— hace que estas vesículas se fusionen con la membrana plasmática. Este proceso es similar a la exocitosis (capítulo 3; véase también la figura 6-23), salvo porque no se secreta producto celular. En lugar de eso, los transportadores de transporte se insertan en la membrana plasmática (figura 6-17). Por ende, durante el ejercicio y la estimulación con insulina, más glucosa puede entrar en las células de músculo esquelético desde el plasma sanguíneo.

El transporte de glucosa por transportadores GLUT es una forma de transporte pasivo, en el cual la glucosa siempre se transporta a favor de su gradiente de concentración. No obstante, en ciertos casos (como las células epiteliales de los túbulos renales y el intestino delgado), la glucosa se transporta contra su gradiente de concentración mediante una clase de transportador diferente, uno que depende del transporte simultáneo de Na^+. Dado que se trata de un tipo de transporte activo, se describirá en breve.

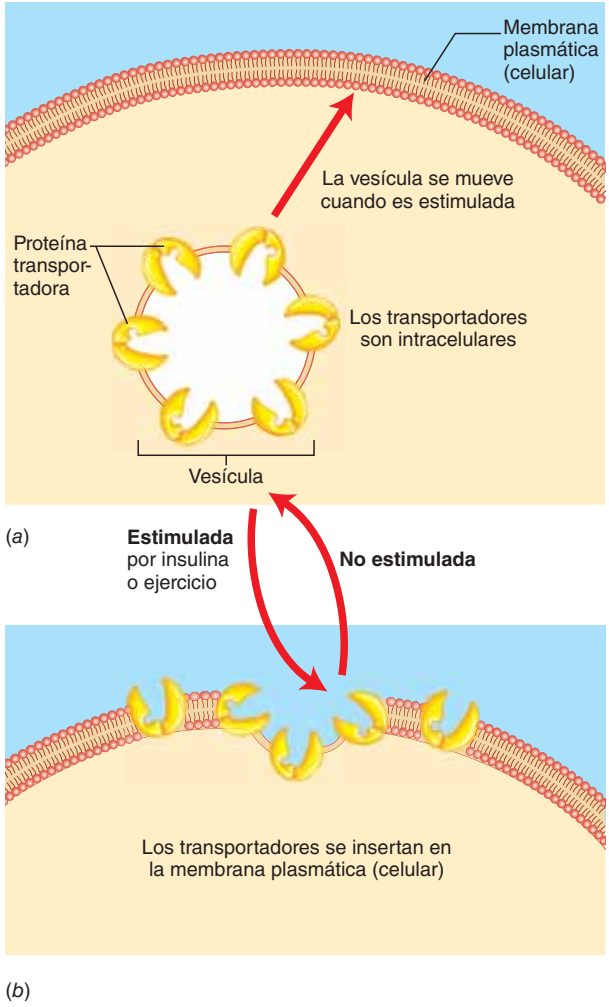


Figura 6-17 La inserción de proteínas transportadoras en la membrana plasmática (celular). *a*) En el estado no estimulado, las proteínas transportadoras (como aquellas para la glucosa) pueden estar ubicadas en la membrana de vesículas intracelulares. *b*) En respuesta a estimulación, la vesícula se fusiona con la membrana plasmática y los transportadores, por eso, se insertan en la membrana.

APLICACIÓN CLÍNICA

El índice de difusión facilitada de glucosa hacia células tisulares depende directamente de la concentración plasmática de glucosa. Cuando dicha concentración es anormalmente baja —un estado que se llama **hipoglucemia**—, el índice de transporte de glucosa hacia células del cerebro puede ser demasiado lento como para satisfacer las necesidades metabólicas de dicho órgano. Así, la hipoglucemia grave, como puede producirse en una persona diabética por una sobredosis de insulina, puede originar pérdida del conocimiento, o incluso la muerte.

Desde hace mucho tiempo se ha creído que el transporte de ácidos grasos a través de membranas plasmáticas ocurre mediante difusión simple, debido a la naturaleza hidrofóbica de los ácidos grasos. Sin embargo, evidencia reciente demuestra que hay transportadores de ácidos grasos análogos a los transportadores GLUT. Estas proteínas transportadoras facilitan la difusión de ácidos grasos hacia afuera de adipocitos y hacia la sangre, además de hacia afuera de la sangre y hacia órganos. De modo similar al transporte de glucosa mediante GLUT4, el ejercicio y la insulina aumentan la captación de ácidos grasos hacia fibras del músculo esquelético por transportadores de difusión facilitada.

Transporte activo

Algunos aspectos del transporte celular no pueden explicarse mediante difusión simple o facilitada. Los revestimientos epiteliales del intestino delgado y los túbulos renales, por ejemplo, mueven glucosa desde el lado con concentración más baja hacia el lado con concentración más alta, desde el espacio dentro del tubo (*luz*) hacia la sangre. De modo similar, todas las células producen extrusión de Ca^{2+} hacia el ambiente extracelular (figura 6-18) y, por este medio, mantienen una concentración intracelular de Ca^{2+} que es 1 000 a 10 000 veces más baja que la concentración extracelular de Ca^{2+}.

El **transporte activo** es el movimiento de moléculas y iones contra sus gradientes de concentración, desde concentraciones más bajas hacia más altas. Este transporte requiere el gasto de energía celular obtenida a partir de ATP; si una célula se envenena con cianuro (que inhibe la fosforilación oxidativa; figura 5-11), el transporte activo se detendrá. El transporte pasivo, en contraste, puede continuar incluso si venenos metabólicos matan a la célula al evitar la formación de ATP. Dado que el transporte activo comprende el transporte de iones y moléculas cuesta arriba, contra su gradiente de concentración, y usa energía metabólica, los transportadores de transporte activo primario se denominan *bombas*.

El **transporte activo primario** ocurre cuando la hidrólisis de ATP es directamente responsable de la función de los transportadores, que son proteínas que abarcan el grosor de la membrana. Las bombas de este tipo, entre ellas la bomba de Ca^{2+} (figura 6-18), la bomba de protones (H^+) (de la cual depende la acidez del jugo gástrico del estómago), y la bomba de Na^+/K^+ (figura 6-19), también son enzimas ATPasa, y su acción de bombeo está controlada por la adición y la eliminación de grupos fosfato obtenidos a partir del ATP.

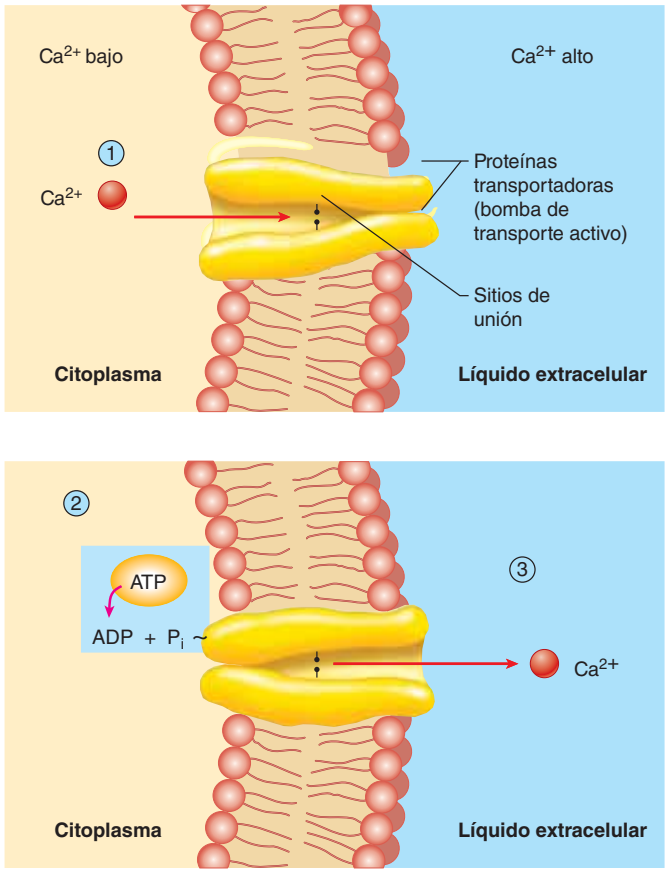


Figura 6-18 **Una bomba de transporte activo.** Esta proteína transportadora transporta Ca^{2+} desde una concentración más baja dentro de la célula hacia una concentración más alta fuera de la célula y, así, se conoce como bomba de Ca^{2+}. 1) El Ca^{2+} dentro de la célula se une a sitios en la proteína transportadora. 2) Se hidroliza ATP hacia ADP y fosfato (P_i), y el fosfato se añade a la proteína transportadora; esta fosforilación causa un movimiento parecido a bisagra del transportador. 3) El movimiento parecido a bisagra de la proteína transportadora permite que el Ca^{2+} se libere hacia el líquido extracelular.

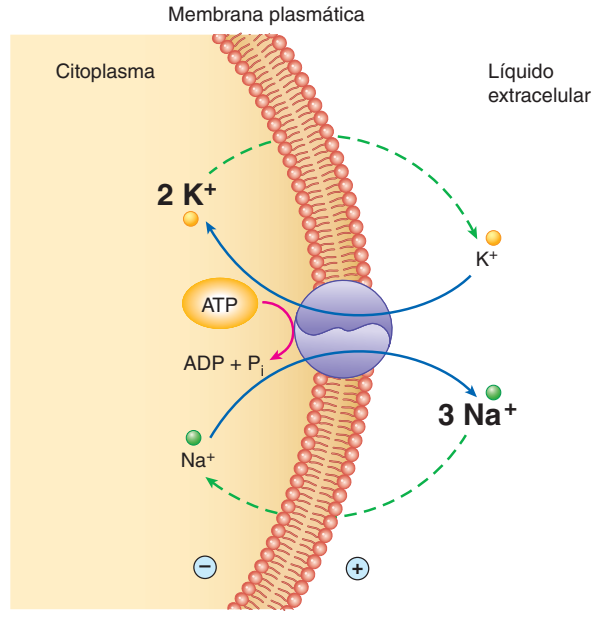


Figura 6-19 **El intercambio de Na^+ intracelular por K^+ mediante la bomba de Na^+/K^+.** El transportador de transporte activo en sí es una ATPasa que rompe ATP para la producción de energía. Las líneas discontinuas indican la dirección del transporte pasivo (difusión); las líneas continuas indican la dirección del transporte activo. Dado que se bombean hacia afuera 3 Na^+ por cada 2 K^+ bombeados hacia adentro, la acción de las bombas de Na^+/K^+ (ATPasa) ayudan a producir una diferencia de carga, o diferencia de potencial, a través de la membrana. APR

Bomba de Ca^{2+}

Las bombas de Ca^{2+} están ubicadas en la membrana plasmática de todas las células, y en la membrana del retículo endoplasmático (capítulo 3) de células de músculo estriado y otras. El transporte activo por estas bombas elimina Ca^{2+} desde el citoplasma al bombearlo hacia el líquido extracelular o las cisternas del retículo endoplasmático. Debido al gradiente de concentración así creado, cuando canales de iones para Ca^{2+} se abren en la membrana plasmática o el retículo endoplasmático, el Ca^{2+} se difundirá con rapidez a favor de su gradiente de concentración hacia el citoplasma. Este aumento repentino del Ca^{2+} citoplasmático sirve como una señal para diversos procesos, entre ellos la liberación de neurotransmisores desde terminales de axón (sección 7.3) y contracción muscular (sección 12.2).

La figura 6-18 presenta un modelo simplificado de la bomba de Ca^{2+}. Note que hay un sitio de unión que es accesible al Ca^{2+} desde el citoplasma y que la bomba se activa mediante fosforilación, usando el P_i derivado del ATP. Estudios más nuevos de estas bombas han revelado lo siguiente: 1) la unión de un Ca^{2+} citoplasmático a un sitio aminoácido en la bomba, activa la ATPasa, lo que causa la hidrólisis del ATP hacia ADP y P_i, que están unidos a la bomba; 2) las dos salidas para el Ca^{2+} ahora están momentáneamente bloqueadas; 3) el ADP se libera, lo que produce un cambio de forma en la proteína, que abre un pasaje para el Ca^{2+} hacia el líquido extracelular (o cisterna del retículo endoplasmático), de modo que el Ca^{2+} puede moverse hacia el otro lado de la membrana; 4) el grupo P_i se libera de la bomba, lo que permite que el transportador regrese a su estado inicial donde el Ca^{2+} citoplasmático de nuevo tiene acceso al sitio de unión.

Bomba de sodio-potasio

Un transportador de transporte activo primario muy importante que se encuentra en todas las células del cuerpo es la **bomba de Na^+/K^+**. Al igual que las bombas de Ca^{2+} ya descritas, las bombas de Na^+/K^+ también son enzimas ATPasa. El ciclo de la bomba de Na^+/K^+ ocurre como sigue: 1) tres iones Na^+ en el citoplasma se mueven a la mitad del camino hacia la bomba y se unen a tres sitios de aminoácido; 2) esto activa la ATPasa, lo que hidroliza el ATP hacia ADP y P_i, y hace que ambas salidas queden momentáneamente bloqueadas; 3) se libera el ADP, lo que

produce un cambio de forma en el transportador que abre un pasillo para que los tres iones Na^+ salgan hacia el líquido extracelular; 4) dos iones K^+ en el líquido extracelular ahora se unen al transportador, lo que hace que se libere P_i; 5) la liberación de P_i permite que la bomba regrese a su estado inicial y que los dos iones K^+ se muevan hacia el citoplasma.

En resumen, las bombas de Na^+/K^+ transportan tres Na^+ hacia afuera del citoplasma celular por cada dos K^+ que transportan hacia el citoplasma (figura 6-19). Éste es transporte activo para ambos iones porque ambos se mueven contra sus gradientes de concentración: el Na^+ tiene concentración más alta en el líquido extracelular que en el citoplasma, mientras que la concentración de K^+ es más alta en el citoplasma que en el líquido extracelular.

Casi todas las células tienen muchas bombas de Na^+/K^+ que están constantemente activas; por ejemplo, hay alrededor de 200 bombas de Na^+/K^+ por cada eritrocito, unas 35 000 por cada leucocito y varios millones por cada célula en una parte de los túbulos dentro de los riñones. Esto representa un enorme gasto de energía que se usa para mantener un gradiente empinado de Na^+ y K^+ a través de la membrana celular. Tal gradiente empinado desempeña tres funciones:

1. El gradiente de Na^+ empinado se usa para proporcionar energía para el "transporte acoplado" de otras moléculas.
2. Los gradientes para las concentraciones de Na^+ y K^+ a través de las membranas plasmáticas de las células nerviosas y musculares se usan para producir impulsos electroquímicos necesarios para las funciones de los nervios y músculos, incluso el músculo cardiaco.
3. La extrusión activa de Na^+ es importante por razones osmóticas; si las bombas se detienen, las concentraciones aumentadas de Na^+ dentro de las células promueven el flujo de entrada osmótico de agua, lo que daña las células.

Transporte activo secundario (transporte acoplado)

En el **transporte activo secundario** (o **transporte acoplado**) la energía necesaria para el movimiento "cuesta arriba" de una molécula o ion se obtiene a partir del transporte "cuesta abajo" de Na^+ hacia la célula. La hidrólisis de ATP mediante la acción de las bombas de Na^+/K^+ se requiere de manera indirecta, con el fin de mantener concentraciones intracelulares bajas de Na^+. La difusión de Na^+ a favor de su gradiente de concentración hacia la célula puede entonces dar energía al movimiento de un ion o molécula diferente contra su gradiente de concentración. Si la otra molécula o ion se mueve en la misma dirección que el Na^+ (esto es, hacia la célula), el transporte acoplado se llama *cotransporte* o *simporte*. Si la otra molécula o ion se mueve en la dirección opuesta (hacia afuera de la célula), el proceso se llama *contratransporte* o *antiporte*.

Un ejemplo en el cuerpo es el cotransporte de Na^+ y glucosa desde el líquido extracelular en la luz del intestino y de los túbulos renales a través de la membrana plasmática de la célula epitelial. Aquí, el transporte cuesta abajo de Na^+ (desde concentraciones más altas hacia concentraciones más bajas) hacia la célula proporciona la energía para el transporte cuesta arriba de glucosa (figura 6-19). El primer paso en este proceso es la unión del Na^+ extracelular a su sitio de unión con carga negativa sobre la proteína transportadora. Esto permite que la glucosa extracelular se una con afinidad alta a su sitio de unión sobre el transportador. Para una forma del transportador de cotransporte, común en los riñones, hay una proporción de un Na^+ a una glucosa; para una forma diferente, que se encuentra en el intestino delgado, la proporción es de dos Na^+ a una glucosa. El transportador entonces sufre un cambio conformacional (de forma) que transporta el Na^+ y la glucosa al interior de la célula (figura 6-20). Después de que el Na^+ y la glucosa se liberan, el transportador regresa a su conformación original.

Un ejemplo de contratransporte es la extrusión cuesta arriba de Ca^{2+} desde una célula mediante un tipo de bomba que está acoplado a la difusión pasiva de Na^+ hacia la célula. La energía celular, obtenida a partir del ATP, no se usa para mover Ca^{2+} directamente hacia afuera de la célula en este caso, sino que se requiere constante energía para mantener el gradiente de Na^+ empinado.

Una manera fácil de entender por qué los ejemplos de transporte activo secundario se clasifican como "activo" es imaginar qué sucede si una célula está envenenada con cianu-

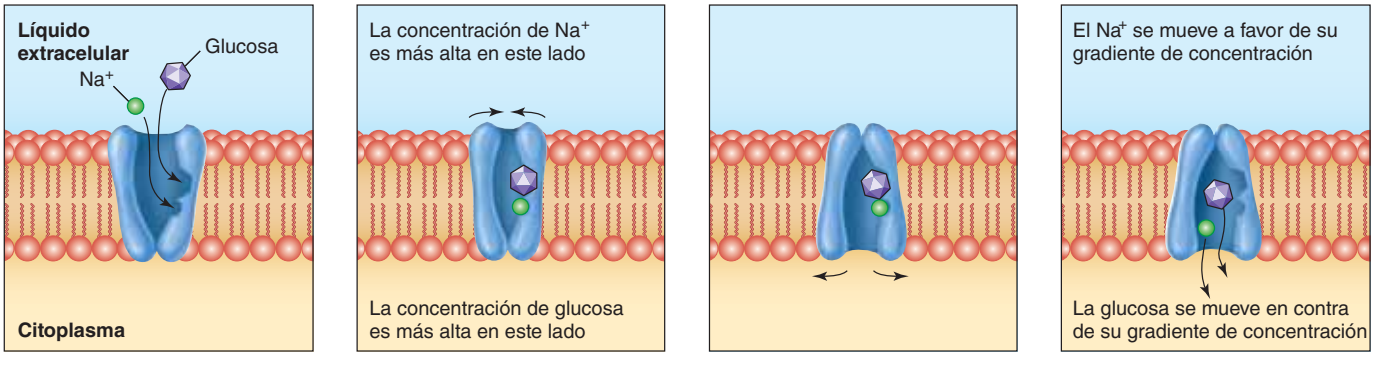


Figura 6-20 **Cotransporte de Na^+ y glucosa.** Esta proteína transportadora transporta Na^+ y glucosa al mismo tiempo; los mueve desde la luz del intestino y los túbulos renales hacia las células epiteliales de revestimiento. Este cotransporte requiere una concentración intracelular más baja de Na^+, que depende de la acción de otros transportadores, las bombas de Na^+/K^+ (ATPasa). Puesto que se necesita ATP para dar energía a las bombas de Na^+/K^+ (ATPasa), el cotransporte de Na^+ y glucosa depende de manera indirecta del ATP y, así, puede considerarse transporte activo secundario. El transportador de cotransporte mostrado aquí transporta 1 Na^+ hacia 1 glucosa, como ocurre con mayor frecuencia en los riñones; el transportador en el intestino delgado transporta 2 Na^+ por 1 glucosa (que no se muestra). APR

ro, de modo que no puede producir ATP. Después de que las bombas de Na^+/K^+ (ATPasa) de transporte activo primario dejan de funcionar, el gradiente de concentración para Na^+ disminuye de manera gradual. A medida que esto ocurre, el transporte de glucosa desde la luz del intestino hacia las células epiteliales y otros ejemplos de transporte activo secundario, de igual manera declinan. Esto difiere del transporte pasivo, como la difusión facilitada de glucosa desde la sangre hacia las células de los tejidos, que no depende del ATP.

Transporte a través de membranas epiteliales

Las membranas epiteliales cubren todas las superficies del cuerpo y revisten las cavidades de todos los órganos huecos (sección 1.3); por ende, para que una molécula o ion se mueva desde el ambiente externo hacia la sangre (y desde ahí hacia los órganos del cuerpo), debe pasar primero a través de una membrana epitelial. El transporte de productos de la digestión (como glucosa) a través del epitelio intestinal hacia la sangre se llama **absorción**. El transporte de moléculas hacia afuera del filtrado urinario (originalmente derivado de la sangre) de regreso hacia la sangre se llama **resorción**.

El cotransporte de Na^+ y glucosa descrito en la sección anterior puede servir como un ejemplo. Los transportadores de cotransporte para Na^+ y glucosa están ubicados en la membrana plasmática apical (superior) de las células epiteliales, que mira hacia la luz del intestino o del túbulo renal. Las bombas de Na^+/K^+ y los transportadores para la difusión facilitada de glucosa, están en la membrana basal (abajo) de la célula epitelial (mirando hacia la ubicación de los capilares sanguíneos). Como resultado de estos procesos de transporte activo y pasivo, la glucosa se mueve desde la luz, a través de la célula, y después hacia la sangre (figura 6-21). Los aminoácidos se transportan de manera similar a través del revestimiento epitelial del intestino delgado y de los túbulos renales. Algunos aminoácidos se cotransportan mediante un transportador que utiliza el gradiente electroquímico de Na^+, de manera similar al cotransporte de glucosa; sin embargo, otros aminoácidos son transportados mediante un transportador que utiliza un gradiente electroquímico de protones (H^+). Este gradiente de H^+ se crea por medio de un transportador diferente, una bomba de Na^+/H^+, que usa el movimiento hacia adentro de Na^+ para transportar H^+ hacia afuera de la célula.

Los mecanismos de transporte de membrana descritos en esta sección mueven materiales a través del citoplasma de las células epiteliales, proceso denominado **transporte transcelu-**

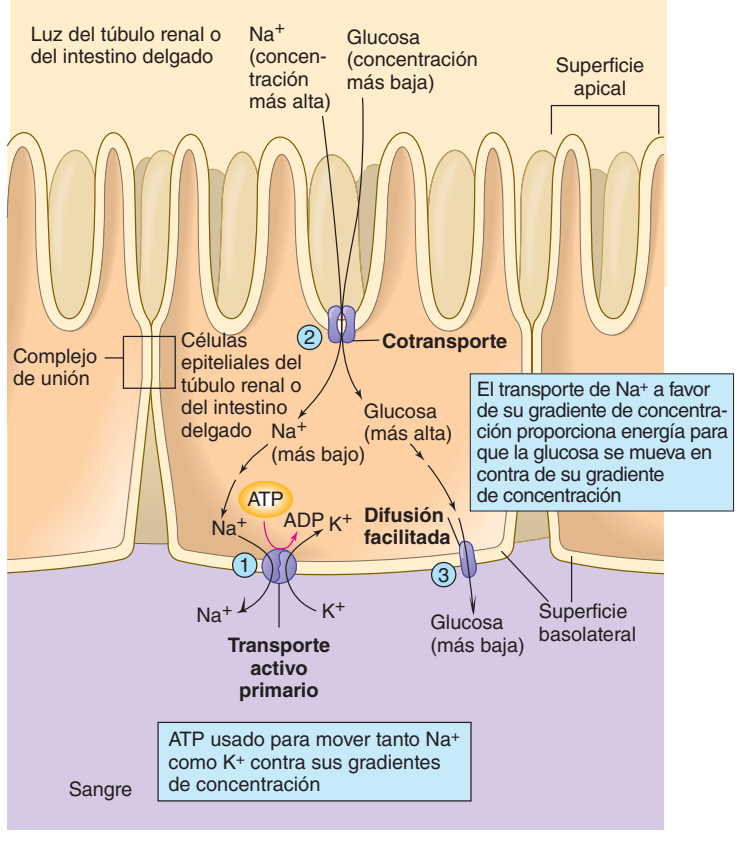


Figura 6-21 **Procesos de transporte comprendidos en la absorción epitelial de glucosa.** Cuando la glucosa va a absorberse a través de las membranas epiteliales de los túbulos renales o del intestino delgado, varios procesos quedan involucrados. 1) El transporte activo primario (las bombas de Na^+/K^+) en la membrana basal usa ATP para mantener una concentración intracelular baja de Na^+. 2) En el transporte activo secundario se usan transportadores en la membrana apical para transportar glucosa en contra de sus gradientes de concentración, usando la energía del flujo "cuesta abajo" de Na^+ hacia la célula. Por último, 3) la difusión facilitada de glucosa usando transportadores en la membrana basal permite que la glucosa abandone las células y entre a la sangre. AP|R

lar. Empero, la difusión y ósmosis también pueden ocurrir a un grado limitado en los muy pequeños espacios entre las células epiteliales, proceso conocido como **transporte paracelular**.

El transporte paracelular entre células es limitado por los **complejos de unión** que conectan células epiteliales adyacentes. Los complejos de unión constan de tres estructuras: 1) *uniones intercelulares herméticas (zonas de oclusión)*, donde el espacio entre dos membranas plasmáticas adyacentes parece estar ocluido y cadenas de proteínas penetran en las membranas plasmáticas para formar puentes entre las fibras de actina del citoesqueleto en cada célula; 2) *uniones adherentes*, donde las membranas plasmáticas de las dos células se acercan mucho una a la otra y se "pegan" mediante interacciones entre proteínas que abarcan cada membrana y se conectan al citoesqueleto de cada célula, y 3) *desmosomas*, en los cuales las membranas plasmáticas de las dos células están "abotonadas una a otra" mediante interacciones entre proteínas desmosómicas particulares (figura 6-22).

Aunque el espacio entre las membranas plasmáticas de dos células unidas por uniones intercelulares herméticas parece estar ocluido, evidencia fisiológica sugiere que la barrera puede ser selectivamente permeable. Algunas uniones intercelulares herméticas de hecho son estrechas, pero algunas pueden permitir el paso selectivo de iones y moléculas. Hay cadenas de proteínas interconectadas entre las células en las uniones intercelulares herméticas, y las uniones intercelulares herméticas que permiten más paso de iones y moléculas parecen tener menos de esas cadenas. El movimiento paracelular a través de uniones intercelulares herméticas varía en diferentes membranas, y su tendencia a permitir el paso de iones y moléculas puede estar sujeta a regulación.

Además, hay movimiento masivo de líquido a través de poros en membranas epiteliales. La presencia de poros y su tamaño dependen del grado al cual complejos de unión rodean cada célula epitelial en la membrana. Por ejemplo, las células epiteliales que componen las paredes de muchos capilares sanguíneos (los vasos sanguíneos de calibre más delgado) tienen poros entre ellos que pueden ser relativamente grandes, lo que permite la filtración de agua y moléculas disueltas hacia afuera de los capilares a través de la ruta paracelular. Con todo, en los capilares del cerebro, esa filtración se evita mediante zonas de oclusión, de modo que las moléculas deben transportarse de manera transcelular. Esto comprende los mecanismos de transporte celulares previamente descritos, así como los procesos de endocitosis y exocitosis, como se describe a continuación.

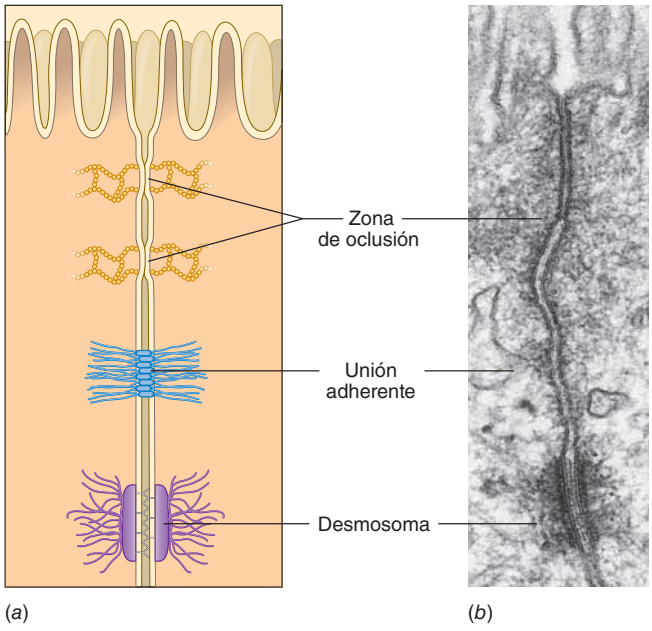


Figura 6-22 Los complejos de unión proporcionan una barrera entre células epiteliales adyacentes. Las proteínas penetran en las membranas plasmáticas de las dos células, y se unen al citoesqueleto de cada célula. Los complejos de unión constan de tres componentes: zonas de oclusión (uniones intercelulares herméticas), uniones adherentes y desmosomas. Sin embargo, las membranas epiteliales difieren en el número y la disposición de estos componentes, que se ilustran en *a*) y se muestran en una micrografía electrónica en *b*).

APLICACIÓN CLÍNICA

La **gastroenteritis aguda** (inflamación del estómago y los intestinos), y la diarrea, malnutrición y acidosis metabólica que puede producir, causan aproximadamente cuatro millones de muertes por año en niños de menos de cuatro años de edad. Dado que la rehidratación mediante terapia intravenosa a menudo es impráctica, la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó un tratamiento más sencillo y más económico, llamado **terapia de rehidratación oral** (**ORT**, del inglés *oral rehydration therapy*). A finales del decenio de 1940, la ORT constaba de una solución salina equilibrada que más tarde se complementó con la glucosa para que sirviera como una fuente de energía. En gran medida por accidente, esto llevó al descubrimiento de que la presencia de glucosa ayuda a la absorción intestinal de Na^+ y agua. Ahora se sabe que el transportador de Na^+/glucosa intestinal absorbe dos iones de sodio por cada molécula de glucosa y que el agua los sigue por ósmosis. La solución ORT de la OMS/UNICEF contiene 75 mM de NaCl, 75 mM de glucosa, 20 mM de KCl, y 10 mM de citrato de sodio, con una osmolalidad de 245 mOsm. El Na^+ y la glucosa deben tener concentraciones de molaridad iguales en las soluciones de rehidratación para el cotransporte eficaz; las gaseosas y los jugos tienen concentración demasiado alta de glucosa y demasiado baja de Na^+ para este propósito. Se ha estimado que la terapia de rehidratación oral salva la vida de más de un millón de niños de corta edad cada año.

Transporte de volumen

Los polipéptidos y las proteínas, así como muchas otras moléculas, son demasiado grandes como para transportarse a través de una membrana por los transportadores descritos en secciones previas. Aun así, muchas células secretan estas moléculas —por ejemplo, hormonas o neurotransmisores— mediante el proceso de **exocitosis**. Como se describe en el capítulo 3, esto comprende la fusión de una vesícula rodeada por membrana que contiene estos productos celulares, con la membrana plasmática, de modo que las membranas se hacen continuas (figura 6-23).

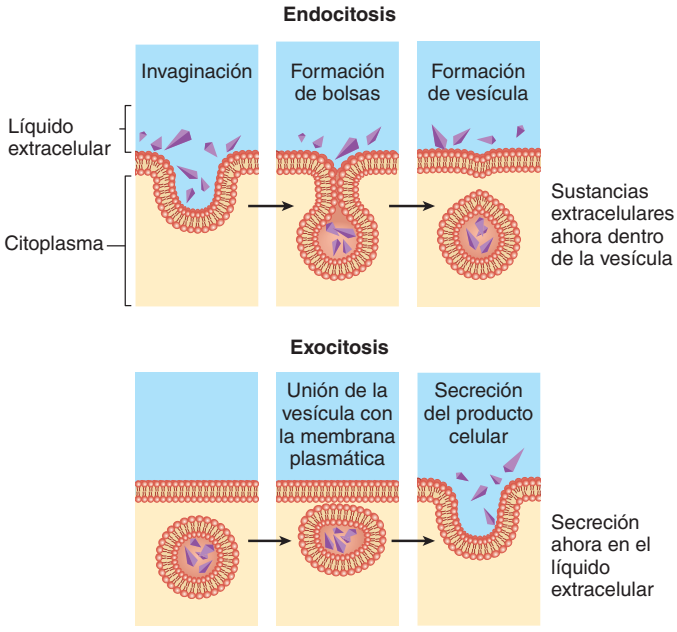


Figura 6-23 **Endocitosis y exocitosis.** La endocitosis y la exocitosis se encargan del transporte de volumen de moléculas hacia adentro y afuera de una célula. AP|R

El proceso de **endocitosis** semeja a la exocitosis a la inversa. En la endocitosis mediada por receptor (figura 3-4), moléculas específicas, como el colesterol unido a proteína, pueden introducirse a la célula debido a la interacción entre la proteína de transporte de colesterol y un receptor de proteína sobre la membrana plasmática. El colesterol es eliminado de la sangre por el hígado y por las paredes de los vasos sanguíneos mediante este mecanismo.

La exocitosis y la endocitosis juntas proporcionan el **transporte de volumen** hacia afuera y hacia adentro de la célula, respectivamente (el término "volumen" alude a que se mueven muchas moléculas al mismo tiempo). Cabe hacer notar que las moléculas introducidas en una célula mediante endocitosis aún están separadas del citoplasma por la membrana de la vesícula endocitótica. Algunas de estas moléculas, como los receptores de membrana, se moverán de regreso a la membrana plasmática, mientras que el resto terminará en lisosomas.

La referencia a la figura 6-21 revela que hay una dirección definida (o *polaridad*) para el transporte en las células epiteliales. Esta figura ilustra la polarización de los procesos de transporte de membrana involucrados en la absorción y resorción a través del revestimiento epitelial del intestino delgado o los túbulos renales. También hay una polarización de orgánulos involucrada en la exocitosis (figura 3-12) y la endocitosis. Por ejemplo, las vesículas exocitóticas que se forman a partir del complejo de Golgi se fusionan con la membrana plasmática en su superficie apical, o superior, mientras que el núcleo y el retículo endoplasmático están localizados más hacia la parte inferior de la célula (más cerca de la membrana basal). Debido a la polaridad de los procesos de transporte a través de la membrana plasmática, y la polaridad de los orgánulos intracelulares, los científicos a menudo distinguen entre la *superficie apical* de las células epiteliales y su *superficie basolateral* (figura 6-21).

PUNTOS DE CONTROL

7a. Liste las tres características de la difusión facilitada que la distinguen de la difusión simple.

7b. Dibuje una figura que ilustre dos de las características del transporte mediado por transportador y explique de qué modo este tipo de movimiento difiere de la difusión simple.

7c. Describa el transporte activo; incluya en su descripción los transportes activos primario y secundario. Explique en qué difieren el transporte activo y la difusión facilitada.

8. Comente la importancia fisiológica de las bombas de Na^+/K^+.

6.4 POTENCIAL DE MEMBRANA

Como resultado de las propiedades de permeabilidad de la membrana plasmática, la presencia de moléculas con carga negativa que no se difunden dentro de la célula, y la acción de las bombas de Na^+/K^+, hay una distribución desigual de cargas a través de la membrana. Como consecuencia, el interior de la célula tiene carga negativa en comparación con el exterior. Esta diferencia de carga, o diferencia de potencial, se conoce como el potencial de membrana.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

9. Describir los potenciales de equilibrio para Na^+ y K^+.

10. Describir el potencial de membrana y explicar cómo se produce.

Si entiende cómo se produce el potencial de membrana y como está afectado por la permeabilidad de la membrana plasmática a iones específicos, estará preparado para aprender cómo las neuronas y los músculos (incluso el músculo cardiaco) producen impulsos y funcionan. Así, esta sección sirve como la base para la exposición sobre los impulsos nerviosos que se presenta en el capítulo 7, así como la consideración sobre la función de los músculos (capítulo 12) y del corazón (capítulo 13).

La sección 6.3 aborda la acción de las bombas de Na^+/K^+ junto con el tema del transporte activo; ahí se explica que estas bombas mueven Na^+ y K^+ contra sus gradientes de concentración. Dicha acción por sí sola crearía y amplificaría una diferencia de la concentración de estos iones a través de la membrana plasmática. Hay, de hecho, otra razón por la cual la concentración de Na^+ y K^+ sería desigual a través de la membrana.

Las proteínas celulares y los grupos fosfato del ATP y otras moléculas orgánicas tienen carga negativa al pH del citoplasma celular. Estos iones negativos (*aniones*) están "fijos" dentro de la célula porque no pueden penetrar la membrana plasmática. Como resultado, estos aniones atraen iones inorgánicos con carga positiva (*cationes*) desde el líquido extracelular, que pueden pasar a través de canales de iones en la membrana plasmática. De esta manera, los aniones fijos dentro de la célula influyen sobre la distribución de cationes inorgánicos (principalmente K^+, Na^+ y Ca^{2+}) entre los componentes extracelular e intracelular.

Dado que la membrana plasmática es más permeable al K^+ que cualquier otro catión, el K^+ se acumula dentro de la célula más que los otros como resultado de su atracción eléctrica para los aniones fijos (figura 6-24). De este modo, en lugar de estar uniformemente distribuida entre los compartimientos intracelular y extracelular, la concentración de K^+ se hace más alta dentro de la célula. La concentración intracelular de K^+ es de 150 mEq/L en el cuerpo humano en comparación con la concentración extracelular de 5 mEq/L (mEq significa miliequivalentes, que es la concentración milimolar multiplicada por la valencia del ion; en este caso, por 1).

Como resultado de la distribución desigual de cargas entre el interior y el exterior de las células, cada célula actúa como una pila pequeña con el polo positivo fuera de la membrana plasmática y el polo negativo dentro. La magnitud de esta diferencia de carga, o **diferencia de potencial**, se mide en *voltaje*. Si bien el voltaje de esta pila es muy pequeño (menos de una décima parte de un voltio), es de importancia crucial en procesos fisiológicos como la contracción muscular, la regulación del latido cardiaco y la generación de impulsos nerviosos. Así que para entender estos procesos es necesario examinar primero las propiedades eléctricas de las células.

Potenciales de equilibrio

Hay muchos iones inorgánicos en los líquidos intracelular y extracelular que se mantienen a concentraciones específicas. El grado al cual cada ion contribuye a la diferencia de potencial a través de la membrana plasmática —**o potencial de membrana**— depende de 1) su gradiente de concentración y 2) su permeabilidad de membrana. Puesto que la membrana plasmática por lo general es más permeable al K^+ que a cualquier otro ion, el potencial de membrana por lo general está determinado principalmente por el gradiente de concentración de K^+.

Así, es posible hacer una pregunta hipotética: ¿cuál sería el voltaje del potencial de membrana si la membrana fuera permeable sólo al K^+? En ese caso hipotético, el K^+ se distribuiría por sí mismo como se muestra en la figura 6-25. Los aniones fijos harían que la concentración intracelular de K^+ se hiciera más alta que la concentración extracelular. De cualquier modo, una vez que el gradiente de concentración (proporción de concentraciones fuera y dentro de la célula) alcanzara un valor particular, el movimiento neto de K^+ cesaría. Si entró más K^+ a la célula debido a atracción eléctrica, la misma cantidad abandonaría las células mediante difusión neta. Así, se alcanzaría un estado de *equilibrio* donde las concentraciones de K^+ permanecerían estables. El potencial de membrana que estabilizaría las concentraciones de K^+ se conoce como el **potencial de equili-**

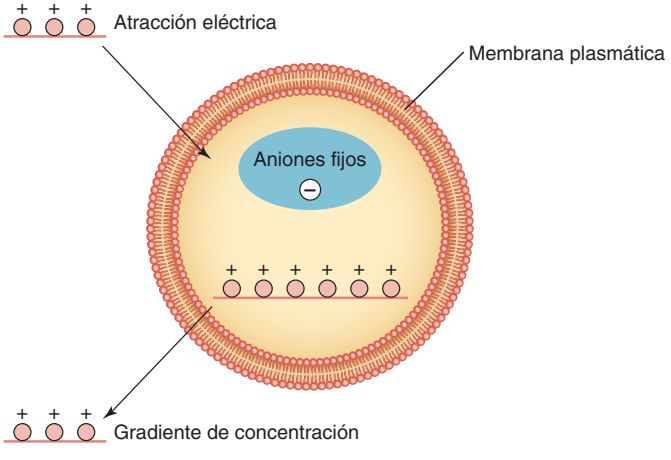


Figura 6-24 **El efecto de aniones fijos sobre la distribución de cationes.** Las proteínas, los fosfatos orgánicos y otros aniones orgánicos que no pueden abandonar la célula crean una carga negativa fija en el interior de la membrana. Esta carga negativa atrae iones inorgánicos que tienen carga positiva (cationes) que, por ende, se acumulan dentro de la célula a una concentración más alta que la que se encuentra en el líquido extracelular. La cantidad de cationes que se acumula dentro de la célula es limitada por el hecho de que se forma un gradiente de concentración, que favorece la difusión de los cationes hacia afuera de la célula.

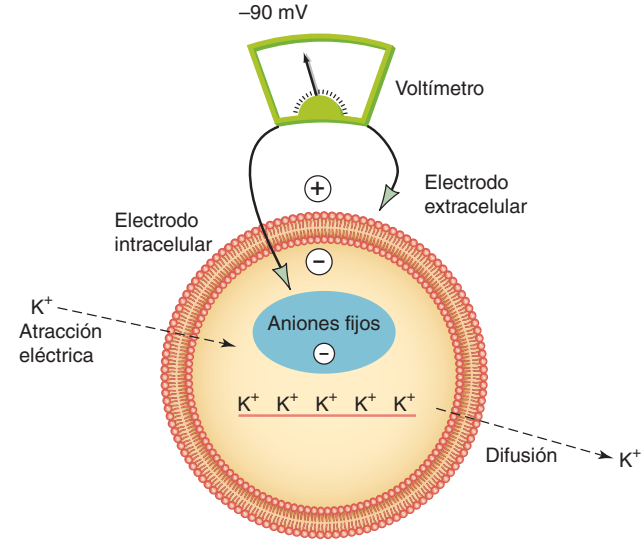


Figura 6-25 **Potencial de equilibrio de potasio.** Si el K^+ fuera el único ion capaz de difundirse a través de la membrana plasmática, se distribuiría por sí mismo entre los compartimientos intracelular y extracelular hasta que se estableciera un equilibrio. En equilibrio, la concentración de K^+ dentro de la célula sería más alta que fuera de la célula debido a la atracción de K^+ por los aniones fijos. Las concentraciones de K^+ intracelular y extracelular son normales cuando el interior de la célula es de –90 mV en comparación con el exterior de la célula. Este potencial de membrana es el potencial de equilibrio (E_K) para el potasio.

brio de K^+ (abreviado E_K). Dado el gradiente de concentración normal de K^+, donde la concentración es 30 veces más alta dentro de la célula que fuera de ella (figura 6-26), el valor de E_K es de –90 milivoltios (mV). Un signo (+ o –) colocado delante del voltaje siempre indica la polaridad del interior de la célula (esto se hace porque cuando una neurona produce un impulso, la polaridad se revierte brevemente [capítulo 7]).

En otras palabras, se necesita un potencial de membrana de –90 mV para producir un equilibrio en el cual las concentraciones de K^+ son de 150 mM dentro y de 5 mM fuera de la célula (figura 6-26). A –90 mV, estas concentraciones intracelular y extracelular se mantienen estables. Si este valor fuera más negativo, atraería más K^+ hacia la célula; si fuera menos negativo, se difundiría K^+ hacia afuera de la célula.

Ahora, conviene hacer otra pregunta hipotética: ¿cuál sería el potencial de membrana si la membrana fuera permeable sólo al Na^+? (Esto es bastante diferente de la situación habitual en la cual la membrana es menos permeable al Na^+ que al K^+.) ¿Qué potencial de membrana estabilizaría las concentraciones de Na^+ a 12 mM dentro de la célula y 145 mM fuera de la célula (figura 6-26) si el Na^+ fuera el único ion capaz de cruzar la membrana? Ese es el **potencial de equilibrio de Na^+** (que se abrevia E_{Na}). Usted podría adivinar que el interior de la célula tendría que ser el polo positivo y repelería el Na^+ para hacer que su concentración fuera más baja dentro de la célula que fuera de la misma. De cualquier modo es preciso calcular el voltaje real, como se describe en la sección que sigue. Este cálculo revela que un potencial de equilibrio de 66 mV, con el interior de la célula como el polo positivo, mantiene la concentración de Na^+ de 12 mM dentro de la célula y 145 mM fuera de la misma. Así, el E_{Na} se escribe como +66 mV.

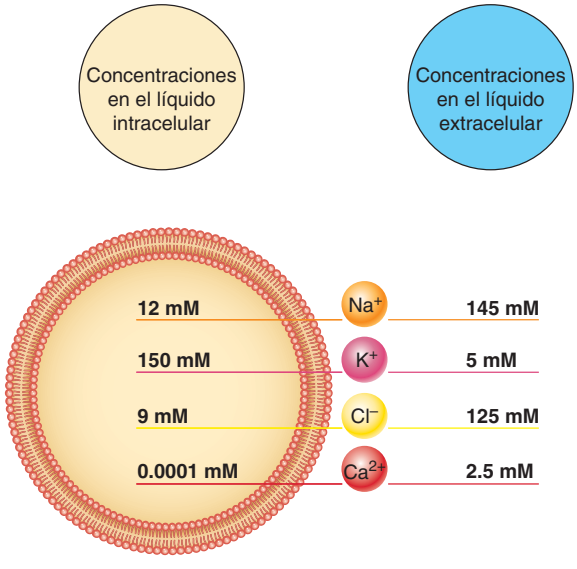


Figura 6-26 Concentraciones de iones en los líquidos intracelular y extracelular. Esta distribución de iones y las diferentes permeabilidades de la membrana plasmática a estos iones, afectan el potencial de membrana y otros procesos fisiológicos.

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

Es útil conocer los potenciales de equilibrio porque indican qué sucede al potencial de membrana cuando la membrana plasmática se torna muy permeable a un ion particular. Por ejemplo, la neurona en reposo tiene un potencial de membrana cercano al E_K porque su membrana es más permeable al K^+. No obstante, cuando produce un impulso, repentinamente se hace muy permeable al Na^+ durante un tiempo breve, lo que impulsa su potencial de membrana más cerca al E_{Na}. El potencial de membrana en reposo se describirá en breve; la producción de impulsos nerviosos se explica en la sección 7.2.

Ecuación de Nernst

El gradiente de difusión depende de la diferencia de la concentración del ion; por ende, el valor del potencial de equilibrio debe depender de la proporción de las concentraciones del ion en los dos lados de la membrana. La **ecuación de Nernst** permite calcular este potencial de equilibrio teórico para un ion particular cuando se conocen sus concentraciones. La forma simplificada que sigue de la ecuación es válida a una temperatura de 37° C:

$$E_x = \frac{61}{z} \log \frac{[X_o]}{[X_i]}$$

donde

E_x = potencial de equilibrio en milivoltios (mV) para el ion x.
X_o = concentración del ion fuera de la célula.
X_i = concentración del ion dentro de la célula.
z = valencia del ion (+1 para Na^+ o K^+).

Note que, usando la ecuación de Nernst, el potencial de equilibrio para un catión tiene un valor negativo cuando X_i es mayor que X_o. Si se sustituye X por K^+, de hecho ese es el caso. Como un ejemplo hipotético, si la concentración de K^+ fuera 10 veces más alta dentro en comparación con fuera de la célula, el potencial de equilibrio sería de 61 mV (log 1/10) = 61 × (–1) = –61 mV. En realidad, la concentración de K^+ dentro de la célula es 30 veces mayor que en el exterior (150 mEq/L en el interior en comparación con 5 mEq/L en el exterior). Así,

$$E_K = 61 \text{ mV} \log \frac{5 \text{ mEq/L}}{150 \text{ mEq/L}} = -90 \text{ mV}$$

Esto significa que un potencial de membrana de 90 mV, con el interior de la célula negativo, se requeriría para evitar la difusión de K^+ hacia afuera de la célula. Tal es la razón por la cual el potencial de equilibrio para el K^+ (E_K) se dio como –90 mV en la exposición previa de los potenciales de equilibrio.

Si se calcula el potencial de equilibrio para Na^+, deben usarse valores diferentes. La concentración de Na^+ en el líquido extracelular es de 145 mEq/L, mientras que su concentración dentro de las células es de 5 a 14 mEq/L. Así, el gradiente de difusión promueve el movimiento de Na^+ hacia la célula y, para oponerse a esta difusión, el potencial de membrana tendría que tener una polaridad positiva en el interior de la célula. Esto es de hecho lo que la ecuación de Nernst proporcionaría. De

este modo, usando una concentración intracelular de Na^+ de 12 mEq/L,

$$E_{Na} = 61 \text{ mV} \log \frac{145 \text{ mEq/L}}{12 \text{ mEq/L}} = +66 \text{ mV}$$

Esto significa que para evitar la difusión de Na^+ hacia la célula se requeriría un potencial de membrana de 66 mV, con el interior de la célula positivo. Tal es la razón por la cual el potencial de equilibrio para el Na^+ (E_{Na}) se dio como +66 mV en la exposición anterior de los potenciales de equilibrio.

Potencial de membrana en reposo

El potencial de membrana de una célula real que no está produciendo impulsos se conoce como el **potencial de membrana en reposo**. Si la membrana plasmática sólo fuera permeable al Na^+, su potencial de membrana en reposo sería igual al E_{Na} de +66 mV. Si sólo fuera permeable al K^+, su potencial de membrana en reposo sería igual al E_K de –90 mV. Una célula en reposo real es más permeable al K^+ que al Na^+, pero no es por completo impermeable a este último. Como resultado, su potencial de membrana en reposo está cerca al E_K pero es un poco menos negativo debido a la leve difusión de Na^+ hacia adentro. Dado que el potencial de membrana en reposo es menos negativo que el E_K, también habrá una leve difusión hacia afuera de K^+. Estos escapes se contrarrestan por la actividad constante de las bombas de Na^+/K^+. El valor real del potencial de membrana en reposo depende de dos factores:

1. La *proporción de las concentraciones* (X_o/X_i) de cada ion en los dos lados de la membrana plasmática.
2. La *permeabilidad específica* de la membrana a cada ion diferente.

Muchos iones —entre ellos K^+, Na^+, Ca^{2+} y Cl^-— contribuyen al potencial de membrana en reposo. Sus contribuciones individuales están determinadas por las diferencias de sus concentraciones a través de la membrana (figura 6-27) y por sus permeabilidades de membrana. Esto tiene dos implicaciones importantes:

1. Para cualquier ion dado, un cambio de su concentración en el líquido extracelular cambiará el potencial de membrana en reposo, pero sólo al grado en que la membrana es permeable a ese ion. Puesto que *la membrana en reposo es más permeable al* K^+, un cambio de la concentración extracelular de K^+ tiene el mayor efecto sobre el potencial de membrana en reposo. Tal es el mecanismo detrás del hecho de que las "inyecciones letales" son de KCl (lo que aumenta las concentraciones extracelulares de K^+ y despolariza las células cardiacas).
2. Un cambio de la permeabilidad de la membrana a cualquier ion dado cambiará el potencial de membrana. Este hecho es fundamental en la producción de los impulsos nerviosos y musculares (capítulo 7). Más a menudo, son la abertura y el cierre de los canales de Na^+ y K^+ los que quedan involucrados, pero los canales de compuerta para Ca^{2+} y Cl^- también son muy importantes en fisiología.

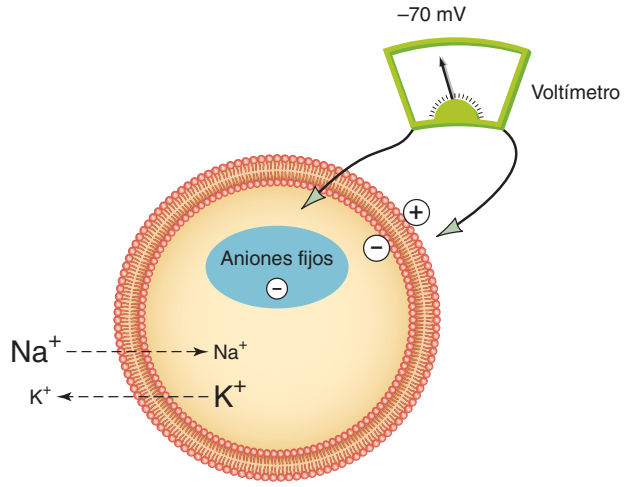


Figura 6-27 **Potencial de membrana en reposo.** Dado que algo de Na^+ escapa hacia la célula por difusión, el potencial de membrana en reposo no es tan negativo como el potencial de equilibrio del K^+. Como resultado, algo de K^+ se difunde hacia afuera de la célula, como lo indican las líneas discontinuas.

El potencial de membrana en reposo de casi todas las células en el cuerpo humano varía de –65 mV a –85 mV (en neuronas promedia –70 mV). Este valor está cerca del E_K porque la membrana plasmática en reposo es más permeable al K^+ que a otros iones; sin embargo, durante impulsos nerviosos y muscu-

APLICACIÓN CLÍNICA

El potencial de membrana en reposo es en particular sensible a cambios de la concentración plasmática de potasio. Dado que el mantenimiento de un potencial de membrana particular es crucial para la generación de eventos eléctricos en el corazón, los mecanismos que actúan principalmente por medio de los riñones mantienen las concentraciones plasmáticas de K^+ dentro de límites muy estrechos. Un aumento anormal de la concentración sanguínea de K^+ se llama **hiperpotasemia**. Cuando ocurre hiperpotasemia, puede entrar más K^+ a la célula. En términos de la ecuación de Nernst, la proporción $[K_o^+]/[K_i^+]$ está disminuida, lo cual reduce el potencial de membrana (lo lleva más cerca a cero) y, así, interfiere con la función apropiada del corazón. De hecho, en las *inyecciones letales* (como en las ejecuciones legales) se usa este principio para aumentar la concentración plasmática de K^+ hasta cifras que causan cese del latido cardiaco. Por estas razones, las concentraciones sanguíneas de electrólitos se vigilan con sumo cuidado en pacientes con enfermedad cardiaca o renal.

PISTAS de investigación clínica

Los estudios médicos de Jessica revelaron que tenía hiperpotasemia y datos anormales en el electrocardiograma (ECG).

- ¿Qué es la hiperpotasemia? ¿Cómo podría influir sobre las propiedades eléctricas del corazón, según lo indican los datos anormales en el ECG?

lares las propiedades de permeabilidad cambian, como se describirá en el capítulo 7. Una permeabilidad de membrana aumentada al Na^+ impulsa el potencial de membrana hacia el E_{Na} (+66 mV) durante un tiempo breve. Tal es la razón por la cual el término "en reposo" se usa para describir el potencial de membrana cuando no está produciendo impulsos.

Función de las bombas de Na^+/K^+

Dado que el potencial de membrana en reposo es menos negativo que el E_K, algo de K^+ se escapa hacia afuera de la célula (figura 6-27). La célula *no* está en equilibrio respecto a las concentraciones de K^+ y Na^+. Empero, dichas concentraciones se mantienen constantes debido al gasto constante de energía en el transporte activo por las bombas de Na^+/K^+. Estas últimas bombas actúan para contrarrestar los escapes y, así, mantienen el potencial de membrana.

En realidad, la bomba de Na^+/K^+ hace más que simplemente trabajar contra los escapes de iones; dado que transporta *tres* Na^+ hacia afuera de la célula por cada *dos* K^+ que introduce, tiene el efecto neto de contribuir a la carga intracelular negativa (figura 6-19). Este *efecto electrogénico* de las bombas añade aproximadamente 3 mV al potencial de membrana. Como resultado de todas estas actividades, una célula real tiene 1) una concentración intracelular relativamente constante de Na^+ y K^+, y 2) un potencial de membrana constante (en ausencia de estimulación) en nervios y músculos, de –65 mV a –85 mV. En la figura 6-28 se resumen los procesos que influyen sobre el potencial de membrana en reposo.

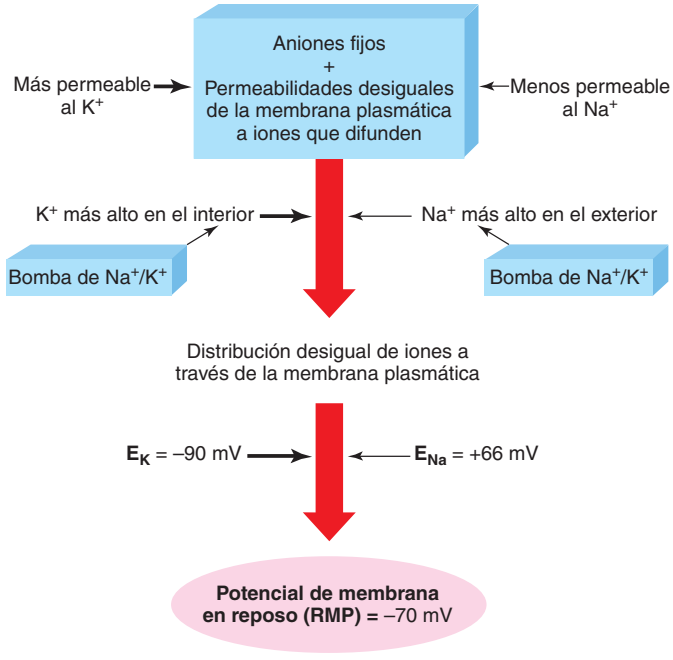


Figura 6-28 Procesos que influyen sobre el potencial de membrana en reposo. Como se muestra en esta figura, las bombas de Na^+/K^+ producen gradientes de concentración para Na^+ y K^+, y la presencia de aniones fijos y las diferentes permeabilidades de la membrana plasmática a iones que difunden da por resultado su distribución desigual a través de la membrana plasmática. La mayor permeabilidad de la membrana al K^+ hace que el potencial de membrana esté más cerca del potencial de equilibrio para K^+ (E_K) que para el Na^+ (E_{Na}). El potencial de membrana en reposo es diferente para distintas células; un valor de –70 mV es típico para las neuronas de mamífero.

6.5 EMISIÓN DE SEÑALES CELULARES

Las células se comunican mediante la emisión de señales químicas entre sí. Estas señales químicas son moléculas reguladoras liberadas por neuronas y glándulas endocrinas, y por diferentes células dentro de un órgano.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

11. Distinguir entre regulación sináptica, endocrina y paracrina.
12. Identificar dónde están ubicadas proteínas receptoras dentro de las células blanco.

La exposición sobre el potencial de membrana y la permeabilidad de la membrana plasmática a iones en la sección previa prepara el terreno para la exposición de los impulsos nerviosos en el capítulo 7. Los impulsos nerviosos son un tipo de señal que se conduce a lo largo del axón de una neurona. Con todo,

PUNTOS DE CONTROL

9a. Describa los potenciales de equilibrio del sodio y el potasio.
9b. Defina el potencial de membrana y explique cómo se mide.
10a. Explique la relación del potencial de membrana en reposo con los dos potenciales de equilibrio.
10b. ¿Qué función desempeñan las bombas de Na^+/K^+ en el establecimiento del potencial de membrana en reposo?

cuando los impulsos alcanzan el final del axón, la señal debe transmitirse de algún modo hacia la célula siguiente.

La *emisión de señales celular* se refiere a la manera en que las células se comunican entre sí. En ciertos casos especializados, la señal puede viajar directamente de una célula a la siguiente porque sus membranas plasmáticas están muy cerca una de otra, y su citoplasma es continuo a través de pequeñas *uniones intercelulares comunicantes (conexiones comunicantes)* que acoplan las células (figura 7-21). En estos casos, los iones y las moléculas reguladoras pueden viajar mediante difusión a través del citoplasma de células colindantes. Aun así, las células casi siempre emiten señales hacia otras al liberar sustancias químicas hacia el ambiente extracelular. En estos casos, la emisión de señales celulares puede dividirse en tres categorías generales: 1) emisión de señales paracrina; 2) emisión de señales sináptica), y 3) emisión de señales endocrina.

En la **emisión de señales paracrina** (figura 6-29*a*), las células dentro de un órgano secretan moléculas reguladoras que se difunden a través de la matriz extracelular hacia las *células blanco* (las que muestran respuesta a las moléculas reguladoras) cercanas. Se considera que la regulación paracrina es *local*, porque comprende las células de un órgano particular. Se han descubierto muchos reguladores paracrinos que regulan el crecimiento de órganos y coordinan las actividades de las diferentes células y tejidos dentro de un órgano.

La **emisión de señales sináptica** se refiere a los medios por los cuales las neuronas regulan sus células blanco. Se dice que el axón de una neurona (figura 1-11) *inerva* su órgano blanco por medio de una conexión funcional, o *sinapsis*, entre la terminación del axón y la célula blanco. Hay una pequeña brecha, o hendidura, sináptica entre las dos células, y las terminaciones del axón liberan reguladores químicos llamados *neurotransmisores* (figura 6-29*b*).

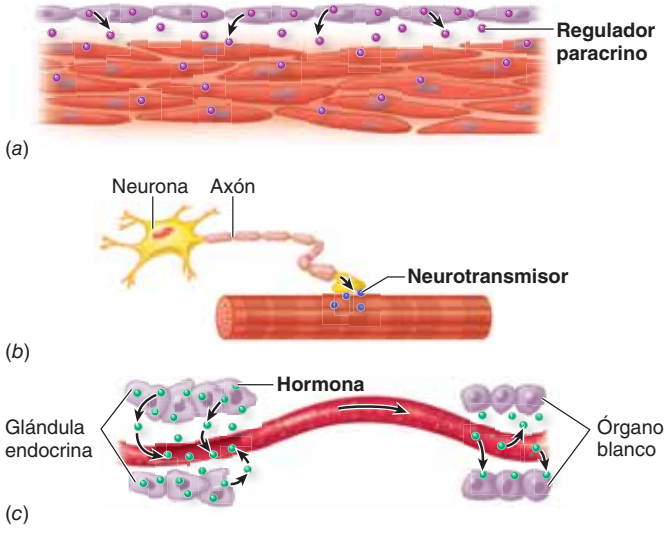


Figura 6-29 **Emisión de señales químicas entre células.** *a*) En la emisión de señales paracrina, las células de un órgano liberan moléculas reguladoras, y el blanco son otras células en el mismo órgano. *b*) En la emisión de señales sináptica, el axón de una neurona libera un neurotransmisor químico, que regula una célula blanco. *c*) En la emisión de señales endocrina, una glándula endocrina secreta hormonas hacia la sangre, la cual las conduce hacia los órganos blanco.

En la **emisión de señales endocrina**, las células de glándulas endocrinas secretan reguladores químicos llamados *hormonas* hacia el líquido extracelular. Las hormonas entran en la sangre y son transportadas por esta última hacia todas las células del cuerpo. De cualquier modo, sólo las células blanco para una hormona particular pueden mostrar respuesta a la hormona (figura 6-29*c*).

Para que una célula blanco muestre respuesta a una hormona, un neurotransmisor o un regulador paracrino, debe tener **proteínas receptoras** específicas para estas moléculas. Una célula típica puede tener algunos millones de proteínas receptoras. De éstas, aproximadamente 10 000 a 100 000 receptores pueden ser de un tipo dado en ciertas células. Al tomar en cuenta el número total de genes que codifican para receptor, el empalme alternativo de exones que puede producirse a partir de estos genes, y las posibles modificaciones postraduccionales de proteínas (capítulo 3), los científicos han estimado que los 200 tipos diferentes de células que se encuentran en el cuerpo humano pueden tener hasta 30 000 tipos diferentes de proteínas receptoras para diferentes moléculas reguladoras. Esta gran diversidad permite que las muchas proteínas reguladoras en el cuerpo ejerzan control fino sobre las características fisiológicas de los tejidos y órganos.

Dichas proteínas receptoras pueden estar localizadas sobre la superficie externa de la membrana plasmática de las células blanco, o dentro de la célula, en el citoplasma o el núcleo. La ubicación de las proteínas receptoras depende de si la molécula reguladora puede penetrar la membrana plasmática de la célula blanco (figura 6-30).

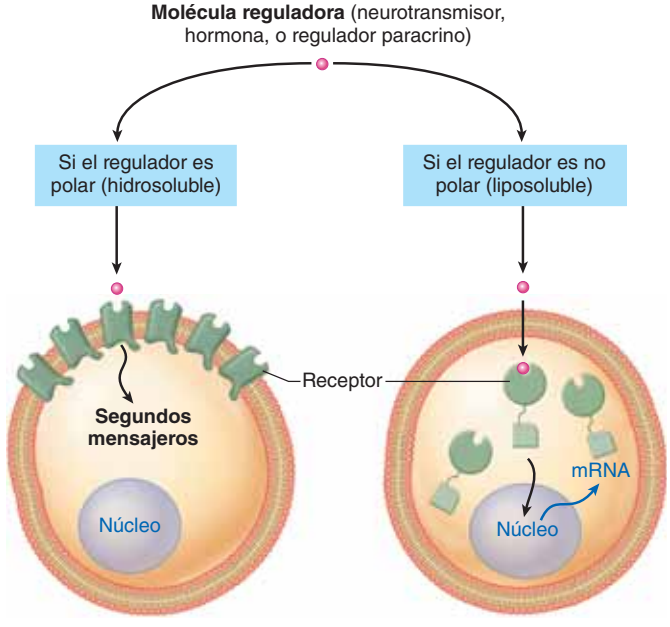


Figura 6-30 **Cómo influyen las moléculas reguladoras sobre sus células blanco.** Las moléculas reguladoras que son polares se unen a proteínas receptoras en la membrana plasmática de una célula blanco y los receptores activados envían segundos mensajeros hacia el citoplasma, que median las acciones de la hormona. Las moléculas reguladoras no polares pasan a través de la membrana plasmática y se unen a receptores dentro de la célula. Los receptores activados actúan en el núcleo para influir sobre la expresión genética. APR

Si la molécula reguladora es no polar, puede difundirse a través de la membrana celular y entrar a la célula blanco. Esas moléculas reguladoras no polares comprenden hormonas esteroides, hormonas tiroideas y gas óxido nítrico (un regulador paracrino). En estos casos, las proteínas receptoras tienen localización intracelular. Las moléculas reguladoras grandes o polares —como la adrenalina (una hormona amina), la acetilcolina (un neurotransmisor amina) y la insulina (una hormona polipeptídica)— no pueden entrar en sus células blanco. En estos casos, las proteínas receptoras están ubicadas sobre la superficie externa de la membrana plasmática.

Segundos mensajeros

Si una molécula reguladora polar se une a una proteína receptora en la membrana plasmática, ¿cómo puede influir sobre procesos que ocurren en la profundidad de las células? Aun cuando la molécula reguladora no entra a la célula, de alguna manera tiene que cambiar la actividad de proteínas específicas, incluso proteínas enzima, dentro del citoplasma. Esta proeza se logra por medio de intermediarios, conocidos como **segundos mensajeros**, que se envían hacia el citoplasma desde las proteínas receptoras en la membrana plasmática (figura 6-30).

Los segundos mensajeros pueden ser iones (con mayor frecuencia Ca^{2+}) que entran a la célula desde el líquido extracelular, o moléculas producidas dentro del citoplasma de la célula en respuesta a la unión de moléculas reguladoras polares a sus receptores en la membrana plasmática. Una molécula segundo mensajero importante es el **monofosfato de adenosina cíclico** (que se abrevia **AMP cíclico**, o **cAMP**). Los detalles de esta regulación se describen conjuntamente con la regulación neural y endocrina en los capítulos siguientes (p. ej., véase figura 7-31). A grandes rasgos, la secuencia general de eventos puede describirse de la siguiente manera:

1. La molécula reguladora polar se une a su receptor en la membrana plasmática.
2. Esto activa de manera indirecta una enzima en la membrana plasmática que produce cAMP a partir de su precursor, ATP, en el citoplasma celular.
3. Las concentraciones de cAMP aumentan, lo que activa enzimas previamente inactivas en el citoplasma.
4. Las enzimas activadas por cAMP a continuación cambian las actividades de la célula para producir la acción de la molécula reguladora.

La molécula reguladora polar (neurotransmisor, hormona, o regulador paracrino) no entra a la célula y, así, sus acciones se producen mediante el segundo mensajero. Por ejemplo, dado que la hormona adrenalina (epinefrina) usa cAMP como un segundo mensajero en su estimulación del corazón, estos efectos en realidad son producidos por cAMP dentro de las células cardiacas. El cAMP y varios otros segundos mensajeros se comentan conjuntamente con la acción de hormonas particulares en la sección 11.2.

Proteínas G

Note que, en el segundo paso de la lista previa, la unión de la proteína reguladora polar a su receptor activa *de manera indirecta* una proteína enzima en la membrana plasmática. Esto se debe a que la proteína receptora y la proteína enzima están en ubicaciones diferentes dentro de la membrana plasmática. Así, debe haber algo que viaja en la membrana plasmática entre el receptor y la enzima, de modo que la enzima pueda quedar activada. En 1994, el Premio Nobel de Fisiología o Medicina se otorgó por el descubrimiento de las **proteínas G**: tres subunidades proteínicas que se trasladan entre receptores y diferentes proteínas efectoras de membrana, entre ellas enzimas y canales de iones específicos. Las tres subunidades de la proteína se designan mediante las letras griegas alfa, beta y gamma (α, β y γ).

Cuando la molécula reguladora alcanza la membrana plasmática de su célula blanco y se une a su receptor, la subunidad α se disocia de las subunidades β-γ (que permanecen unidas una a la otra). La disociación de las subunidades α desde las subunidades β-γ ocurre porque la subunidad α libera GDP (bifosfato de guanosina), y se une a GTP (trifosfato de guanosina). La subunidad α (o en algunos casos las subunidades β-γ) a continuación se mueve por la membrana y se une a la proteína efectora, que es una enzima o un canal de ion. Esto activa temporalmente la enzima u opera el canal de ion (lo abre o lo cierra). Después, la subunidad alfa hidroliza el GTP hacia GDP y P_i (fosfato inorgánico), que hace que las tres subunidades vuelvan a agregarse y regresen hacia la proteína receptora. La figura 6-31 ilustra ese ciclo.

La proteína efectora en la figura 6-31 puede ser una enzima, como la enzima que produce la molécula segundo mensajero cAMP, esto puede observarse en la acción de la adrenalina y la noradrenalina sobre el corazón (figura 7-31). O bien, la proteína efectora puede ser un canal de ion, como puede observarse en la manera en que la acetilcolina (un neurotransmisor) hace que la frecuencia cardiaca se lentifique (figura 7-27). Puesto que hay un estimado de 400 a 500 diferentes receptores acoplados a proteína G para neurotransmisores, hormonas y reguladores paracrinos (más varios cientos más de receptores acoplados a proteína G que producen sensaciones de olfato y gusto), hay gran diversidad en sus efectos. Así, los casos específicos se consideran mejor de manera conjunta con los sistemas nervioso, sensorial y endocrino en los capítulos que siguen.

PUNTOS DE CONTROL

11. Distinga entre regulación sináptica, endocrina y paracrina.
12. Identifique la ubicación de las proteínas receptoras para diferentes moléculas reguladoras.

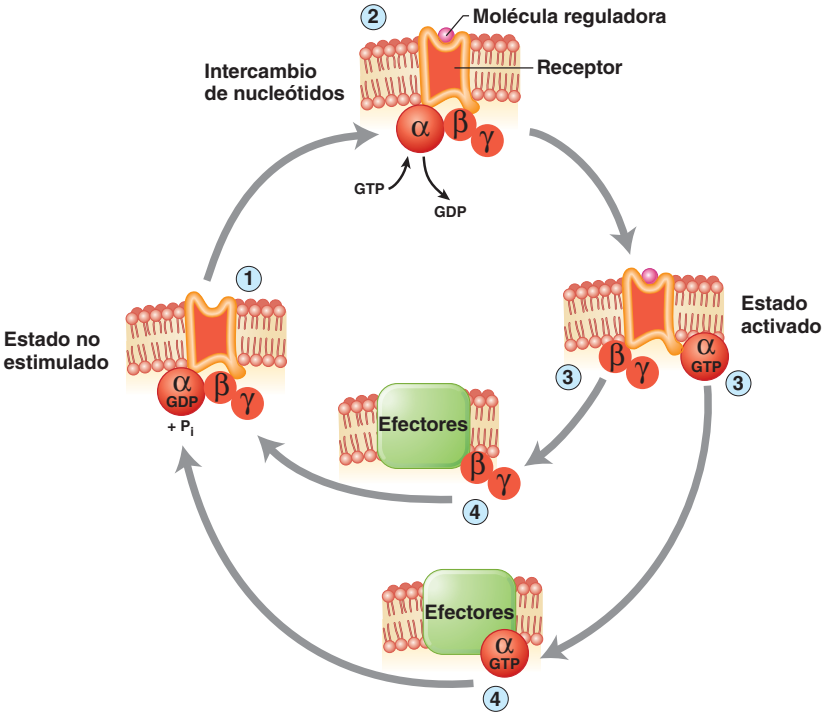


Figura 6-31 **Ciclo de la proteína G.** 1) Cuando el receptor no está unido a la molécula reguladora, las tres subunidades de la proteína G están agregadas juntas con el receptor, y la subunidad α se une al GDP. 2) Cuando la molécula reguladora se fija a su receptor, la subunidad α libera GDP y se une a GTP; esto permite que la subunidad α se disocie de las subunidades β-γ. 3) La subunidad α o el complejo β-γ se mueve a través de la membrana y se une a la proteína efectora (una enzima o un canal de ion). 4) La subunidad α divide el GTP hacia GDP y Pi, lo que hace que las subunidades α y β-γ se vuelvan a agregar y se unan al receptor no estimulado una vez más.
AP R

RESUMEN de investigación clínica

La hipoglucemia de Jessica hizo que sus proteínas transportadoras renales quedaran saturadas, lo que originó glucosuria (glucosa en la orina). La eliminación de la glucosa en la orina y sus efectos osmóticos consiguientes causaron la excreción urinaria de una cantidad excesiva de agua, lo que dio por resultado deshidratación. Esto aumentó la osmolalidad plasmática, lo que estimuló el centro de la sed en el hipotálamo. (La hiperglucemia y la sed y micción excesivas son los principales datos de la diabetes mellitus.) Además, la pérdida de agua plasmática (osmolalidad plasmática aumentada) causó un incremento de la concentración de los solutos plasmáticos, incluso K^+. La hiperpotasemia resultante afectó el potencial de membrana de las células miocárdicas del corazón, lo que produjo anormalidades eléctricas que se revelaron en el electrocardiograma de Jessica.

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 6 sobre *Trastorno recesivo genético renal* en el sitio de connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.

connect
ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos, y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0 —simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

Interacciones



HPer Links (hiperlink de HP [*Human Physiology*]) de transporte de membrana con los sistemas corporales

Sistema esquelético

- Los osteoblastos secretan Ca^{2+} y PO_4^{3-} hacia la matriz extracelular, lo que forma cristales de fosfato de calcio que explican la dureza del hueso (p. 690)

Sistema nervioso

- La glucosa entra a neuronas mediante difusión facilitada (p. 143)
- Los canales de iones sensibles a voltaje producen potenciales de acción, o impulsos nerviosos (p. 174)
- Los canales de iones en regiones particulares de una neurona se abren en respuesta a la unión a un ligando químico conocido como neurotransmisor (p. 183)
- Los neurotransmisores se liberan por axones mediante el proceso de exocitosis (p. 182)
- Los estímulos sensoriales por lo general causan la abertura de canales de iones y despolarización de células receptoras (p. 269)

Sistema endocrino

- Las hormonas lipofílicas pasan a través de la membrana celular de sus células blanco, donde después se unen a receptores en el citoplasma o en el núcleo (p. 323)
- Las bombas de Ca^+ de transporte activo y la difusión pasiva de Ca^+ son importantes en la mediación de las acciones de algunas hormonas (p. 328)
- La insulina estimula la difusión facilitada de glucosa hacia células de músculo esquelético (p. 347)

Sistema muscular

- El ejercicio aumenta el número de transportadores para la difusión facilitada de glucosa en la membrana de células musculares (p. 378)
- Los procesos de transporte de Ca^{2+} en el retículo endoplasmático de fibras de músculo esquelético son importantes en la regulación de la contracción muscular (p. 372)
- Los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje en la membrana celular de músculo liso se abren en respuesta a despolarización, lo que produce contracción del músculo (p. 395)

Sistema circulatorio

- Los procesos de transporte a través de las células endoteliales de capilares del cerebro se necesitan para que las moléculas crucen la barrera hematoencefálica y entren al cerebro (p. 171)
- La actividad eléctrica del corazón depende de la difusión de iones a través de la membrana plasmática de células miocárdicas (p. 425)
- Los transportadores de LDL para el colesterol sanguíneo se introducen a células de músculo liso arterial mediante endocitosis mediada por receptor (p. 437)

Sistema inmunitario

- Los linfocitos B secretan proteínas anticuerpos que funcionan en la inmunidad humoral (mediada por anticuerpos) (p. 503)
- Los linfocitos T secretan polipéptidos llamados citocinas, que promueven la respuesta inmunitaria mediada por células (p. 508)
- Las células presentadoras de antígeno rodean e introducen a su interior proteínas extrañas mediante pinocitosis, modifican estas proteínas, y las presentan a linfocitos T (p. 510)

Sistema respiratorio

- El oxígeno y el dióxido de carbono pasan a través de las células de los alvéolos pulmonares (sacos aéreos) por medio de difusión simple (p. 533)
- El surfactante se secreta hacia los alvéolos pulmonares mediante exocitosis (p. 540)

Sistema urinario

- La orina se produce como un filtrado del plasma sanguíneo, pero la mayor parte del agua filtrada se debe resorber de regreso hacia la sangre mediante ósmosis (p. 590)
- La ósmosis a través de la pared de los túbulos renales es promovida por poros de membrana conocidos como acuaporinas (p. 596)
- El transporte de urea ocurre de manera pasiva a través de regiones particulares de los túbulos renales (p. 595)
- La hormona antidiurética estimula la permeabilidad de los túbulos renales al agua (p. 595)
- La aldosterona estimula el transporte de Na^+ en una región del túbulo renal (p. 604)
- La glucosa y los aminoácidos se resorben mediante transporte activo secundario (p. 603)

Sistema digestivo

- Las células en el estómago tienen una bomba de transporte activo de H^+/K^+ ATPasa de membrana, que crea un jugo gástrico en extremo ácido (p. 625)
- El agua se absorbe en el intestino mediante ósmosis después de la absorción de cloruro de sodio (p. 634)
- Una proteína transportadora de membrana intestinal transporta dipéptidos y tripéptidos desde la luz del intestino hacia las células epiteliales (p. 651)

RESUMEN

6.1 Ambiente extracelular 131

A. Los líquidos corporales se dividen en un compartimiento intracelular y uno extracelular.
  1. El compartimiento extracelular consta de plasma sanguíneo y líquido intersticial o tisular.
  2. El líquido intersticial se deriva del plasma y regresa a este último.

B. La matriz extracelular consta de fibras de proteína de colágeno y elastina, y una sustancia fundamental amorfa.
  1. Las fibras de colágeno y elastina proporcionan apoyo estructural.
  2. La sustancia fundamental contiene glucoproteínas y proteoglucanos que forman un gel hidratado, que contiene la mayor parte del líquido intersticial.

6.2 Difusión y ósmosis 133

A. La difusión es el movimiento neto de moléculas o iones desde regiones de concentración más alta hacia regiones de concentración más baja.
  1. Se trata de un tipo de transporte pasivo —la energía térmica de las moléculas, no el metabolismo celular, proporciona la energía.
  2. La difusión neta cesa cuando la concentración es igual a ambos lados de la membrana.

B. El índice de difusión depende de diversos factores.
  1. El índice de difusión depende de la diferencia de concentración a través de los dos lados de la membrana.
  2. El índice depende de la permeabilidad de la membrana plasmática a la sustancia que se está difundiendo.
  3. El índice depende de la temperatura de la solución.
  4. El índice de difusión a través de una membrana también es directamente proporcional al área de superficie de la membrana, que puede aumentarse mediante adaptaciones como las microvellosidades.

C. La difusión simple es el tipo de transporte pasivo en el cual moléculas pequeñas y iones inorgánicos se mueven a través de la membrana plasmática.
  1. Los iones inorgánicos, como Na^+ y K^+, pasan a través de canales específicos en la membrana.
  2. Las hormonas esteroides y otros lípidos pueden pasar directamente a través de las capas de fosfolípidos de la membrana mediante difusión simple.

D. La ósmosis es la difusión simple de solvente (agua) a través de una membrana que es más permeable al solvente que al soluto.
  1. El agua se mueve desde la solución que está más diluida hacia la solución que tiene una concentración de soluto más alta.
  2. La ósmosis depende de una diferencia de la concentración total de soluto, no de la naturaleza química del soluto.
    a. La concentración de soluto total, en moles por kilogramo (litro) de agua, se mide en unidades de osmolalidad.
    b. La solución con la osmolalidad más alta tiene la presión osmótica más alta.
    c. El agua se mueve por ósmosis desde la solución con osmolalidad y presión osmótica más bajas, hacia la solución con osmolalidad y presión osmótica más altas.
  3. Se dice que las soluciones que contienen solutos osmóticamente activos que tienen la misma presión osmótica que el plasma (como NaCl al 0.9% y glucosa al 5%), son isotónicas respecto al plasma.
    a. Las soluciones con una presión osmótica más baja son hipotónicas; aquellas con una presión osmótica más alta son hipertónicas.
    b. Las células en una solución hipotónica ganan agua y se hinchan; aquellas en una solución hipertónica pierden agua y disminuyen de volumen (muestran crenación).
  4. La osmolalidad y presión osmótica del plasma son detectadas por los osmorreceptores en el hipotálamo del cerebro, y se mantienen dentro de un rango normal mediante la acción de la hormona antidiurética (ADH) liberada a partir de la parte posterior de la hipófisis.
    a. La osmolalidad aumentada de la sangre estimula los osmorreceptores.
    b. La estimulación de los osmorreceptores causa sed y desencadena la liberación de hormona antidiurética (ADH) desde la parte posterior de la hipófisis.
    c. La ADH promueve la retención de agua por los riñones, lo que sirve para mantener un volumen y osmolalidad sanguíneos normales.

6.3 Transporte mediado por transportador 142

A. El paso de glucosa, aminoácidos y otras moléculas polares a través de la membrana plasmática está mediado por proteínas transportadoras en la membrana celular.
  1. El transporte mediado por transportador muestra las propiedades de especificidad, competición y saturación.
  2. El índice de transporte de moléculas, como la glucosa, alcanza un máximo cuando los transportadores están saturados. Este índice máximo se conoce como transporte máximo (T_m).

B. El transporte de moléculas como glucosa desde el lado con concentración más alta hacia el lado con concentración más baja por medio de transportadores de membrana se llama difusión facilitada.
  1. Al igual que la difusión simple, la difusión facilitada es transporte pasivo —no se requiere energía celular.
  2. A diferencia de la difusión simple, la difusión facilitada muestra las propiedades de especificidad, competición y saturación.

C. El transporte activo de moléculas y iones a través de una membrana requiere el gasto de energía celular (ATP).
  1. En el transporte activo, los transportadores mueven moléculas o iones desde el lado con concentración más baja hacia el lado con concentración más alta.
  2. Un ejemplo de transporte activo es la acción de la bomba de Na^+/K^+.
    a. El sodio está más concentrado en el exterior de la célula, mientras que el potasio lo está en el interior de la célula.
    b. La bomba de Na^+/K^+ ayuda a mantener estas diferencias de concentración al transportar Na^+ hacia afuera de la célula y K^+ hacia adentro de la célula.

6.4 El potencial de membrana 149

A. El citoplasma de la célula contiene iones orgánicos con carga negativa (aniones) que no pueden abandonar la célula —son aniones "fijos".
  1. Estos aniones fijos atraen K^+, que es el ion inorgánico que puede pasar con mayor facilidad a través de la membrana plasmática.

2. Como resultado de esta atracción eléctrica, la concentración de K^+ dentro de la célula es mayor que la concentración de K^+ en el líquido extracelular.
3. Si el K^+ fuera el único ion difusible, las concentraciones de K^+ en el interior y el exterior de la célula alcanzarían un equilibrio.
   a. En este punto, el índice de entrada de K^+ (debido a atracción eléctrica) sería igual al índice de salida de K^+ (debido a difusión).
   b. A este equilibrio, aún habría una concentración más alta de cargas negativas dentro de la célula (debido a los aniones fijos) que fuera de la célula.
   c. A este equilibrio, el interior de la célula sería 90 mV negativo (–90 mV) en comparación con el exterior de la célula. Esa diferencia de potencial es el potencial de equilibrio de K^+ (E_K).
4. El potencial de membrana en reposo es menor que el E_K (por lo general –65 a –85 mV) porque también puede entrar algo de Na^+ a la célula.
   a. La concentración de Na^+ es más alta fuera de la célula que dentro de la misma, y el interior de la célula es negativo. Estas fuerzas atraen Na^+ hacia la célula.
   b. El índice de entrada de Na^+ por lo general es lento debido a que la membrana generalmente no es muy permeable al Na^+.

B. El índice lento de entrada de Na^+ se acompaña de un índice lento de escape de K^+ hacia afuera de la célula.
1. La bomba de Na^+/K^+ contrarresta este escape; de este modo, mantiene concentraciones constantes y un potencial de membrana en reposo constante.
2. Casi todas las células del cuerpo contienen muchas bombas de Na^+/K^+ que requieren un gasto constante de energía.
3. La bomba de Na^+/K^+ en sí contribuye al potencial de membrana porque bombea una cantidad mayor de Na^+ hacia afuera que la cantidad de K^+ que bombea hacia adentro (por una proporción de 3 a 2).

6.5 Emisión de señales celulares 153

A. Las células emiten señales unas a otras por lo general al secretar moléculas reguladoras hacia el líquido extracelular.

B. Hay tres categorías de regulación química entre las células.
1. La emisión de señales paracrina se refiere a la liberación de moléculas reguladoras que actúan dentro del órgano en el cual se sintetizan.
2. La emisión de señales sináptica se refiere a la liberación de neurotransmisores químicos por terminaciones de axón.
3. La emisión de señales endocrina se refiere a la liberación de moléculas reguladoras llamadas hormonas, que viajan en la sangre hacia sus células blanco.

C. Las moléculas reguladoras se unen a proteínas receptoras en sus células blanco.
1. Las proteínas receptoras son específicas para la molécula reguladora; puede haber hasta 30 000 tipos diferentes de proteínas receptoras para moléculas reguladoras en el cuerpo.
2. Si la molécula reguladora es no polar, puede penetrar en la membrana plasmática donde, en ese caso, sus proteínas receptoras están ubicadas dentro de la célula, en el citoplasma o el núcleo.
3. Si la molécula reguladora es polar, no puede penetrar en la membrana plasmática; en ese caso, sus receptores están ubicados en la membrana plasmática con sus sitios de unión expuestos al líquido extracelular.
4. Cuando una molécula reguladora polar se une a su receptor sobre la membrana plasmática, estimula la liberación de segundos mensajeros, que son moléculas o iones que entran al citoplasma y producen la acción del regulador dentro de su célula blanco.
   a. Por ejemplo, muchas moléculas reguladoras polares se unen a receptores que activan de manera indirecta una enzima que convierte ATP en cAMP.
   b. El aumento del cAMP dentro del citoplasma de la célula a continuación activa enzimas, y de esa manera lleva a cabo la acción de la molécula reguladora dentro de la célula.
5. Algunas proteínas receptoras de membrana plasmática son receptores acoplados a proteína G.
   a. Hay tres subunidades de proteína G, designadas α, β y γ, que se agregan a una proteína receptora de membrana plasmática.
   b. Cuando el receptor es activado por unión a su molécula reguladora, las proteínas G se disocian.
   c. Entonces, la subunidad α o el complejo β-γ se mueve a través de la membrana hacia una proteína efectora, que es una enzima o un canal de ion.
   d. De esta manera, la proteína efectora (enzima o canal de ion) y la proteína receptora pueden estar en diferentes ubicaciones en la membrana plasmática.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. El movimiento de agua a través de una membrana plasmática ocurre por
   a. una bomba de agua de transporte activo.
   b. un transportador de difusión facilitada.
   c. difusión simple a través de canales de la membrana.
   d. todas las anteriores.
2. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de la difusión facilitada de glucosa es *verdadera*?
   a. Se crea un movimiento neto desde la región que tiene una concentración más baja hacia la región con concentración más alta.
   b. Para ese transporte se requieren proteínas transportadoras en la membrana celular.
   c. Este transporte requiere energía obtenida a partir del ATP.
   d. Es un ejemplo de cotransporte.
3. Si un veneno como el cianuro suspendió la producción de ATP, ¿cuál de los procesos de transporte que siguen cesaría?
   a. El movimiento de Na^+ hacia afuera de una célula.
   b. Ósmosis.
   c. El movimiento de K^+ hacia afuera de una célula.
   d. Todas las anteriores.
4. Los eritrocitos muestran crenación en
   a. una solución hipotónica.
   b. una solución isotónica.
   c. una solución hipertónica.
5. El plasma tiene una osmolalidad de alrededor de 300 mOsm. La osmolalidad de la solución salina isotónica es igual a
   a. 150 mOsm.
   b. 300 mOsm.
   c. 600 mOsm.
   d. Ninguna de las anteriores.
6. ¿Cuál de estas afirmaciones que comparan una solución de NaCl 0.5 *m* y una solución de glucosa 1.0 *m* es *verdadera*?
   a. Tienen la misma osmolalidad.
   b. Tienen la misma presión osmótica.
   c. Son isotónicas entre sí.
   d. Todas las anteriores son verdaderas.
7. El ion difusible más importante en el establecimiento del potencial de membrana es
   a. K^+.
   b. Na^+.
   c. Ca^{2+}.
   d. Cl^-.
8. ¿Cuál de estas afirmaciones respecto a un incremento de la osmolalidad sanguínea es *verdadera*?
   a. Puede ocurrir como resultado de deshidratación.
   b. Causa una disminución significativa de la presión osmótica de la sangre.
   c. Se acompaña de un decremento de la secreción de ADH.
   d. Todas las anteriores son verdaderas.
9. En la hiperpotasemia, el potencial de membrana en reposo
   a. se mueve más lejos desde 0 milivoltios.
   b. se mueve más cerca a 0 milivoltios.
   c. permanece sin afección.
10. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de la bomba de Na^+/K^+ es *verdadera*?
    a. El Na^+ se transporta de manera activa hacia la célula.
    b. El K^+ se transporta de una manera activa hacia afuera de la célula.
    c. Un número igual de iones Na^+ y K^+ se transporta con cada ciclo de la bomba.
    d. Las bombas se encuentran constantemente activas en todas las células.
11. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de la difusión mediada por transportador es *verdadera*?
    a. Usa ATP celular.
    b. Se usa para la captación celular de glucosa sanguínea.
    c. Es una forma de transporte activo.
    d. Ninguna de las anteriores es verdadera.
12. ¿Cuál de éstos *no* es un ejemplo de cotransporte?
    a. Movimiento de glucosa y Na^+ a través de la membrana epitelial apical en el epitelio intestinal.
    b. Movimiento de Na^+ y K^+ mediante la acción de las bombas de Na^+/K^+.
    c. Movimiento de Na^+ y de glucosa a través de los túbulos renales.
    d. Movimiento de Na^+ hacia una célula mientras sale Ca^{2+}.
13. El potencial de membrana en reposo de una neurona o célula muscular es
    a. igual al potencial de equilibrio de potasio.
    b. igual al potencial de equilibrio de sodio.
    c. un poco menos negativo que el potencial de equilibrio de potasio.
    d. un poco más positivo que el potencial de equilibrio de sodio.
    e. no cambia por la estimulación.
14. Suponga que los canales de iones con compuerta para Na^+ o Ca^{2+} se abrieron en la membrana plasmática de una célula muscular. El potencial de membrana de esa célula
    a. se movería hacia el potencial de equilibrio para ese ion.
    b. se haría menos negativo que el potencial de membrana en reposo.
    c. se movería más lejos del potencial de equilibrio de potasio.
    d. todas las anteriores.
15. ¿Cuál de las afirmaciones que siguen respecto a segundos mensajeros es *falsa*?
    a. Se necesitan para mediar la acción de moléculas reguladoras no polares.
    b. Se liberan desde la membrana plasmática hacia el citoplasma de las células.
    c. Se producen en respuesta a la unión de moléculas reguladoras a receptores en la membrana plasmática.
    d. Producen las acciones intracelulares de moléculas reguladoras polares.

Pruebe su entendimiento

16. Describa usted las condiciones requeridas para producir ósmosis y explique por qué la ósmosis ocurre en estas circunstancias.
17. Explique cómo la difusión simple puede distinguirse de la difusión facilitada y cómo el transporte activo puede distinguirse del transporte pasivo.
18. Compare el potencial de membrana en reposo de una neurona con los potenciales de equilibrio de potasio y sodio. Explique cómo esta comparación se relaciona con las permeabilidades relativas de la membrana plasmática en reposo a estos dos iones.
19. Describa cómo las bombas de Na^+/K^+ contribuyen al potencial de membrana en reposo. Asimismo, describa cómo el potencial de membrana quedaría afectado si 1) los canales de Na^+ con compuerta se abrieran y 2) los canales de K^+ con compuerta se abrieran.

20. Explique cómo la permeabilidad de una membrana a la glucosa y al agua puede regularse mediante la inserción o eliminación de proteínas transportadoras. Dé ejemplos.
21. ¿Cuáles son los factores que influyen sobre el índice de difusión a través de la membrana plasmática? ¿Cuáles características estructurales se observan a menudo en membranas epiteliales especializadas para la difusión rápida?
22. Describa la secuencia de causa y efecto por la cual un defecto genético da por resultado transporte celular inapropiado y los síntomas de fibrosis quística.
23. Usando los principios de la ósmosis, explique por qué el movimiento Na^+ a través de una membrana plasmática va seguido por movimiento de agua. Use este concepto para explicar la lógica en la cual se basa la terapia de rehidratación oral.
24. Distinga entre transporte activo primario y transporte activo secundario; también entre cotransporte y contratransporte. Dé ejemplos de cada uno.
25. Describa los diferentes tipos de moléculas reguladoras que se encuentran en el cuerpo. ¿Cuáles son las células blanco para cada tipo de molécula reguladora?
26. ¿En qué difieren las moléculas reguladoras no polares y polares en términos de la localización de sus proteínas receptoras en las células blanco, así como el mecanismo de sus acciones?
27. ¿Cuáles son los receptores acoplados a proteína G? Explique su función en lo que se refiere a la manera en que moléculas reguladoras particulares influyen sobre diferentes proteínas efectoras en la membrana.

Pruebe su habilidad analítica

28. El manitol es un azúcar que no pasa a través de las paredes de los capilares sanguíneos en el cerebro (no cruza la "barrera hematoencefálica" [capítulo 7]). Tampoco cruza las paredes de los túbulos renales, las estructuras que transportan el filtrado de sangre para que se convierta en orina (capítulo 17). Explique por qué el manitol puede describirse como osmóticamente activo. ¿Cómo podría su administración clínica ayudar a prevenir tumefacción del cerebro en presencia de traumatismo encefálico? Asimismo, explique el efecto que podría tener sobre el contenido de agua de la orina.
29. Comente el transporte mediado por transportador. ¿Cómo podría distinguir experimentalmente entre los diferentes tipos de transporte mediado por transportador?
30. Al recordar el efecto del cianuro (capítulo 5), explique cómo podría determinar el grado al cual las bombas de Na^+/K^+ contribuyen al potencial de membrana en reposo. Usando una medición del potencial de membrana en reposo como su guía, ¿cómo podría determinar de manera experimental la permeabilidad relativa de la membrana plasmática al Na^+ y K^+?
31. Usando sólo la información que aparece en este capítulo, explique cómo la insulina (una hormona polipeptídica polar) causa aumento del transporte de glucosa plasmática hacia las células musculares.
32. Usando sólo la información que se presenta en este capítulo, explique cómo la hormona antidiurética (ADH, también llamada vasopresina) —una hormona polipeptídica polar— puede estimular las células epiteliales en los riñones para que se hagan más permeables al agua.
33. La adrenalina aumenta la frecuencia cardiaca y hace que los bronquíolos (las vías respiratorias) se dilaten al usar cAMP como un segundo mensajero. Suponga que un fármaco aumentó el cAMP en las células musculares del corazón y del músculo liso bronquiolar; ¿qué efectos tendría el fármaco? ¿Podría dar a una persona cAMP por vía intravenosa y duplicar la acción de la adrenalina? Explique.

Pruebe su habilidad cuantitativa

Suponga que una membrana semipermeable separa dos soluciones. Una solución tiene 0.72 g de glucosa aforados a 1.0 L de agua; la otra tiene 0.117 g de NaCl aforados a 1.0 L de agua. Dado que la glucosa tiene un peso molecular de 180 y el NaCl tiene un peso molecular de 58.5, efectúe los cálculos que siguen.

34. Calcule la molalidad y la osmolalidad de cada solución (vea figura 6-10).
35. Dadas sus respuestas, señale si ocurrirá ósmosis y, de ser así, en qué dirección (suponiendo que la membrana es permeable al agua pero no a la glucosa o al NaCl).

Use la ecuación de Nernst y la concentración de iones proporcionada en la figura 6-26 para efectuar los cálculos que siguen.

36. Calcule el potencial de equilibrio para el K^+ (E_K) si su concentración extracelular aumenta desde 5 mM hasta 10 mM. Al comparar esto con el E_K normal, ¿el cambio es una despolarización o una hiperpolarización?
37. Usando las concentraciones de cloruro (Cl^-) proporcionadas, calcule el potencial de equilibrio para Cl^-. Dada su respuesta, ¿debe entrar Cl^- a la célula o salir de la misma si la membrana plasmática repentinamente se hace permeable a él (dado un potencial de membrana de –70 mV)?

CAPÍTULO

7

Sistema nervioso

Neuronas y sinapsis

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Difusión a través de la membrana plasmática 135**
- **Transporte mediado por acarreador 142**
- **Potencial de membranas 149**

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

7.1 Neuronas y células neurogliales 163
Neuronas 163
Clasificación de neuronas y nervios 165
Células neurogliales 166
Neurilema y vaina de mielina 167
Funciones de los astrocitos 170

7.2 Actividad eléctrica en los axones 172
Compuerta de iones en axones 173
Potenciales de acción 174
Conducción de impulsos nerviosos 178

7.3 Sinapsis 180
Sinapsis eléctricas: uniones intercelulares comunicantes 181
Sinapsis químicas 182

7.4 Acetilcolina como un neurotransmisor 185
Canales regulados químicamente 185
Acetilcolinesterasa (AChE) 189
Acetilcolina en el PNS 189
Acetilcolina en el CNS 190

7.5 Monoaminas como neurotransmisores 191
Serotonina como neurotransmisor 192
Dopamina como neurotransmisor 192
Noradrenalina como neurotransmisor 194

7.6 Otros neurotransmisores 194
Aminoácidos como neurotransmisores 194
Polipéptidos como neurotransmisores 196
Endocannabinoides como neurotransmisores 197
Óxido nítrico y monóxido de carbono como neurotransmisores 198
ATP y adenosina como neurotransmisores 198

7.7 Integración sináptica 199
Plasticidad sináptica 199
Inhibición sináptica 200

Resumen 202

Actividades de revisión 203



Investigación clínica

Las calificaciones de Sandra han estado mejorando y se premia yendo a comer en un restaurante de mariscos; sin embargo, después de apenas empezar a comer algunos mejillones y almejas recolectados en la costa local, comienza a quejarse de debilidad muscular intensa. Se llama a los paramédicos y cuando examinan a Sandra se dan cuenta de que tiene un párpado caído y que su bolso contiene un frasco de prescripción para un inhibidor de la MAO. Cuando se le interroga, Sandra declara que recientemente se le practicó un tratamiento con botox y que el inhibidor de la MAO se le prescribió para tratar su depresión clínica. La investigación adicional revela que los mariscos se recolectaron de las aguas al principio de una marea roja y que la presión arterial de Sandra estaba dentro del rango normal.

Algunos de los términos y conceptos nuevos que encontrará comprenden:

- Canales sensibles a voltaje y la acción de la saxitoxina
- Liberación de neurotransmisor y la acción de la toxina botulínica
- Neurotransmisores monoamina y monoaminooxidasa (MAO)

7.1 NEURONAS Y CÉLULAS NEUROGLIALES

El sistema nervioso está compuesto de neuronas, que producen impulsos electroquímicos y los conducen, y por células de sostén, que ayudan a las funciones de las neuronas. Las neuronas se clasifican desde los puntos de vista funcional y estructural; los diversos tipos de células de sostén desempeñan funciones especializadas.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. Describir los diferentes tipos de neuronas y células de sostén, e identificar sus funciones.
2. Identificar la vaina de mielina y describir cómo se forma en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico.
3. Describir la naturaleza e importancia de la barrera hematoencefálica.

El sistema nervioso se divide en **sistema nervioso central** (**CNS**, del inglés *central nervous system*), el cual incluye el cerebro y la médula espinal, y el **sistema nervioso periférico** (**PNS**, del inglés *peripheral nervous system*), que comprende los *pares craneales* que surgen desde el cerebro y los *nervios espinales* que surgen a partir de la médula espinal.

El sistema nervioso está compuesto de sólo dos tipos principales de células: neuronas y células de sostén. Las **neuronas** son las subunidades estructurales y funcionales básicas del sistema nervioso; están especializadas para responder a estímulos físicos y químicos, conducir impulsos electroquímicos, y liberar reguladores químicos. Por medio de estas actividades, las neuronas permiten la percepción de estímulos sensoriales, el aprendizaje, la memoria, y el control de músculos y glándulas. Casi ninguna neurona puede dividirse mediante mitosis, aunque muchas pueden regenerar una porción cortada o emitir ramas nuevas pequeñas en ciertas condiciones.

Las *células de sostén* ayudan a las funciones de las neuronas y son alrededor de cinco veces más abundantes que estas últimas. Por lo general a las células de sostén se les denomina en conjunto **neuroglia**, o simplemente **células gliales** (del griego medio *glia*, "pegamento"). A diferencia de las neuronas, que no se dividen por mitosis (salvo por células madre neurales particulares; sección 8.1), las células gliales son capaces de dividirse por mitosis. Esto ayuda a explicar por qué los tumores cerebrales en adultos por lo general están compuestos de células gliales más que de neuronas.

Neuronas

Aunque las neuronas varían considerablemente de tamaño y forma, por lo general tienen tres regiones principales: 1) un cuerpo celular, 2) dendritas y 3) un axón (figuras 7-1 y 7-2). Puede hacerse referencia a las dendritas y los axones de manera genérica como *prolongaciones* o extensiones desde el cuerpo celular.

El **cuerpo celular** es la porción agrandada de la neurona que contiene el núcleo. Es el "centro nutricional" de la neurona, donde se producen macromoléculas. El cuerpo celular y las dendritas de mayor tamaño (no así los axones) contienen *cuerpos de Nissl,* que se observan al microscopio como gránulos que se tiñen de color oscuro. Los cuerpos de Nissl están compuestos de pilas grandes de retículo endoplasmático rugoso, que se necesitan para la síntesis de proteínas de membrana. Los cuerpos celulares dentro del CNS a menudo están aglomerados hacia grupos llamados *núcleos* (que no deben confundirse con el núcleo de una célula). Los cuerpos celulares en el PNS por lo general se encuentran en agrupaciones llamadas *ganglios* (cuadro 7-1).

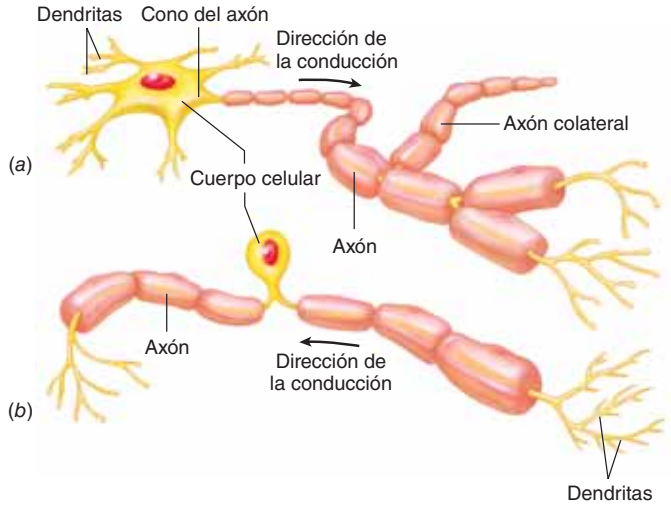


Figura 7-1 La estructura de dos clases de neuronas. *a*) Neurona motora y *b*) neurona sensitiva. AP|R

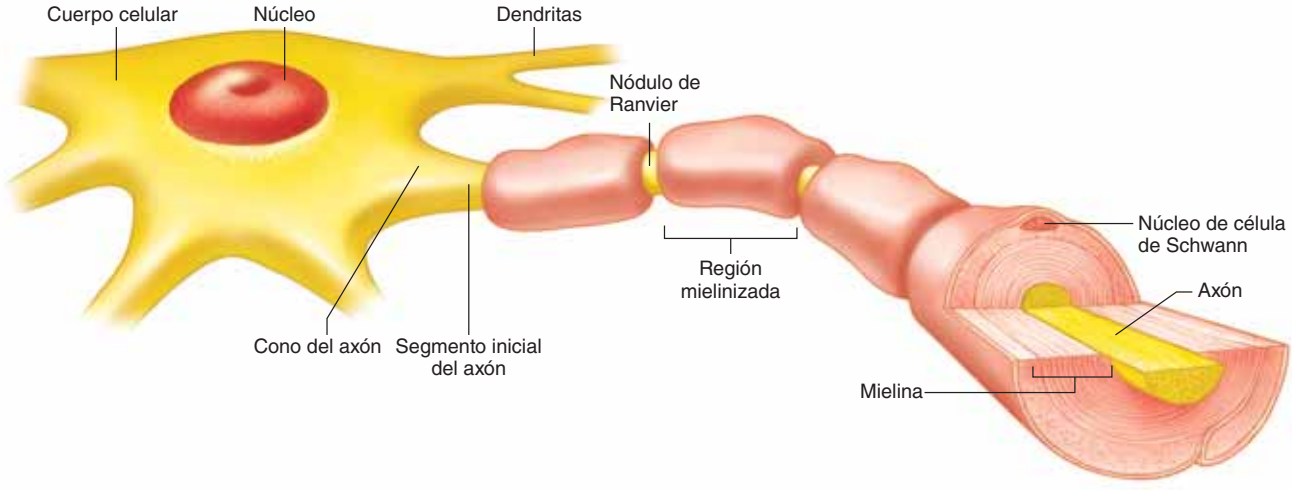


Figura 7-2 **Partes de una neurona.** El axón de esta neurona está envuelto por células de Schwann, que forman una vaina de mielina. APR

Cuadro 7-1 | Terminología referente al sistema nervioso

Término	Definición
Sistema nervioso central (CNS)	Cerebro y médula espinal
Sistema nervioso periférico (PNS)	Nervios, ganglios y plexos nerviosos (fuera del CNS)
Neurona de asociación (interneurona)	Neurona multipolar localizada por completo dentro del CNS
Neurona sensitiva (neurona aferente)	Neurona que transmite impulsos desde un receptor sensitivo hacia el CNS
Neurona motora (neurona eferente)	Neurona que transmite impulsos desde el CNS hasta un órgano efector; por ejemplo, un músculo
Nervio	Colección parecida a cable de muchos axones en el PNS; puede ser "mixto" (contener fibras tanto sensoriales como motoras)
Nervio motor somático	Nervio que estimula la contracción de músculos esqueléticos
Nervio motor autonómico	Nervio que estimula (o inhibe) la contracción de músculo liso y músculo cardiaco, y que estimula la secreción glandular
Ganglio	Agrupación de cuerpos celulares de neuronas ubicadas fuera del CNS
Núcleo	Agrupación de cuerpos celulares de neuronas dentro del CNS
Tracto	Agrupación de axones que interconectan regiones del CNS

Las **dendritas** (del griego *dendron*, "rama de árbol") son prolongaciones delgadas y ramificadas que se extienden desde el citoplasma del cuerpo celular. Las dendritas proporcionan un área receptiva que transmite impulsos electroquímicos graduados hacia el cuerpo celular. El **axón** es una prolongación más larga que conduce impulsos, llamados *potenciales de acción* (sección 7.2) desde el cuerpo celular hacia la periferia. El origen del axón cerca del cuerpo celular es una región expandida llamada el **montículo** (o promontorio) **axonal**. Adyacente al montículo axonal está el **segmento inicial del axón**, que es la región donde se generan los primeros potenciales de acción. La longitud de los axones varía desde sólo 1 mm hasta más de 1 m o más de longitud (para axones que se extienden desde el CNS hasta los pies). Hacia sus extremos, los axones pueden producir hasta 200 o más ramas llamadas **colaterales de axón**, y cada una de éstas puede dividirse para hacer sinapsis con muchas otras neuronas. De esta manera, un axón del CNS único puede hacer sinapsis con hasta otras 30 000 a 60 000 neuronas.

Dado que los axones pueden ser bastante largos, se requieren mecanismos especiales para transportar orgánulos y proteínas desde el cuerpo celular hasta las terminales del axón. Este **transporte axonal** depende de energía y a menudo se divide en un *componente rápido* y dos *componentes lentos*. El componente rápido (a 200 a 400 mm/día) transporta principalmente vesículas membranosas (importantes para la transmisión sináptica [sección 7.3]). Un componente lento (a 0.2 a 1 mm/día) transporta microfilamentos y microtúbulos del citoesqueleto, mientras que el otro componente lento (a 2 a 8 mm/día) transporta más de 200 proteínas diferentes, entre ellas las que son cruciales para la función sináptica. Los componentes lentos parecen transportar su carga en periodos de actividad repentina rápidos, con pausas frecuentes, de modo que el índice general de transporte es mucho más lento que el que ocurre en el componente rápido.

Puede haber transporte axonal desde el cuerpo celular hacia el axón y las dendritas. Esta dirección se llama **transporte anterógrado**, y comprende motores moleculares de proteínas

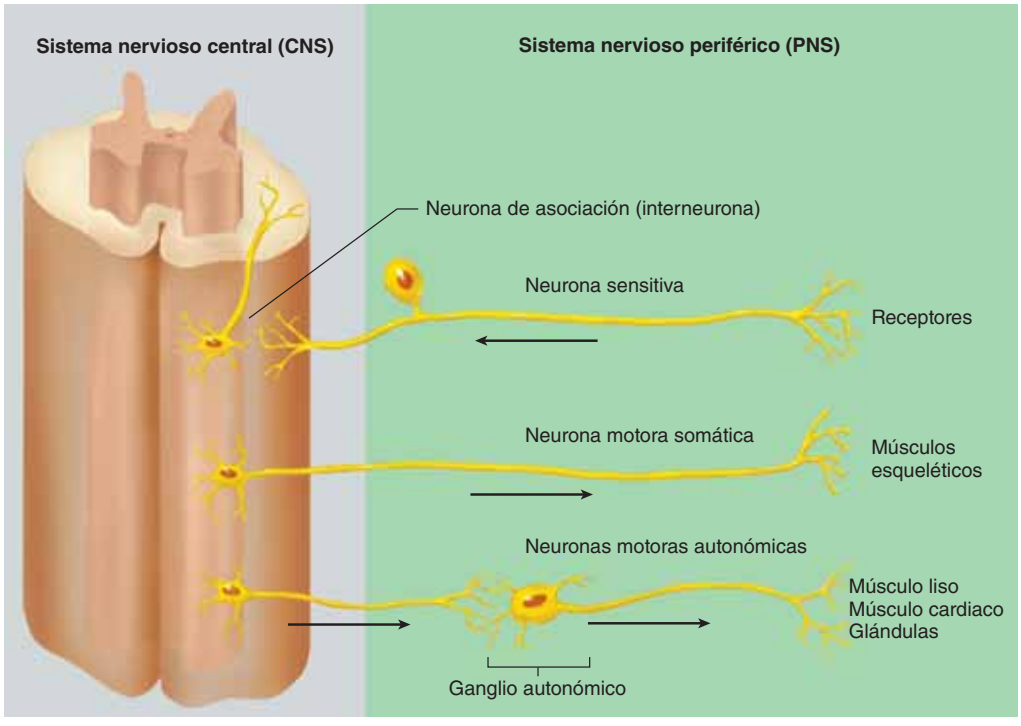


Figura 7-3 **Relación entre CNS y PNS.** Las neuronas sensitivas y motoras del PNS portan información hacia adentro, y hacia afuera, respectivamente, del CNS (cerebro y médula espinal). AP R

cinesina que mueven la carga a lo largo de los túbulos del citoesqueleto (sección 3.2). Por ejemplo, los motores de cinesina mueven vesículas sinápticas, mitocondrias y canales de iones desde el cuerpo celular a través del axón. Se observa transporte anterógrado similar en las dendritas, a medida que las cinesinas mueven receptores postsinápticos para neurotransmisores y canales de iones a lo largo de los microtúbulos en las dendritas.

En contraste, el transporte axonal en la dirección opuesta —es decir, a lo largo del axón y las dendritas hacia el cuerpo celular— se conoce como **transporte retrógrado**, y comprende proteínas motoras moleculares de *dineínas.* Las dineínas mueven membranas, vesículas y diversas moléculas a lo largo de microtúbulos del citoesqueleto hacia el cuerpo celular de la neurona. El transporte retrógrado también puede ser la causa del movimiento del virus del herpes, el virus de la rabia y la toxina tetánica desde las terminaciones nerviosas hacia los cuerpos celulares.

Clasificación de neuronas y nervios

Las neuronas pueden clasificarse de acuerdo con su función o estructura. La clasificación funcional se basa en la dirección en la cual conducen impulsos (figura 7-3). Las **neuronas sensoriales**, o **aferentes**, conducen impulsos desde receptores sensoriales *hacia* el CNS. Las **neuronas motoras**, o **eferentes**, conducen impulsos *hacia afuera* del CNS hacia órganos efectores (músculos y glándulas). Las **neuronas de asociación**, o **interneuronas**, están localizadas por completo dentro del CNS y desempeñan las funciones de asociación, o integración, del sistema nervioso.

Hay dos tipos de neuronas motoras: somáticas y autonómicas. Las **neuronas motoras somáticas** se encargan del control tanto reflejo como voluntario de los músculos esqueléticos. Las **neuronas motoras autonómicas** inervan (envían axones hacia) los efectores involuntarios: músculo liso, músculo cardiaco y glándulas. Los cuerpos celulares de las neuronas del sistema nervioso autónomo que inervan estos órganos están ubicados fuera del CNS en ganglios del sistema nervioso autónomo (figura 7-3). Las neuronas del sistema nervioso autónomo tienen dos subdivisiones: *simpáticas* y *parasimpáticas.* Las neuronas motoras autonómicas, junto con sus centros de control central, constituyen el *sistema nervioso autónomo*, que es el tema del capítulo 9.

La clasificación estructural de las neuronas se basa en el número de prolongaciones que extienden desde el cuerpo celular de la neurona (figura 7-4). Las **neuronas seudounipolares** tienen una prolongación corta que se ramifica como una T para formar un par de prolongaciones más largas. Se llaman seudounipolares (del latín tardío *pseudo*, "falso") porque, aunque se originan con dos prolongaciones, durante el desarrollo embrionario temprano sus dos prolongaciones convergen y se fusionan parcialmente. Las neuronas sensoriales son seudounipolares: una de las prolongaciones ramificadas recibe estímulos sensoriales y produce impulsos nerviosos; la otra lleva esos impulsos a sinapsis dentro del cerebro o la médula espinal. Desde el punto de vista anatómico, la parte de la prolongación que conduce impulsos hacia el cuerpo celular puede considerarse una dendrita y la parte que conduce impulsos en dirección contraria al cuerpo celular puede considerarse un axón. Empero, en el aspecto funcional, la prolongación ramificada se comporta como un axón largo, único, que conduce de manera continua potenciales de acción (impulsos nerviosos). Sólo las proyecciones pequeñas en el extremo receptivo de la prolongación funcionan como dendritas típicas, al conducir impulsos electroquímicos graduados más que potenciales de acción. Las **neuronas bipolares** tienen dos prolongaciones, una en cada extremo; este tipo se encuentra en la retina del ojo.

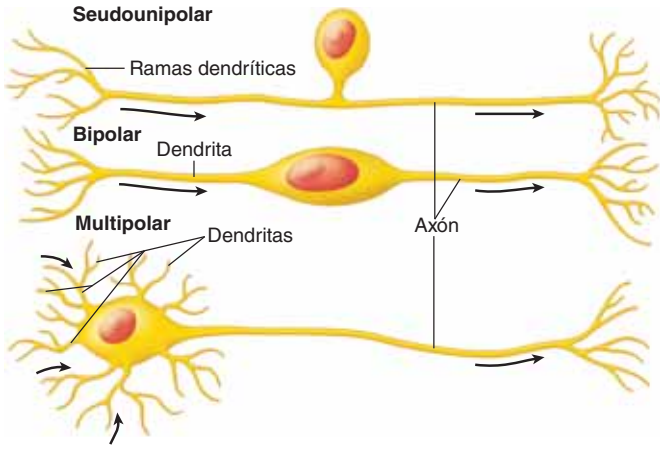


Figura 7-4 **Tres diferentes tipos de neuronas.** Las neuronas seudounipolares, que son sensitivas, tienen una prolongación que se divide. Las neuronas bipolares, que se encuentran en la retina y la cóclea, tienen dos prolongaciones. Las neuronas multipolares, que son neuronas motoras y de asociación, tienen muchas dendritas y un axón. AP|R

Las **neuronas multipolares**, el tipo más común, tienen varias dendritas y un axón que se extienden desde el cuerpo celular; las neuronas motoras son buenos ejemplos de este tipo.

Un **nervio** es un haz de axones ubicado fuera del CNS. Casi todos los nervios están compuestos de fibras tanto motoras como sensitivas, de modo que reciben el nombre de *nervios mixtos*. Con todo, algunos de los pares craneales sólo contienen fibras sensitivas: éstos son los nervios de los cuales dependen los sentidos especiales de la vista, la audición, el gusto y el olfato. Un haz de axones en el CNS es conocido como **tracto**.

Células neurogliales

A diferencia de otros órganos "empacados" en el tejido conjuntivo derivado del mesodermo (la capa media del tejido embrionario), casi todas las células de sostén del sistema nervioso se derivan de la misma capa de tejido embrionario (ectodermo) que produce las neuronas. El término *neuroglia* (o *glía*) tradicionalmente se refiere a las células de sostén del CNS, pero en el uso actual las células de sostén del PNS también reciben el nombre de células gliales.

Hay dos tipos de células neurogliales en el sistema nervioso periférico:

1. **Células de Schwann** (también llamadas *neurolemocitos*), que forman vainas de mielina alrededor de axones periféricos.
2. **Células satélite, o gliocitos ganglionares**, que sostienen cuerpos de células neuronales dentro de los ganglios del PNS.

Se tienen cuatro tipos de células neurogliales en el CNS (figura 7-5):

1. **Oligodendrocitos**, que forman vainas de mielina alrededor de los axones del CNS.
2. **Microglia**, que migra a través del CNS y fagocita material extraño y degenerado.
3. **Astrocitos**, que ayudan a regular el ambiente externo de las neuronas en el CNS.
4. **Células ependimarias**, células epiteliales que revisten los ventrículos (cavidades) del cerebro y el conducto central de la médula espinal.

La microglia es singular entre las células neurogliales por cuanto es de origen hematopoyético (en la médula ósea) y, de hecho, puede ser reabastecida por monocitos (un tipo de leucocitos) desde la sangre. Las células de la microglia en el estado

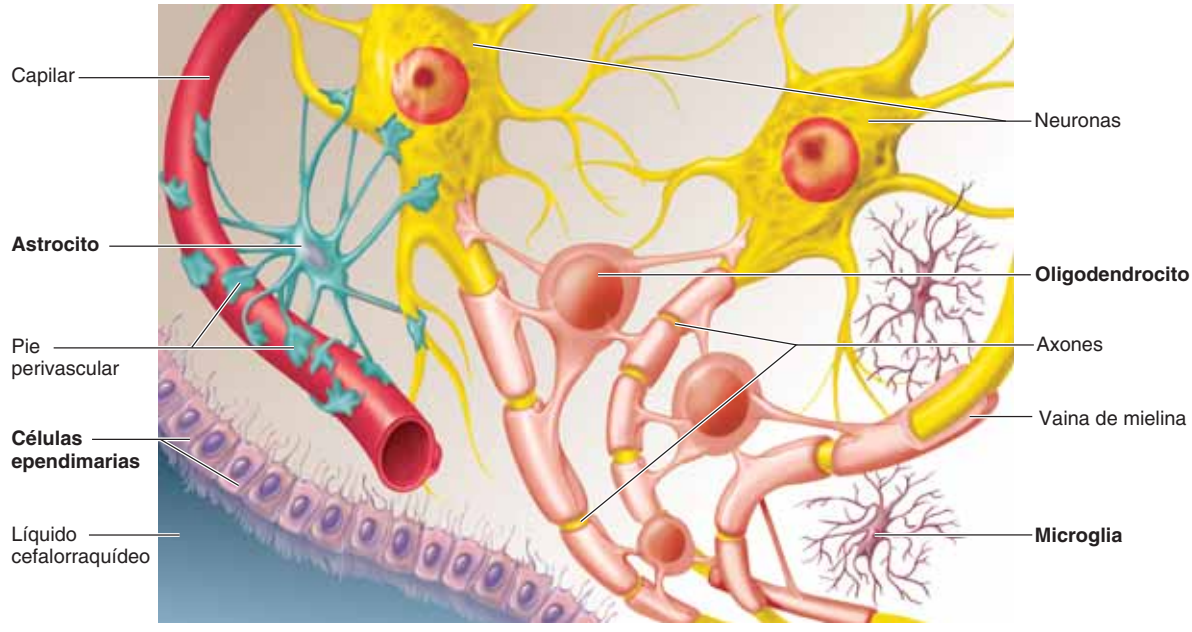


Figura 7-5 **Diferentes tipos de células neurogliales.** Los oligodendrocitos forman vainas de mielina alrededor de axones en el CNS. Los astrocitos tienen extensiones que rodean tanto los capilares sanguíneos como las neuronas. La microglia es fagocítica y las células ependimarias revisten los ventrículos cerebrales y el conducto central de la médula espinal. AP|R

Cuadro 7-2 | Células neurogliales y sus funciones

Tipo de célula	Ubicación	Funciones
Células de Schwann	PNS	También llamadas neurolemocitos, producen las vainas de mielina alrededor de los axones mielinizados del sistema nervioso periférico; rodean todos los axones del PNS (mielinizados y amielínicos) para formar una vaina neurilémica, o vaina de Schwann
Células satélite	PNS	Apoyan las funciones de neuronas dentro de ganglios sensitivos y autonómicos; también se llaman gliocitos ganglionares
Oligodendrocitos	CNS	Forman vainas de mielina alrededor de axones centrales, lo que produce la "sustancia blanca" del CNS
Microglia	CNS	Fagocitan agentes patógenos y restos celulares en el CNS
Astrocitos	CNS	Cubren capilares del CNS e inducen la barrera hematoencefálica; interactúan metabólicamente con neuronas y modifican el ambiente extracelular de las neuronas
Células ependimarias	CNS	Forman el revestimiento epitelial de cavidades del cerebro (ventrículos) y el conducto central de la médula espinal; cubren penachos de capilares para formar plexos coroides —estructuras que producen el líquido cefalorraquídeo

"en reposo" tienen un cuerpo celular pequeño y muchas prolongaciones celulares finas. Sin embargo, dichas células no están realmente en reposo, porque sus prolongaciones están moviéndose de manera constante a medida que las células examinan su ambiente extracelular. La infección, el traumatismo o cualquier estado alterado puede llevar a *activación de microglia,* en la cual las células adoptan forma ameboide y se transforman en células fagocíticas móviles. Siguen quimiocinas (atrayentes químicos, incluso ATP) al sitio de infección o daño, donde pueden proliferar mediante división celular. Pueden matar agentes patógenos exógenos; eliminar dendritas, terminales de axón, y mielina dañados, y otros restos dentro del CNS, y liberar sustancias químicas antiinflamatorias. Si bien la microglia se necesita para reparación, las células de la microglia sobreactivas pueden liberar radicales libres (sección 19.1) que contribuyen a enfermedades neurodegenerativas. Las funciones de las otras células neurogliales se describen en detalle en las secciones siguientes y se resumen en el cuadro 7-2.

Neurilema y vaina de mielina

Todos los axones en el PNS (mielinizados y amielínicos) están rodeados por una vaina continua viva de células de Schwann, conocida como **neurilema**, o **vaina de Schwann**. Los axones del CNS, en contraste, carecen de un neurilema (las células de Schwann sólo se encuentran en el PNS). Esto es importante en términos de la regeneración de axones dañados, como se describirá en breve.

Algunos axones en el PNS y el CNS están rodeados por una **vaina de mielina**. En el PNS, esta cobertura aislante se forma por envolturas sucesivas de la membrana celular de células de Schwann; en el CNS, se forma por oligodendrocitos. Los axones de menos de 2 micrómetros (2 μm) de diámetro por lo general son *amielínicos* (carecen de vaina de mielina), mientras que los de mayor tamaño es probable que estén *mielinizados.* Los axones mielinizados conducen impulsos con mayor rapidez que los amielínicos.

Vaina de mielina en el PNS

En el proceso de formación de mielina en el PNS, las células de Schwann se fijan y ruedan alrededor del axón, de manera muy parecida a envolver un alambre con cinta de aislar. Aun así, a diferencia de la cinta de aislar, las vueltas de la célula de Schwann se hacen en el mismo punto, de modo que cada envoltura se superpone con las capas previas. El número de veces que las células de Schwann dan vuelta al axón y, así, el número de capas en la vaina de mielina, es mayor para axones más gruesos que para los más delgados.

El citoplasma, entre tanto, se fuerza hacia la región externa de la célula de Schwann, de modo muy parecido a exprimir el dentífrico hasta la parte superior del tubo a medida que se enrolla la parte inferior (figura 7-6). Cada célula de Schwann sólo envuelve alrededor de 1 mm de axón y deja brechas de axón expuesto entre células de Schwann adyacentes. Estas brechas en una vaina de mielina se conocen como **nódulos de Ranvier**. Las

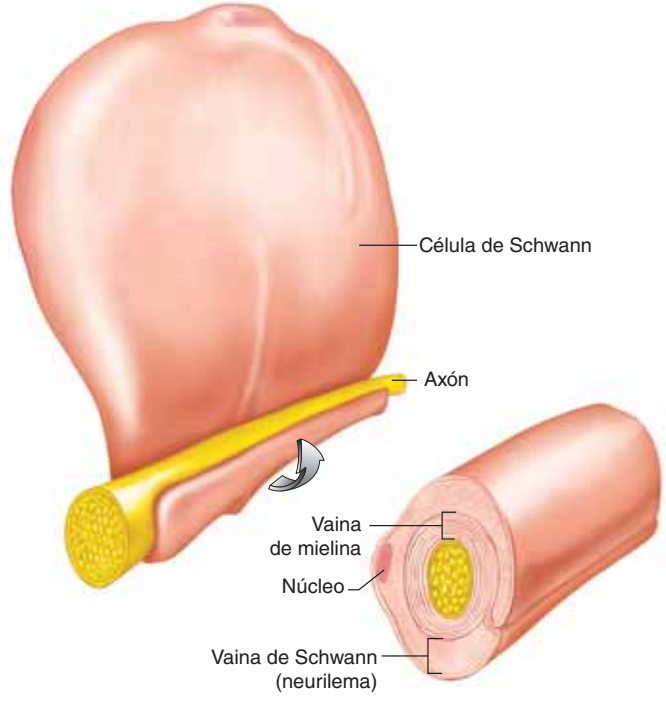


Figura 7-6 La formación de una vaina de mielina alrededor de un axón periférico. La vaina de mielina se forma mediante envolturas sucesivas de las membranas de la célula de Schwann, lo que deja la mayor parte del citoplasma de dicha célula fuera de la mielina. Así, la vaina de Schwann es externa a la vaina de mielina. AP|R

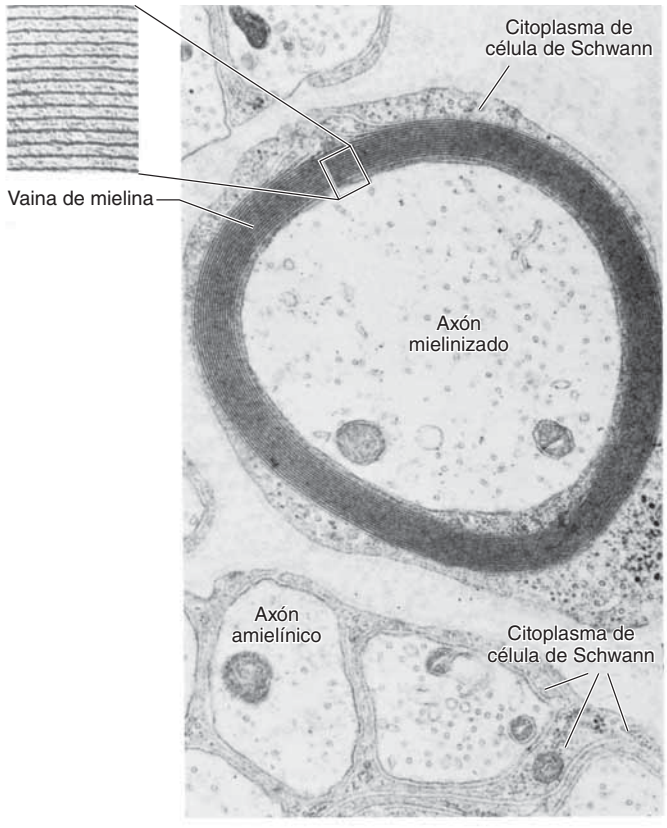


Figura 7-7 **Micrografía electrónica de axones amielínicos y mielinizados.** Note que los axones mielinizados tienen citoplasma de célula de Schwann en el exterior de su vaina de mielina, y que el citoplasma de la célula de Schwann también rodea a axones amielínicos. AP|R

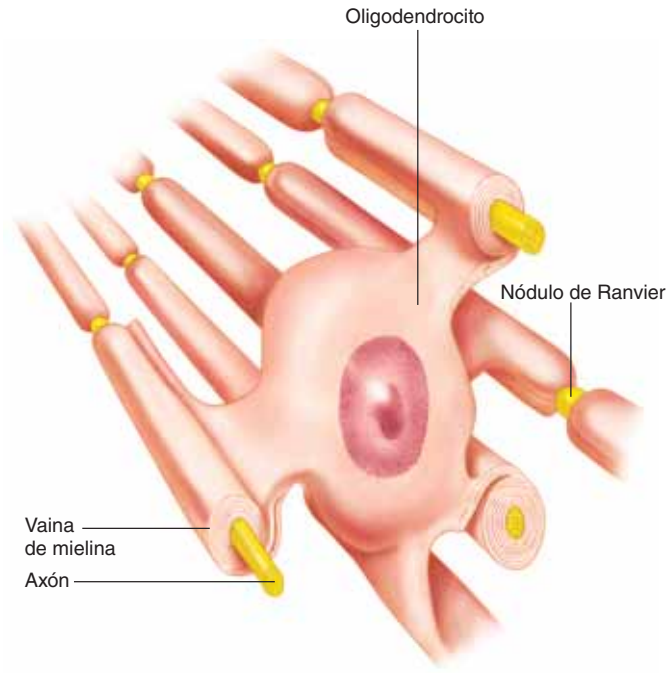


Figura 7-8 **Formación de vaina de mielina en el CNS por un oligodendrocito.** Un oligodendrocito forma vainas de mielina alrededor de varios axones. AP|R

envolturas sucesivas de membrana de célula de Schwann proporcionan aislamiento alrededor del axón y dejan sólo los nódulos de Ranvier expuestos para producir impulsos nerviosos.

Las células de Schwann permanecen vivas a medida que su citoplasma se fuerza hacia el exterior de la vaina de mielina. Como resultado, los axones mielinizados del PNS están rodeados por una vaina viva de células de Schwann, o neurilema (figuras 7-6 y 7-7). Los axones amielínicos también están rodeados por un neurilema, pero difieren de los axones mielinizados por cuanto carecen de las múltiples envolturas de membrana plasmática de células de Schwann que componen la vaina de mielina.

Vaina de mielina en el CNS

Como se mencionó, las vainas de mielina del CNS están formadas por oligodendrocitos. Este proceso ocurre en su mayor parte durante el periodo posnatal (después del nacimiento) y continúa hasta el final de la adolescencia. En algunas regiones del cerebro puede continuar más tarde hasta la adultez y hay evidencia de que el aprendizaje de ciertas actividades (como tocar piano), en particular durante la niñez, puede aumentar la mielinización.

A diferencia de una célula de Schwann, que forma una vaina de mielina alrededor de sólo un axón, cada oligodendrocito tiene extensiones, como los tentáculos de un pulpo, que forman vainas de mielina alrededor de varios axones (figura 7-8).

APLICACIÓN CLÍNICA

La **esclerosis múltiple** (**MS**, del inglés *multiple sclerosis*) es una enfermedad neurológica común, que por lo general se diagnostica entre los 20 y los 40 años de edad (más a menudo en mujeres). Es un padecimiento crónico, con remisiones y recaídas, y avance progresivo de síntomas que son muy variables y que incluyen alteraciones sensoriales, disfunción motora y espasticidad, problemas de la vejiga urinaria y del intestino, fatiga y otros. La infiltración del CNS con linfocitos (en particular células T; capítulo 15) y el ataque inmunitario de antígenos propios llevan a degeneración de oligodendrocitos y vainas de mielina, que pueden presentar *esclerosis*, o cicatrices (del griego *sklerosis*, "endurecido") seguidas por degeneración axonal. Así, se cree que la MS es una enfermedad autoinmunitaria (sección 15.6). Dado que esta degeneración es difundida y afecta diferentes áreas del sistema nervioso en diferentes personas, la MS tiene una variedad más amplia de síntomas que cualquier otra enfermedad neurológica. No se entienden por completo las causas de la MS, pero se cree que comprenden varios genes que afectan la susceptibilidad del individuo a agentes ambientales (como virus) que pueden desencadenar un ataque inmunitario de antígenos propios en el CNS. Las células inmunitarias involucradas se conocen como linfocitos T autorreactivos (sección 15.5), que deben pasar de la sangre al cerebro para mantener la inflamación de la cual depende la destrucción neural en la MS. El tratamiento para la MS comprende fármacos que reducen la actividad autoinmunitaria y la inflamación (como interferón-β) y fármacos que interfieren con la entrada de linfocitos T autorreactivos al CNS.

Las vainas de mielina alrededor de axones del CNS imparten a este tejido un color blanco; así, las áreas del CNS que contienen una concentración alta de axones forman la **sustancia blanca**. La **sustancia gris** del CNS está compuesta de concentraciones altas de cuerpos celulares y dendritas, que carecen de vainas de mielina.

Regeneración de un axón cortado

Cuando un axón en un nervio periférico se corta, la porción distal del axón que se cortó del cuerpo celular se degenera y es fagocitada por células de Schwann. Las células de Schwann, rodeadas por la membrana basal, a continuación forman un *tubo de regeneración* (figura 7-9) a medida que parte del axón que está conectado al cuerpo celular empieza a crecer y muestra movimiento ameboide. Se cree que las células de Schwann del tubo de regeneración secretan sustancias químicas que atraen el extremo del axón en crecimiento y el tubo de regeneración ayuda a guiar el axón que se está regenerando hacia su destino apropiado. Incluso un nervio importante cortado puede volver a conectarse quirúrgicamente —y restablecer en su mayor parte su función— si la intervención quirúrgica se efectúa antes de que ocurra muerte de tejido.

Después de lesión de la médula espinal, algunas neuronas mueren como resultado directo del traumatismo. Otras neuronas y oligodendrocitos en la región mueren más tarde porque producen "receptores de muerte" que promueven la apoptosis ("suicidio" celular; sección 3.5). La lesión del CNS estimula el crecimiento de ramas colaterales del axón, pero los axones centrales tienen una capacidad mucho más limitada para regenerarse que los periféricos. La regeneración de los axones del CNS se evita, en parte, por proteínas inhibidoras en las membranas de las vainas de mielina. Asimismo, la regeneración de axones del CNS se evita por una cicatriz glial que finalmente se forma a partir de astrocitos. Esta cicatriz glial bloquea físicamente la regeneración del axón e induce la producción de proteínas inhibidoras.

Hasta la fecha se han identificado tres proteínas inhibidoras del crecimiento, producidas por oligodendrocitos, las cuales incluyen glucoproteínas que se relacionan con las vainas de mielina de axones del CNS. Estas moléculas inhiben el crecimiento de un axón cortado al unirse a un receptor (llamado el receptor *Nogo*) en el axón.

Sorprende que las células de Schwann en el PNS también produzcan proteínas de mielina que pueden inhibir la regeneración del axón. Después de lesión del axón en el PNS, células de Schwann y macrófagos eliminan con rapidez (por medio de fagocitosis) los fragmentos de mielina vieja. Asimismo, después de lesión, las células de Schwann rápidamente dejan de producir las proteínas inhibidoras. Los cambios rápidos en la función de las células de Schwann luego de lesión (figura 7-9) crean un ambiente propicio para la regeneración del axón en el PNS.

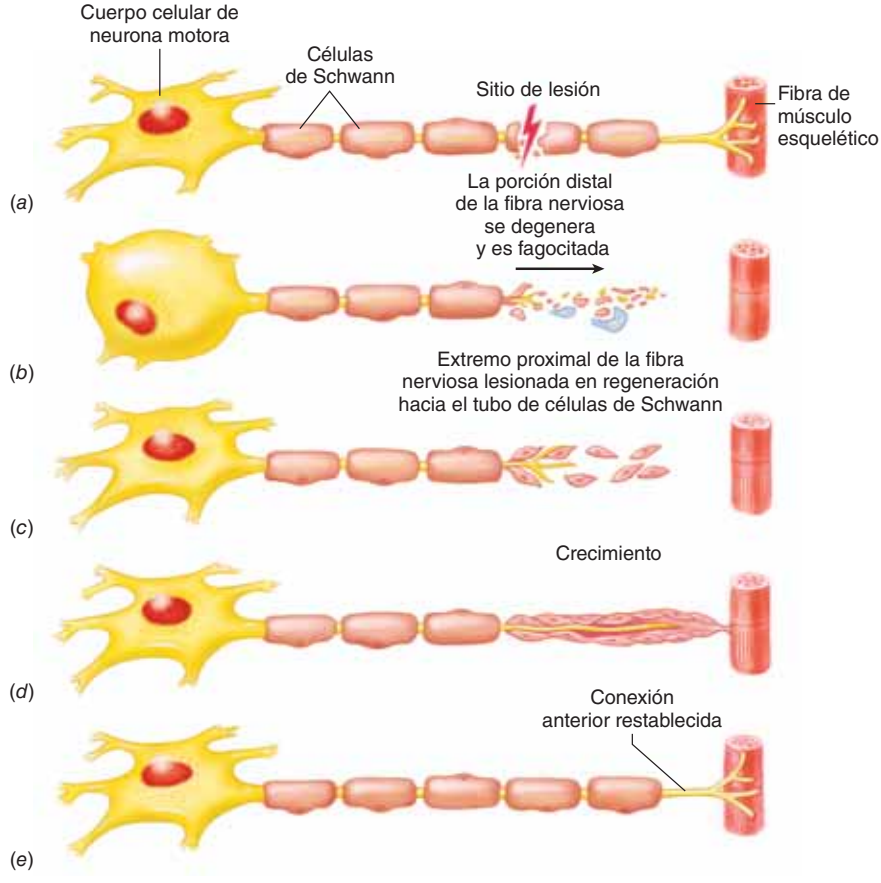


Figura 7-9 **Proceso de regeneración de neuronas.** *a*) Si una neurona se corta a través de un axón mielinizado, la porción proximal puede sobrevivir, pero *b*) la porción distal se degenerará por fagocitosis. *c*) y *d*) La vaina de mielina proporciona una vía para la regeneración de un axón, y *e*) se restituye la inervación.

Neurotrofinas

En un cerebro fetal en desarrollo, sustancias químicas llamadas **neurotrofinas** promueven el crecimiento neuronal. El *factor de crecimiento nervioso (NGF)* fue la primera neurotrofina que se identificó; otras incluyen el *factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)*; el *factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF)*; *neurotrofina-3* y *neurotrofina-4/5* (el número depende de la especie animal). El NGF y la neurotrofina-3 se conocen por ser en particular importantes en el desarrollo embrionario de neuronas sensoriales y ganglios simpáticos.

Las neurotrofinas también tienen funciones importantes en el sistema nervioso del adulto. El NGF se requiere para el mantenimiento de ganglios simpáticos y hay evidencia de que las neurotrofinas son indispensables para que las neuronas sensoriales maduras se regeneren después de lesión. Además, el GDNF puede necesitarse en el adulto para mantener neuronas motoras espinales y sostener neuronas en el cerebro que usan la sustancia química dopamina como un neurotransmisor.

Funciones de los astrocitos

Los astrocitos (del griego *aster*, "estrella") son células estrelladas grandes con muchas prolongaciones citoplasmáticas que se radian hacia afuera (figura 7-10). Son las más abundantes de las células gliales en el CNS y constituyen hasta 90% del tejido nervioso en algunas áreas del cerebro.

Los astrocitos tienen prolongaciones que terminan en *pies terminales* que rodean los capilares del CNS, de hecho, toda la superficie de estos capilares está cubierta por el pie terminal del astrocito. Además, los astrocitos tienen otras extensiones adyacentes a las sinapsis entre el axón terminal de una neurona y la dendrita o el cuerpo celular de otra neurona. Así, los astrocitos se encuentran en situación ideal para influir sobre las interacciones entre neuronas, y entre neuronas y la sangre.

He aquí algunas de las funciones propuestas de los astrocitos:

1. **Los astrocitos captan K^+ desde el líquido extracelular.** Dado que el K^+ se difunde hacia afuera de las neuronas durante la producción de impulsos nerviosos (sección 7.2), esta función puede ser importante en el mantenimiento del ambiente iónico apropiado para las neuronas.
2. **Los astrocitos captan algunos neurotransmisores liberados por las terminaciones axonales de las neuronas.** Por ejemplo, el neurotransmisor glutamato (el principal neurotransmisor excitatorio de la corteza cerebral) es captado hacia astrocitos y transformado hacia glutamina (figura 7-10). La glutamina a continuación se libera de regreso hacia las neuronas, que pueden usarla para volver a formar el neurotransmisor glutamato. La glutamina proveniente de astrocitos también puede ser usada por otras neuronas para producir GABA, el principal neurotransmisor inhibidor en el cerebro.
3. **El pie terminal del astrocito que rodea a los capilares sanguíneos capta glucosa desde la sangre.** La glucosa se metaboliza hacia ácido láctico o lactato (figura 7-10). El lactato a continuación se libera y las neuronas lo usan como una fuente de energía; lo metabolizan de manera aeróbica hacia CO_2 y H_2O para la producción de ATP. De este modo, las exploraciones por tomografía por emisión de positrones (PET, de *positron emission tomography*) y las imágenes por resonancia magnética (MRI) (sección 8.2), que visualizan ubicaciones del cerebro por su actividad metabólica, se basan en las funciones de los astrocitos, así como de las neuronas.
4. **Los astrocitos liberan lactato, que ayuda a la función de neuronas.** Las neuronas pueden captar glucosa y lactato, pero las neuronas activas parecen depender del lactato para sostener una tasa alta de respiración celular aeróbica. Los astrocitos, no así casi todas las neuronas, pueden almacenar glucógeno y usarlo para producir lactato, que es liberado y transportado hacia neuronas. Evidencia más nueva sugiere que la glucogenólisis en astrocitos y la liberación subsiguiente de lactato se necesitan para la consolidación de recuerdos a largo plazo en el hipocampo del cerebro (capítulo 8).
5. **Los astrocitos parecen ser necesarios para la formación de sinapsis en el CNS.** Pocas sinapsis se forman en ausencia de astrocitos, y las que lo hacen son defectuosas. Las sinapsis normales en el CNS están envainadas por astrocitos (figura 7-10).

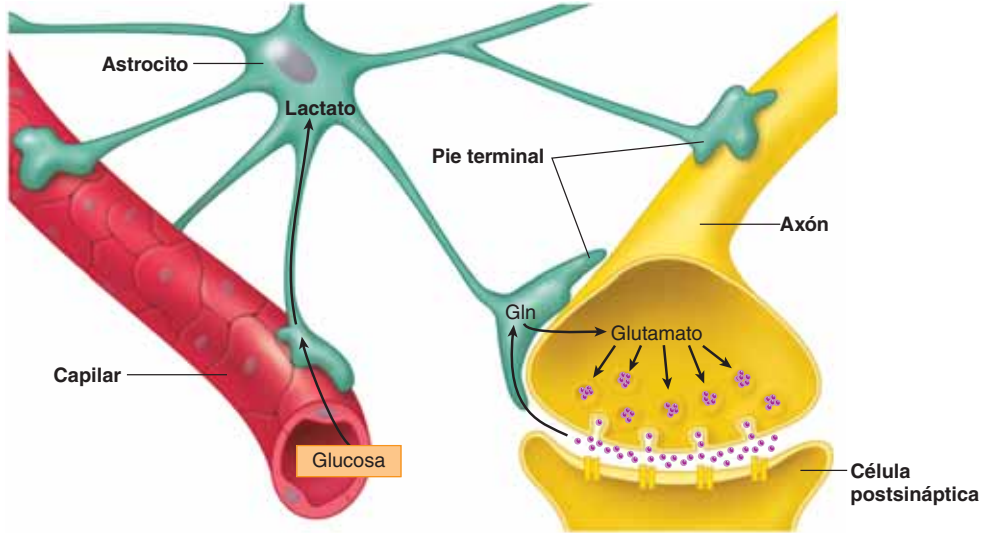


Figura 7-10 **Los astrocitos tienen prolongaciones que terminan en capilares y neuronas.** El pie terminal del astrocito capta glucosa desde los capilares sanguíneos y usa esto para ayudar a proporcionar sustratos de energía para neuronas. Los astrocitos también captan el neurotransmisor glutamato a partir de las sinapsis y lo convierten en glutamina (Gln), que a continuación se recicla hacia las neuronas. APR

6. **Los astrocitos regulan la neurogénesis en el cerebro del adulto.** Parecen ser necesarios para que las células madre en el hipocampo y la zona subventricular (capítulo 8) se diferencien tanto hacia células gliales como hacia neuronas.
7. **Los astrocitos inducen la formación de la barrera hematoencefálica.** La naturaleza de dicha barrera se describe en la sección siguiente.
8. **Los astrocitos liberan sustancias químicas transmisoras que pueden estimular neuronas o inhibirlas.** Esos llamados *gliotransmisores* comprenden glutamato, ATP, adenosina derivada de ATP liberado, y D-serina. El glutamato liberado por astrocitos auxiliado por la D-serina estimula un tipo de receptor de glutamato sobre ciertas neuronas (secciones 7.6 y 7.7), mientras que el ATP o la adenosina proveniente de astrocitos inhibe neuronas particulares.

La actividad neural también influye sobre la función de los astrocitos. Si bien los astrocitos no producen potenciales de acción (impulsos), pueden clasificarse como excitables porque muestran respuesta a estimulación por cambios transitorios de su concentración intracelular de Ca^{2+}. Los potenciales de acción en neuronas pueden desencadenar un aumento del Ca^{2+} dentro de una región localizada de un astrocito, lo cual a su vez estimula la liberación de ATP y otros gliotransmisores que afectan la transmisión sináptica de neuronas. Cuando los astrocitos liberan ATP, la adenosina derivada de ellos por enzimas ATPasa extracelulares puede estimular un aumento de la concentración de Ca^{2+} dentro de astrocitos cercanos. Estos astrocitos a continuación también liberan ATP, que causa un aumento de la concentración de Ca^{2+} dentro de otros astrocitos. Esto se ha descrito como *onda de* Ca^{2+} que se disemina entre astrocitos y se aleja de la neurona activa.

Un aumento de la concentración de Ca^{2+} puede promover la producción de prostaglandina E_2, que se libera desde el pie terminal del astrocito que rodea vasos sanguíneos cerebrales y estimula la vasodilatación. Puesto que esta cadena de eventos se desencadena por la liberación de ATP desde neuronas activas, un aumento de la actividad neural dentro de una región del cerebro se acompaña de un incremento del flujo sanguíneo hacia esa región.

Barrera hematoencefálica

Los capilares en el cerebro, a diferencia de los de casi todos los otros órganos, carecen de poros entre las células endoteliales adyacentes (células que componen las paredes de los capilares). En lugar de eso, todas las células endoteliales propias de los capilares del cerebro están unidas entre sí por zonas de oclusión (uniones intercelulares herméticas); por ende, a diferencia de otros órganos, el cerebro no puede obtener moléculas desde el plasma sanguíneo mediante un proceso de filtrado inespecífico. En lugar de eso, las moléculas dentro de los capilares cerebrales deben moverse a través de las células endoteliales mediante difusión y transporte activo, así como por endocitosis y exocitosis. Esta característica de los capilares del cerebro impone una **barrera hematoencefálica** muy selectiva.

Los componentes estructurales de la barrera hematoencefálica —las zonas de oclusión (uniones intercelulares herméticas) entre células endoteliales de capilares del cerebro— restringen el movimiento paracelular de moléculas entre células epiteliales (capítulo 6), lo que exige que las moléculas, en lugar de eso, sigan la ruta transcelular y pasen a través de las células epiteliales. El O_2 y CO_2 no polares, así como algunas moléculas orgánicas, como el alcohol y los barbitúricos, pueden pasar a través de los componentes fosfolípidos de las membranas plasmáticas en cada lado de las células endoteliales de los capilares. Los iones y las moléculas polares requieren canales de iones y proteínas transportadoras en la membrana plasmática para moverse entre la sangre y el cerebro; por ejemplo, la glucosa plasmática puede pasar hacia el cerebro usando proteínas transportadoras especializadas conocidas como GLUT1. Los transportadores de glucosa GLUT1, que se encuentran en casi todas las regiones del cerebro, siempre están presentes; no requieren estimulación por insulina como los transportadores GLUT4 en los músculos esqueléticos (capítulo 11) o el hipotálamo (la región del cerebro que contiene los centros del hambre; capítulos 8 y 19). La barrera hematoencefálica también tiene un componente metabólico, lo que incluye diversas enzimas que pueden metabolizar y desactivar moléculas en potencia tóxicas.

Hay evidencia de que los astrocitos pueden inducir muchas de las características de la barrera hematoencefálica, incluso las zonas de oclusión (uniones intercelulares herméticas) entre células endoteliales, la producción de proteínas transportadoras y canales de iones, y las enzimas que destruyen moléculas en potencia tóxicas. Los astrocitos influyen sobre las células endoteliales capilares al secretar neurotrofinas, como el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF, que ya se comentó). Las células endoteliales, a su vez, parecen secretar reguladores que promueven el crecimiento y la diferenciación de astrocitos. Esta comunicación bidireccional lleva a considerar la barrera hematoencefálica como una estructura dinámica y, de hecho, los científicos en la actualidad creen que diversos reguladores pueden ajustar su grado de "estrechez" y selectividad.

La barrera hematoencefálica plantea dificultades en la quimioterapia de enfermedades del cerebro, porque los fármacos que podrían entrar en otros órganos quizá sean incapaces de entrar al cerebro. Por ejemplo, en el tratamiento de la *enfermedad de Parkinson*, los pacientes que necesitan una sustancia química llamada dopamina en el cerebro a menudo reciben una molécula precursora llamada levodopa (L-dopa) porque la L-dopa puede cruzar la barrera hematoencefálica, no así la dopamina. Algunos antibióticos tampoco pueden cruzar la barrera hematoencefálica; por ende, al tratar infecciones como meningitis, sólo se usan los antibióticos que pueden cruzar dicha barrera.

PUNTOS DE CONTROL

1a. Dibuje una neurona, anote el nombre de sus partes y describa las funciones de estas partes.

1b. Distinga entre neuronas sensitivas, motoras y de asociación, en términos de estructura, ubicación y función.

2a. Describa la estructura de la vaina de Schwann, o neurilema, y explique de qué modo promueve la regeneración de nervios. Explique cómo se forma una vaina de mielina en el PNS.

2b. Explique cómo se forman las vainas de mielina en el CNS. ¿De qué modo la presencia o ausencia de vainas de mielina en el CNS determina el color de este tejido?

3. Explique qué significa "barrera hematoencefálica". Describa su estructura y comente su importancia clínica.

7.2 ACTIVIDAD ELÉCTRICA EN LOS AXONES

La permeabilidad de la membrana del axón al Na^+ y K^+ depende de canales con compuerta que se abren en respuesta a la estimulación. La difusión neta de estos iones ocurre en dos etapas: primero, el Na^+ se mueve hacia el axón, después el K^+ se mueve hacia afuera. Este flujo de iones, y los cambios en el potencial de membrana que suceden, constituyen un evento llamado potencial de acción.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

4. **Explicar paso a paso cómo se produce un potencial de acción.**
5. **Describir las características de los potenciales de acción, y explicar cómo se conducen mediante axones amielínicos y mielínicos.**

Todas las células del cuerpo mantienen una diferencia de potencial (voltaje) a través de la membrana, o **potencial de membrana en reposo** (**rmp**, de *resting membrane potential*), en el cual el interior de la célula tiene carga negativa en comparación con el exterior de la célula (p. ej., en neuronas es de –70 mV). Esta diferencia de potencial depende en gran parte de las propiedades de permeabilidad de la membrana plasmática (sección 6.4). La membrana atrapa dentro de la célula moléculas orgánicas grandes, con carga negativa, y permite sólo difusión limitada de iones inorgánicos que tienen carga positiva. Estas propiedades dan por resultado una distribución desigual de estos iones a través de la membrana. La acción de las bombas de Na^+/K^+ también ayuda a mantener una diferencia de potencial porque bombean hacia afuera tres iones sodio (Na^+) por cada dos iones potasio (K^+) que transportan hacia la célula. En parte como resultado de estas bombas, la concentración de Na^+ es más alta en el líquido extracelular que dentro de la célula, mientras que la concentración de K^+ es más alta dentro de la célula.

Aunque todas las células tienen un potencial de membrana, sólo algunos tipos de células se ha mostrado que alteren su potencial de membrana en respuesta a la estimulación. Esas alteraciones del potencial de membrana se logran al variar la permeabilidad de la membrana a iones específicos en respuesta a la estimulación. Un aspecto fundamental de las características fisiológicas de las neuronas y las células musculares es su capacidad para producir y conducir estos cambios del potencial de membrana. Esa capacidad se denomina *excitabilidad* o *irritabilidad.*

Un aumento de la permeabilidad de la membrana a un ion específico origina la difusión de ese ion a favor de su *gradiente electroquímico* (gradientes de concentración y eléctrico, considerados en conjunto), sea hacia adentro o hacia afuera de la célula. Estas *corrientes de iones* sólo ocurren a través de placas limitadas de la membrana donde hay ubicados canales de iones específicos. Los cambios de la diferencia de potencial a través de la membrana en esos puntos pueden medirse mediante el voltaje que se crea entre dos microelectrodos (de menos de 1 µm de diámetro), uno colocado dentro de la célula y el otro colocado fuera de la membrana plasmática en la región que se está registrando. El voltaje entre estos dos electrodos de registro puede visualizarse al conectarlos a una computadora o un osciloscopio (figura 7-11).

En una pantalla de computadora o de osciloscopio, el voltaje entre los dos electrodos de registro con el tiempo se despliega como una línea. Esta línea se desvía hacia arriba o hacia abajo en respuesta a cambios de la diferencia de potencial entre los dos electrodos. El despliegue puede calibrarse de modo que una desviación de la línea hacia arriba indica que el interior de la membrana se ha hecho menos negativo (o más positivo) en comparación con el exterior de la membrana. Por el contrario, una desviación de la línea hacia abajo indica que el interior de la célula se ha hecho más negativo. La amplitud de las desviaciones (hacia arriba o hacia abajo) en la pantalla indica la magnitud de los cambios del voltaje.

Si los dos electrodos de registro se colocan fuera de la célula, la diferencia de potencial entre ambos será de 0 (porque no hay separación de carga). Cuando uno de los dos electrodos penetra en la membrana plasmática, la computadora indicará que el electrodo intracelular es eléctricamente negativo respecto al extracelular; entonces se registra un *potencial de membrana*, el *rmp*, nombre que lo distingue de eventos descritos en secciones posteriores. Todas las células tienen un rmp, pero su

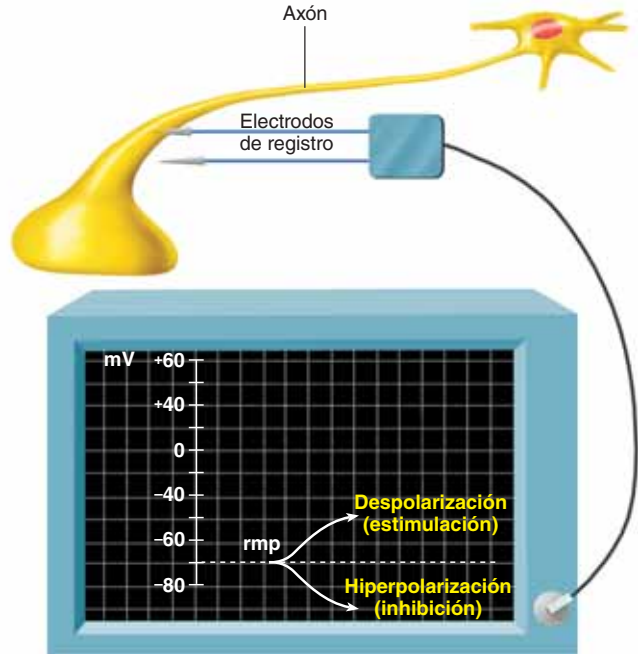


Figura 7-11 Observación de la despolarización y la hiperpolarización. La diferencia de potencial (en milivoltios [mV]) entre un electrodo de registro intracelular y uno extracelular se despliega en una pantalla de computadora o de osciloscopio. El potencial de membrana en reposo (rmp) del axón puede reducirse (despolarización) o aumentar (hiperpolarización). La despolarización se observa como una línea que se desvía hacia arriba desde el rmp, en tanto que la hiperpolarización se aprecia como una línea que se desvía hacia abajo desde el rmp.

magnitud puede ser distinta en diferentes tipos de células; por ejemplo, las neuronas mantienen un rmp promedio de –70 mV, mientras que las células del músculo cardiaco pueden tener un rmp de –85 mV.

Si la estimulación apropiada causa flujo de cargas positivas hacia la célula, la línea se desviará hacia arriba. Este cambio se llama **despolarización** (o *hipopolarización*) porque la diferencia de potencial entre los dos electrodos de registro se reduce. Un regreso al potencial de membrana en reposo se conoce como **repolarización**. Si la estimulación hace que el interior de la célula se torne más negativo que el potencial de membrana en reposo, la línea en el osciloscopio se desviará hacia abajo. Este cambio se conoce como **hiperpolarización** (figura 7-11). La hiperpolarización puede originarse por cargas positivas que abandonan la célula o por cargas negativas que entran a la célula.

La despolarización de una dendrita o de un cuerpo celular es *excitadora*, mientras que la hiperpolarización es *inhibidora*, en términos de sus efectos sobre la producción de impulsos nerviosos. Las razones de esto se relacionan con la naturaleza de los impulsos nerviosos (potenciales de acción), como se explicará en breve.

Compuertas de iones en axones

Los cambios del potencial de membrana que se acaban de describir —despolarización, repolarización e hiperpolarización— se originan por cambios del flujo neto de iones a través de canales de iones en la membrana. Los iones como Na^+, K^+ y otros, pasan a través de canales de iones en la membrana plasmática, que se dice que son *canales con compuerta*. Las "compuertas" forman parte de las proteínas que componen los canales, y pueden abrir o cerrar los canales de iones en respuesta a estímulos particulares. Cuando los canales de iones se cierran, la membrana plasmática es menos permeable a un ion, y cuando los canales se abren, la membrana es más permeable (figura 7-12).

Los canales de iones para Na^+ y K^+ son específicos para cada ion. Hay dos tipos de canales para K^+. Un tipo tiene compuerta, y las compuertas están cerradas al potencial de membrana en reposo. El otro tipo carece de compuerta; así, estos canales de K^+ siempre están abiertos y a menudo se llaman *canales de escape*. En contraste, todos los canales para Na^+ tienen compuerta, y las compuertas están cerradas al potencial de membrana en reposo. No obstante, las compuertas de canales de Na^+ cerrados parecen abrirse a manera de parpadeo (y cerrarse con rapidez) en ocasiones, lo que permite que algo de Na^+ escape hacia la célula en reposo. Como resultado de estas características de los canales de iones, la neurona al potencial de membrana en reposo es mucho más permeable al K^+ que al Na^+, pero algo de Na^+ entra a la célula. Debido al leve movimiento hacia adentro de Na^+, el potencial de membrana en reposo es un poco menos negativo que el potencial de equilibrio para el K^+.

La despolarización de una región pequeña de un axón puede inducirse de manera experimental mediante un par de electrodos estimuladores que actúan como si estuvieran inyectando cargas positivas en el axón. Si se colocan dos electrodos de registro en la misma región (un electrodo dentro del axón y uno fuera), se observará una desviación de la línea del osciloscopio hacia arriba como resultado de esta despolarización. Si la despolarización está por debajo de un cierto nivel, simplemente declinará en muy poco tiempo y regresará al potencial de membrana en reposo (figura 7-18). Sin embargo, si se alcanza una cierta magnitud de despolarización (desde –70 mV hasta –55 mV, por ejemplo) mediante esta estimulación artificial, se observará un cambio repentino y muy rápido del potencial de membrana. Esto se debe a que la *despolarización hasta una magnitud umbral hace que se abran los canales de* Na^+.

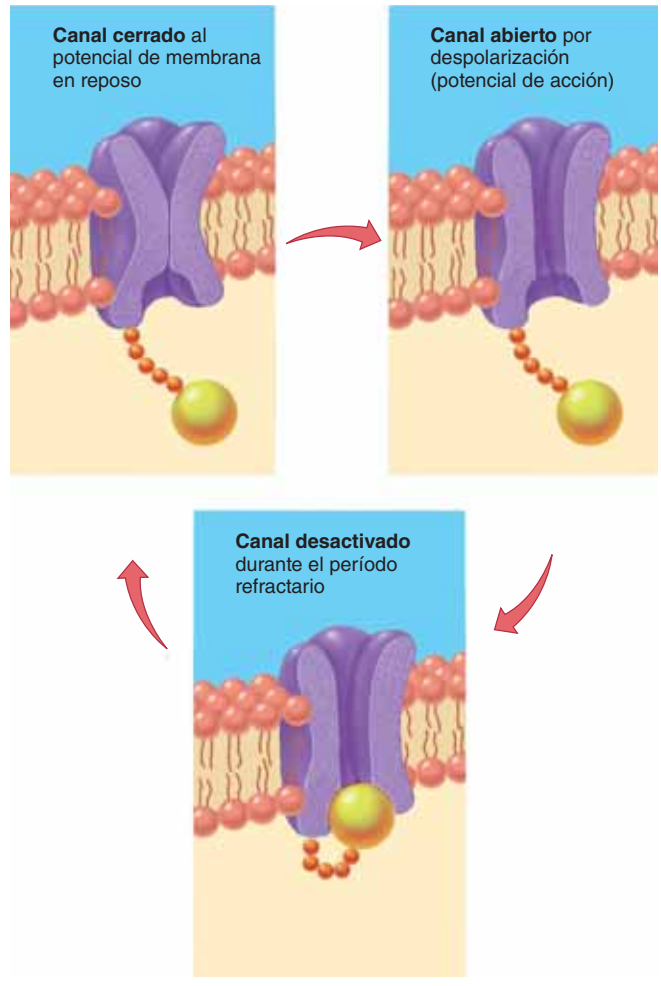


Figura 7-12 Un modelo de canal de iones sensible a voltaje. El canal se cierra al potencial de membrana en reposo, pero se abre en respuesta a una magnitud umbral de despolarización; esto permite la difusión de iones requeridos para potenciales de acción. Tras un breve periodo, la porción de "bola y cadena" de una cadena polipeptídica (que se comenta más adelante en la sección sobre periodos refractarios) desactiva el canal.

Ahora, por un instante, la membrana plasmática es libremente permeable al Na^+. Dado que el interior de la célula tiene carga negativa respecto al exterior, y que la concentración de Na^+ es más baja dentro de la célula, el **gradiente electroquímico** (los gradientes eléctrico y de concentración combinados) para Na^+ hace que el Na^+ entre con rapidez a la célula. Esto hace que el potencial de membrana se mueva rápidamente hacia el potencial de equilibrio de sodio (sección 6.4). El número de iones Na^+ que en realidad entra rápidamente es relativamente

pequeño en comparación con el total, de modo que la concentración extracelular de Na^+ no cambia de manera mensurable. Empero, el Na^+ aumentado dentro de esa pequeña región de la membrana del axón afecta mucho el potencial de membrana, como se describirá en breve.

Una fracción de un segundo después de que los canales de Na^+ se abran, se cierran debido a un proceso de desactivación (figura 7-12). Justo antes de hacerlo, *el estímulo de despolarización hace que los canales de K^+ con compuerta se abran.* Esto hace a la membrana más permeable al K^+ que lo que es en reposo y el K^+ se difunde a favor de su gradiente electroquímico hacia afuera de la célula. Esto causa movimiento del potencial de membrana hacia el potencial de equilibrio de potasio (figura 7-14). Las compuertas de K^+ se cerrarán entonces, y las propiedades de permeabilidad de la membrana regresarán a lo que eran en reposo.

Dado que la despolarización estimula la abertura de los canales de Na^+ y K^+ con compuerta, se dice que estos canales de iones en la membrana del axón son **canales regulados por voltaje**, o **sensibles a voltaje**. Las compuertas del canal están cerradas al potencial de membrana en reposo de –70 mV, y se abren en respuesta a despolarización de la membrana a un valor umbral.

Potenciales de acción

Ahora se considerarán los eventos que ocurren en un punto en un axón, cuando una región pequeña de la membrana del axón se estimula de manera artificial y muestra respuesta con cambios de las permeabilidades a iones. Los cambios resultantes del potencial de membrana a este punto se detectan mediante electrodos de registro colocados en esta región del axón. La naturaleza del estímulo *in vivo* (en el cuerpo) y la manera mediante la cual los eventos eléctricos se conducen hacia diferentes puntos a lo largo del axón, se describirán en secciones posteriores.

Cuando la membrana del axón se ha despolarizado hasta una magnitud umbral —en el ejemplo previo, mediante electrodos de estimulación—, las compuertas de Na^+ se abren, y la membrana se hace permeable al Na^+. Esto permite que entre Na^+ al axón mediante difusión, que despolariza más la membrana (hace el interior menos negativo, o más positivo). Las compuertas para los canales de Na^+ de la membrana del axón están reguladas por voltaje y, así, esta despolarización adicional abre más canales de Na^+ y hace a la membrana aún más permeable al Na^+. Como resultado, puede entrar más Na^+ a la célula e inducir una despolarización que abre aún más compuertas de Na^+ reguladas por voltaje. De este modo se crea un *asa de retroalimentación positiva* (figura 7-13), lo que hace que el índice de entrada de Na^+ y de despolarización se acelere de una manera explosiva.

El aumento explosivo de la permeabilidad al Na^+ suscita una reversión rápida del potencial de membrana en esa región desde –70 mV hasta +30 mV (figura 7-13). En ese punto los canales para Na^+ se cierran (en realidad se hacen inactivos; figura 7-12), lo que causa un decremento rápido de la permeabilidad al Na^+; esa es la razón por la cual, en la parte superior del potencial de acción, el voltaje no llega a alcanzar el potencial de equilibrio de +66 mV para Na^+ (sección 6.4). Asimismo, en este momento, como resultado de un efecto de la despolarización retrasado en el tiempo, los canales de K^+ sensibles a voltaje se abren y se difunde K^+ con rapidez hacia afuera de la célula.

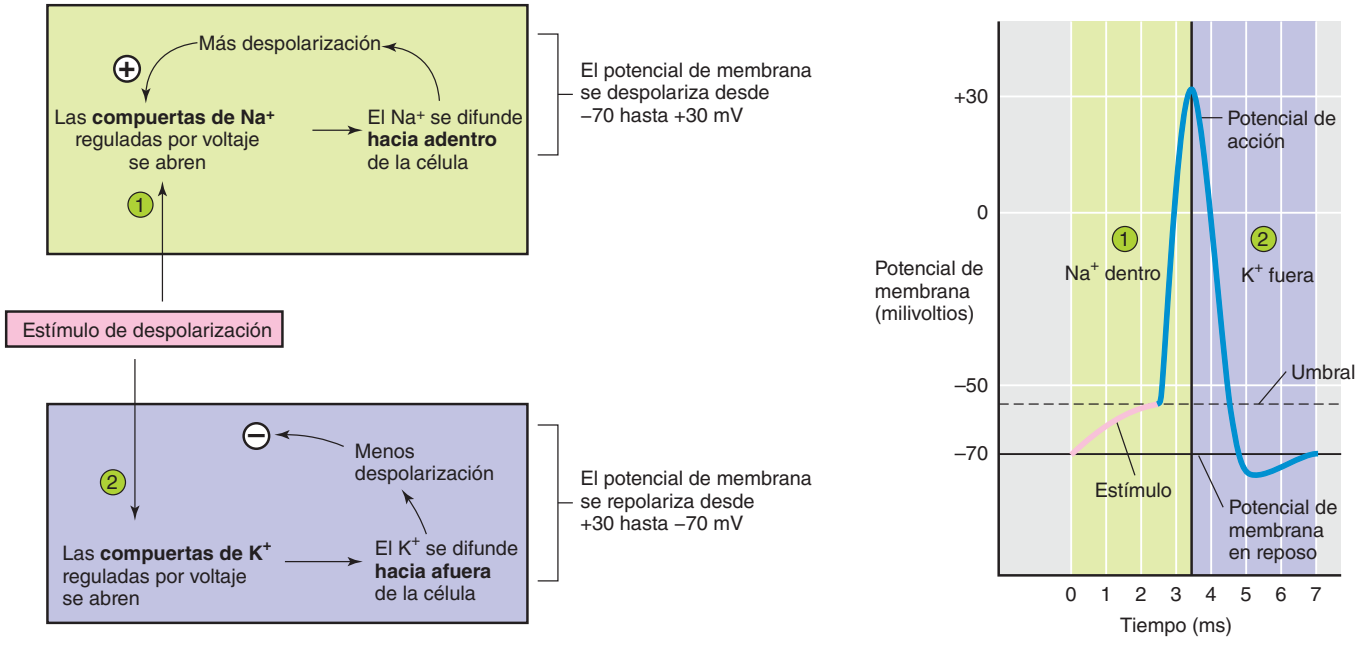


Figura 7-13 **La despolarización de un axón afecta la difusión de Na^+ y K^+ en secuencia.** 1) Las compuertas de Na^+ se abren y el Na^+ se difunde hacia la célula. 2) Luego de un periodo breve, las compuertas de K^+ se abren y el K^+ se difunde hacia afuera de la célula. Una difusión de Na^+ hacia adentro causa más despolarización, que a su vez causa abertura adicional de compuertas de Na^+ por retroalimentación positiva (+). La abertura de compuertas de K^+ y la difusión hacia afuera de K^+ hace el interior de la célula más negativo y, así, tiene un efecto de retroalimentación negativa (–) sobre la despolarización inicial. APR

APLICACIÓN CLÍNICA

Los **anestésicos locales** bloquean la conducción de potenciales de acción en axones. Hacen esto al unirse de manera reversible a sitios específicos dentro de los canales de Na^+ sensibles a voltaje, lo que reduce la capacidad de la despolarización de membrana para producir potenciales de acción. La *cocaína* fue el primer anestésico local que se usó, pero debido a su toxicidad y potencial de abuso, se han creado alternativas. El primer análogo sintético de la cocaína usado para anestesia local, la *procaína*, se produjo en 1905. Otros anestésicos locales de este tipo comprenden la *lidocaína* y la *tetracaína*.

Dado que el K^+ tiene carga positiva, la difusión de K^+ hacia afuera de la célula hace al interior de la célula menos positivo, o más negativo, y actúa para restituir el potencial de membrana en reposo original de –70 mV. Ese proceso se llama **repolarización** y representa la compleción de un *asa de retroalimentación negativa* (figura 7-13). Estos cambios de la difusión de Na^+ y K^+, y los cambios resultantes del potencial de membrana que producen, constituyen un evento llamado el **potencial de acción**, o **impulso nervioso**.

En la figura 7-14 se muestra la correlación entre movimientos de ion y cambios del potencial de membrana. La porción inferior de esta figura ilustra el movimiento de Na^+ y K^+ a través de la membrana del axón en respuesta a un estímulo de despolarización. Note que el aumento explosivo de la difusión de Na^+ causa despolarización rápida a 0 mV y después hace que el potencial de membrana *sobrepase esta cifra*, así, el interior de la membrana en realidad adquiere carga positiva (casi +30 mV) en comparación con el exterior (porción superior de la figura 7-14). De este modo, la permeabilidad muy aumentada al Na^+ impulsa el potencial de membrana hacia el potencial de equilibrio para Na^+ (sección 6.4). Con todo, la despolarización de potencial de acción máximo es menor que el potencial de equilibrio de Na^+ (+66 mV), debido a desactivación de los canales de Na^+.

A medida que los canales de Na^+ están quedando desactivados, los canales de K^+ con compuerta se abren, y el potencial de membrana se mueve hacia el potencial de equilibrio de K^+. Esta difusión de K^+ hacia afuera repolariza la membrana. En realidad, el potencial de membrana sobrepasa un poco el rmp, lo que produce una *poshiperpolarización* como resultado del movimiento continuo hacia afuera de K^+ (figura 7-14). Aun así, los canales de K^+ con compuerta se cierran antes de que esta poshiperpolarización pueda alcanzar el potencial de equilibrio del K^+ (–90 mV). Después la poshiperpolarización disminuye, y el potencial de membrana en reposo se restablece.

Las bombas de Na^+/K^+ están trabajando constantemente en la membrana plasmática. Bombean hacia afuera el Na^+ que entró al axón durante un potencial de acción y bombean hacia adentro el K^+ que había salido. Recuerde que sólo una cantidad relativamente pequeña de iones Na^+ y K^+ se mueve hacia adentro y afuera del axón durante un potencial de acción. Este movimiento es suficiente para causar cambios en el potencial de membrana durante un potencial de acción, pero no afecta de manera significativa las concentraciones de estos iones. Así,

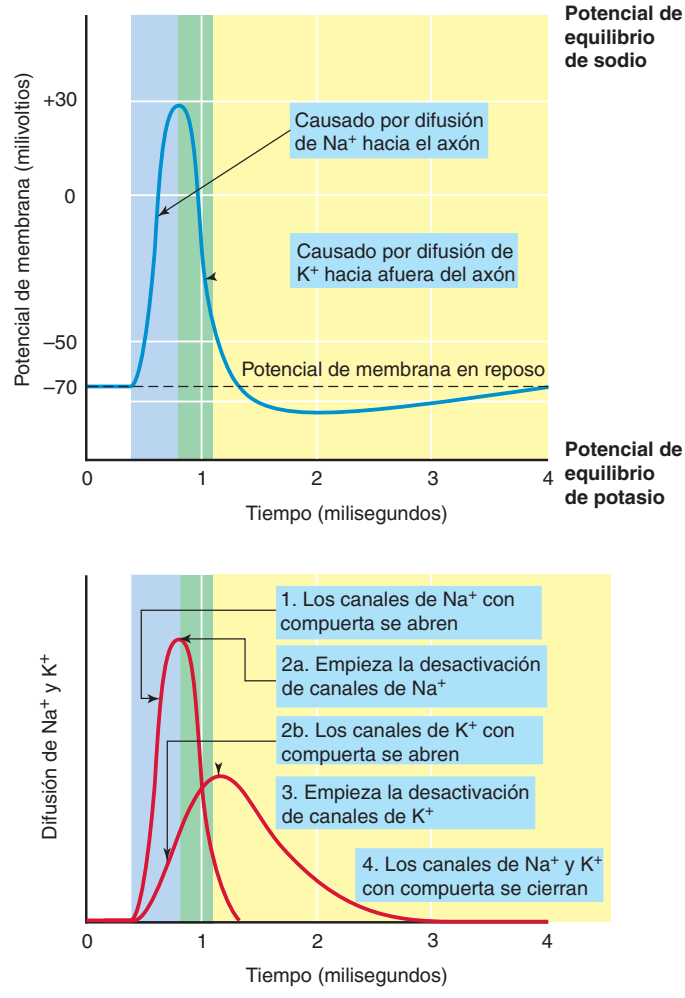


Figura 7-14 Cambios del potencial de membrana y movimientos de ion durante un potencial de acción. El gráfico superior describe un potencial de acción (línea de color azul). El gráfico inferior (líneas de color rojo) describe la difusión neta de Na^+ y K^+ durante el potencial de acción. El eje *x* para tiempo es el mismo en ambos gráficos, de modo que la despolarización, repolarización y poshiperpolarización en el gráfico superior pueden correlacionarse con eventos en los canales de Na^+ y K^+, y con sus efectos sobre los movimientos de ion en el gráfico inferior. El movimiento hacia adentro de Na^+ impulsa el potencial de membrana hacia el potencial de equilibrio de Na^+ durante la fase de despolarización (ascenso) del potencial de acción, mientras que el movimiento hacia afuera de K^+ impulsa el potencial de membrana hacia el potencial de equilibrio de potasio durante la fase de repolarización (caída) del potencial de acción.

AP R

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

aún se requiere transporte activo (mediante las bombas de Na^+/K^+) para mover Na^+ hacia afuera del axón y K^+ de regreso hacia el axón, después de un potencial de acción.

Note que los procesos de transporte activo no están involucrados de manera directa en la producción de un potencial de acción; se producen tanto despolarización como repolarización mediante la difusión de iones a favor de sus gradientes de concentración. Una neurona envenenada con cianuro, de

modo que no puede producir ATP, aún puede producir potenciales de acción durante un periodo. De cualquier modo, después de cierto tiempo, la falta de ATP para transporte activo mediante las bombas de Na^+/K^+ dará por resultado una declinación de los gradientes de concentración y, por ende, de la capacidad del axón para producir potenciales de acción. Esto muestra que las bombas de Na^+/K^+ no participan de manera directa; más bien, se requieren para mantener los gradientes de concentración necesarios para la difusión de Na^+ y K^+ durante potenciales de acción.

Ley del todo o nada

Una vez que una región de la membrana del axón se ha despolarizado hasta un valor umbral, el efecto de retroalimentación positiva de la despolarización sobre la permeabilidad del Na^+ y de la permeabilidad del Na^+ sobre la despolarización, hace que el potencial de membrana aumente hacia alrededor de +30 mV. Normalmente no se hace más positivo que +30 mV porque los canales de Na^+ se cierran con rapidez y los canales de K^+ se abren. El tiempo que los canales de Na^+ y K^+ permanecen abiertos es independiente de la fuerza del estímulo de despolarización.

Así, la amplitud (el tamaño) de potenciales de acción es de **todo o nada**. Cuando la despolarización está por debajo de un valor umbral, las compuertas reguladas por voltaje están cerradas; cuando la despolarización alcanza un umbral, se produce un cambio de potencial máximo (el potencial de acción) (figura 7-15). Dado que el cambio desde –70 hacia + 30 mV, y de regreso a –70 mV sólo dura alrededor de 3 ms, la imagen de un potencial de acción en una pantalla de osciloscopio se ve como una espiga; por ende, los potenciales de acción a veces se llaman *potenciales de espiga*.

Los canales sólo se abren durante un periodo fijo porque pronto se *desactivan*, un proceso que difiere de simplemente cerrar las compuertas. La desactivación ocurre de manera automática y dura hasta que la membrana se ha repolarizado. Debido a esta desactivación automática, todos los potenciales de acción tienen casi la misma duración. De igual modo, puesto que el gradiente de concentración para Na^+ es relativamente constante, las amplitudes de los potenciales de acción son casi iguales en todos los axones en todo momento (desde –70 hasta +30 mV, o alrededor de 100 mV de amplitud total).

Codificación para la intensidad del estímulo

Dado que los potenciales de acción son eventos de todo o nada, un estímulo más fuerte no puede producir un potencial de acción de mayor amplitud. El código para la fuerza del estímulo en el sistema nervioso no es modulado por amplitud (AM). Cuando se aplica una fuerza de estímulo mayor a una neurona, se producen con mayor frecuencia potenciales de acción idénticos (se producen más por segundo). Por consiguiente, el código para la fuerza del estímulo en el sistema nervioso está modulado por frecuencia (FM). Este concepto se ilustra en la figura 7-16.

Cuando un conjunto entero de axones (en un nervio) es estimulado, diferentes axones se estimularán a diferentes intensidades de estímulo. Un estímulo débil activará sólo los pocos axones con umbrales bajos, mientras que los estímulos más fuertes pueden activar axones con los umbrales más altos. A medida que la intensidad de estimulación aumenta, cada vez más axones quedarán activados. Este proceso, llamado **reclutamiento**, representa otro mecanismo mediante el cual el sistema nervioso puede codificar para la fuerza del estímulo.

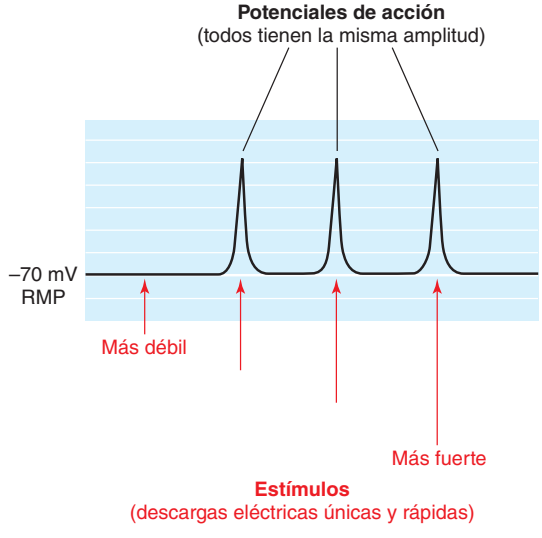


Figura 7-15 La ley de todo o nada de los potenciales de acción. Una descarga eléctrica única y rápida suministrada a un axón puede servir como un estímulo despolarizante. Si el estímulo está por debajo del umbral, el axón no produce potencial de acción. Una vez que el estímulo ha alcanzado el umbral, se produce un potencial de acción completo. Cualquier estímulo mayor no produce potenciales de acción mayores. Así, los potenciales de acción no están graduados (no varían); obedecen la ley de todo o nada.

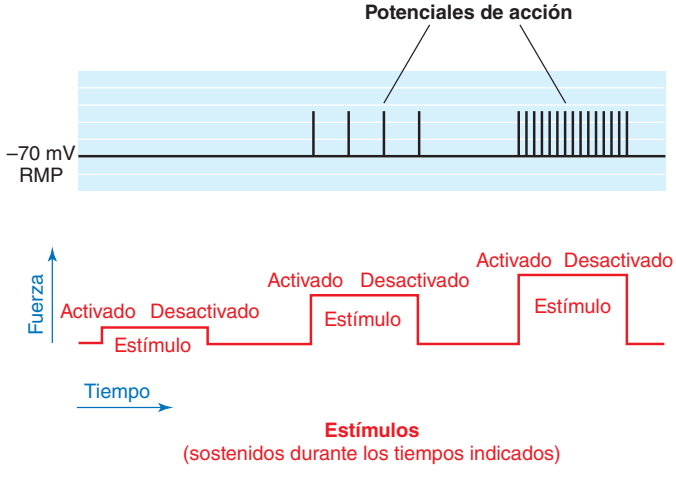


Figura 7-16 El efecto de la fuerza del estímulo sobre la frecuencia del potencial de acción. Se suministran al axón estímulos que se sostienen durante un periodo. En el primer caso, el estímulo es más débil que el que se requiere para alcanzar el umbral y no se producen potenciales de acción. En el segundo caso, se suministra un estímulo más fuerte, que causa la producción de algunos potenciales de acción mientras se sostiene el estímulo. En el último caso, un estímulo aún más fuerte produce un mayor número de potenciales de acción en el mismo periodo. Esto demuestra que la fuerza del estímulo está codificada por la frecuencia (más que por la amplitud) de los potenciales de acción.

Periodos refractarios

Si un estímulo de una intensidad dada se mantiene en un punto de un axón, y lo despolariza hasta el umbral, se producirán potenciales de acción en ese punto a una frecuencia dada (número por segundo). Conforme aumenta la fuerza del estímulo, la frecuencia de los potenciales de acción producidos en ese punto aumentará en consecuencia. A medida que se producen potenciales de acción con frecuencia creciente, el tiempo entre potenciales de acción sucesivos disminuirá, pero sólo hasta un intervalo de tiempo mínimo. El intervalo entre potenciales de acción sucesivos nunca se hará tan corto como para permitir que se produzca un nuevo potencial de acción antes de que el precedente haya finalizado.

Durante el tiempo en que una placa de membrana de axón está produciendo un potencial de acción, es incapaz de mostrar respuesta —es *refractario*— a estimulación adicional. Si se aplica un segundo estímulo durante la mayor parte del tiempo en que un potencial de acción se está produciendo, el segundo estímulo no tendrá efecto sobre la membrana del axón. Así, se dice que la membrana se encuentra en un **periodo refractario absoluto**; no puede mostrar respuesta a cualquier estímulo subsiguiente.

La causa del periodo refractario absoluto ahora se entiende en el ámbito molecular. Además de las compuertas reguladas por voltaje que abren y cierran el canal, el canal de iones puede tener un polipéptido que funciona como un aparato de "esfera y cadena" que cuelga desde su lado citoplasmático (figura 7-12). Después de que un canal regulado por voltaje se abre mediante despolarización durante un tiempo ajustado, entra en un *estado inactivo.* El canal desactivado no puede abrirse mediante despolarización. La razón de esta desactivación depende del tipo de canal sensible a voltaje. En el tipo de canal que se muestra en la figura 7-12, el canal queda bloqueado por una bola molecular fija a una cadena. En un tipo diferente de canal sensible a voltaje, la forma del canal se altera por reordenamientos moleculares. La desactivación termina después de un periodo fijo en ambos casos, sea porque la esfera abandona la boca del canal, o bien porque reordenamientos moleculares restituyen la forma del canal en reposo. En el estado de reposo, a diferencia del estado inactivado, el canal está cerrado, pero puede abrirse en respuesta a un estímulo de despolarización de suficiente fuerza.

La transición de los canales de Na^+ con compuerta desde el estado desactivado hacia el cerrado no ocurre en todos los canales en el mismo instante. Cuando suficientes canales de Na^+ se encuentran en el estado cerrado más que en el desactivado, en teoría es posible estimular de nuevo el axón con un estímulo suficientemente fuerte. Mientras que los canales de K^+ aún están abiertos y la membrana todavía se encuentra en el proceso de repolarización, se deben vencer los efectos del movimiento hacia afuera de K^+, lo que hace aún más difícil despolarizar el axón hasta el umbral. Sólo un estímulo de despolarización muy fuerte podrá superar estos obstáculos y producir un segundo potencial de acción. Así, durante el tiempo en que los canales de Na^+ se encuentran en el proceso de recuperación desde su estado desactivado, y los canales de K^+ aún están abiertos, se dice que la membrana está en un **periodo refractario relativo** (figura 7-17).

Puesto que la membrana celular es refractaria cuando está produciendo un potencial de acción, cada potencial de acción

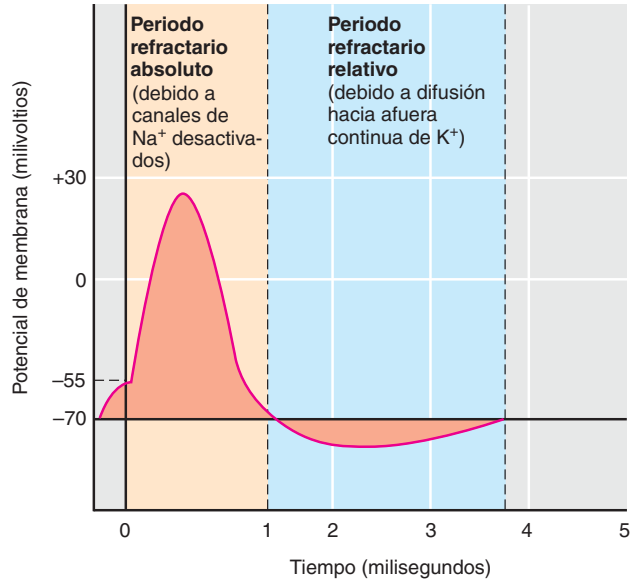


Figura 7-17 Periodos refractarios absoluto y relativo. Mientras que un segmento de axón está produciendo un potencial de acción, la membrana es absoluta o relativamente resistente (refractaria) a la estimulación adicional. AP|R

permanece como un evento separado, de todo o nada. De esta manera, a medida que un estímulo aplicado de modo continuo aumenta de intensidad, su fuerza puede codificarse estrictamente por la frecuencia de los potenciales de acción que produce en cada punto de la membrana del axón.

Podría pensarse que después de que se ha producido un gran número de potenciales de acción, las concentraciones relativas de Na^+ y K^+ estarían cambiadas en los compartimientos extracelular e intracelular; pero no sucede así. Por ejemplo, en un axón de mamífero típico, sólo un K^+ intracelular en 3 000 se intercambiaría por un Na^+ para producir un potencial de acción. Dado que una neurona típica tiene alrededor de 1 millón de bombas de Na^+/K^+ que pueden transportar cerca de 200 millones de iones por segundo, estos cambios pequeños pueden corregirse con rapidez.

Propiedades de cable de las neuronas

Si un par de electrodos estimuladores produce una despolarización demasiado débil como para causar la abertura de compuertas de Na^+ reguladas por voltaje —esto es, si la despolarización está por debajo del umbral (alrededor de –55 mV)—, el cambio del potencial de membrana estará *localizado* entre 1 y 2 mm del punto de estimulación (figura 7-18). Por ejemplo, si el estímulo causa despolarización desde –70 hasta –60 mV en un punto, y los electrodos de registro se colocan a sólo 3 mm de separación del estímulo, el potencial de membrana registrado permanecerá en –70 mV (el potencial en reposo). Así, el axón es un conductor muy malo en comparación con un alambre metálico.

Las **propiedades de cable** de las neuronas son su capacidad para conducir cargas a través de su citoplasma. Estas propiedades de cable son bastante inadecuadas porque hay una alta resistencia interna a la propagación de cargas, y porque

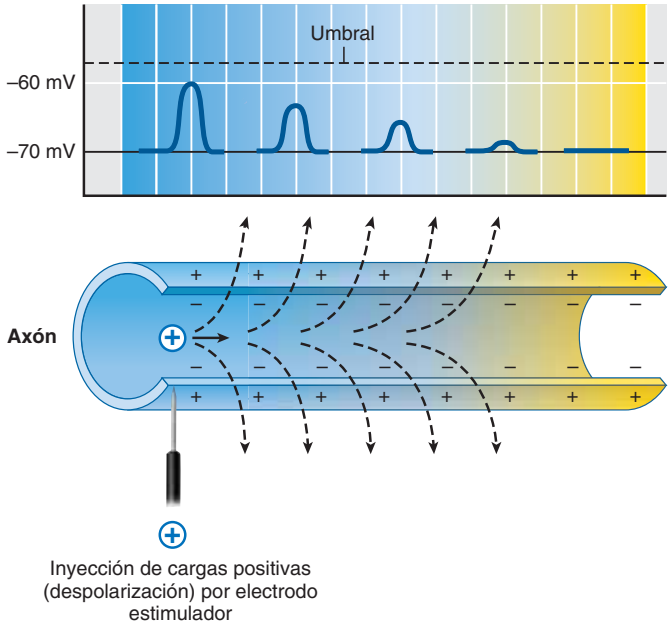


Figura 7-18 **Propiedades de cable de un axón.** Las propiedades de cable de un axón son las propiedades que le permiten conducir cambios de potencial a distancias. Si un electrodo estimulador inyecta cargas positivas y produce una despolarización (*representada en color azul*) en un punto en el axón, la despolarización se disipará con rapidez si no desencadena un potencial de acción. La amplitud decreciente de la despolarización se debe a escape de cargas a través de la membrana del axón (*flechas discontinuas*). Esto da por resultado poca capacidad del axón para conducir cambios de potencial a distancias. AP|R

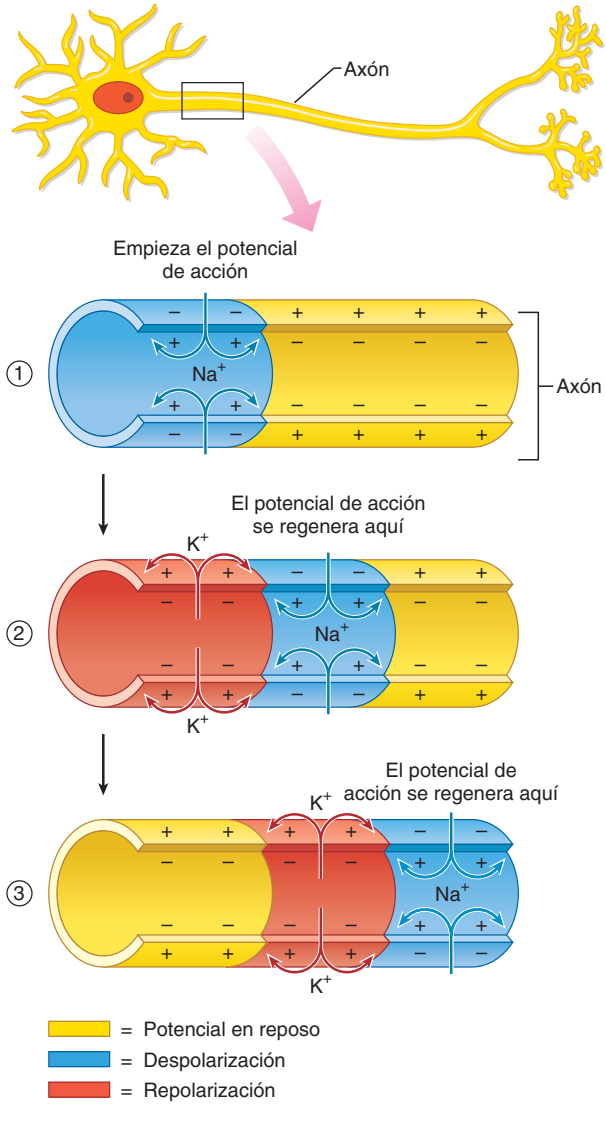


Figura 7-19 **La conducción de potenciales de acción en un axón amielínico.** Cada potencial de acción "inyecta" cargas positivas que se propagan hacia regiones adyacentes. La región que acaba de producir un potencial de acción es refractaria. La siguiente región, no habiendo sido estimulada con anterioridad, está parcialmente despolarizada. Como resultado, sus compuertas de Na^+ reguladas por voltaje se abren, y el proceso se repite; por eso, segmentos sucesivos del axón regeneran, o "conducen", el potencial de acción. AP|R

muchas cargas escapan del axón a través de su membrana (figura 7-18). Por tanto, si un axón tuviera que conducir sólo por medio de sus propiedades de cable, ningún axón podría medir más de 1 mm de longitud. El hecho de que algunos axones tienen una longitud de 1 m o más sugiere que la conducción de impulsos nerviosos no depende de las propiedades de cable del axón.

Conducción de impulsos nerviosos

Cuando electrodos estimuladores despolarizan artificialmente un punto de una membrana de axón hasta una magnitud umbral, los canales regulados por voltaje se abren y se produce un potencial de acción en esa región pequeña de la membrana del axón que contiene estos canales. Aproximadamente en el primer milisegundo del potencial de acción, cuando el voltaje de la membrana cambia desde –70 hasta +30 mV, una corriente de Na^+ entra a la célula mediante difusión debido a la apertura de las compuertas de los canales de Na^+. Así, cada potencial de acción "inyecta" cargas positivas (iones sodio) en el axón (figura 7-19).

Estos iones sodio con carga positiva son conducidos, por las propiedades de cable del axón, hacia una región adyacente que todavía tiene un potencial de membrana de –70 mV. Dentro de los límites de las propiedades de cable del axón (1 a 2 mm), esto ayuda a despolarizar la región adyacente de la membrana del axón. Cuando esta región adyacente de la membrana alcanza una magnitud umbral de despolarización, también produce el potencial de acción a medida que sus compuertas reguladas por voltaje se abren.

Así, el potencial de acción producido en la primera ubicación en la membrana del axón (el segmento inicial del axón), sirve como el estímulo para la despolarización para la siguiente región de la membrana del axón, que entonces puede producir el potencial de acción. El potencial de acción en esta segunda región, a su vez, sirve como un estímulo de despolarización para la producción del potencial de acción en una tercera región, y así sucesivamente. Esto explica cómo se produce el

potencial de acción en todas las regiones del axón más allá del segmento inicial en el cono del axón. (El estímulo de despolarización para el potencial de acción en el segmento inicial del axón se produce por transmisión sináptica, que se comenta en la sección 7.3.)

Conducción en un axón amielínico

En un axón amielínico, cada placa de membrana que contiene canales de Na^+ y K^+ puede producir un potencial de acción. Así, los potenciales de acción se producen a lo largo de toda la longitud del axón. La propagación como sucede en un cable, de la despolarización inducida por el flujo de Na^+ hacia adentro durante un potencial de acción ayuda a despolarizar las regiones adyacentes de la membrana, proceso que también se auxilia por movimientos de iones sobre la superficie externa de la membrana del axón (figura 7-19). Este proceso despolarizaría las membranas adyacentes a cada lado de la región para producir el potencial de acción, pero el área que previamente había producido uno no puede producir otro en este momento porque aún se encuentra en su periodo refractario.

Tiene importancia reconocer que los potenciales de acción no se "conducen" en realidad, aunque es conveniente usar esa palabra. Cada potencial de acción es un evento separado, completo, que se repite, o *regenera*, a lo largo de la longitud del axón. Esto es análogo a la "ola" hecha por los espectadores en un estadio. Una persona tras otra se levanta (despolarización) y después se sienta (repolarización). Así, es la "ola" la que viaja (el potencial de acción repetido en diferentes ubicaciones a lo largo de la membrana del axón), no la gente.

De este modo, el potencial de acción que se produce al final del axón es un evento por completo nuevo que se produjo en respuesta a la despolarización desde la región previa de la membrana del axón. El potencial de acción producido en la última región del axón tiene la misma amplitud que el que se produce en la primera región. Así, se dice que los potenciales de acción se **conducen sin decremento** (sin disminuir de amplitud).

La propagación de la despolarización por las propiedades de cable de un axón es rápida en comparación con el tiempo que se requiere para producir un potencial de acción. De este modo, mientras más potenciales de acción a lo largo de un tramo dado de axón tengan que producirse, más lenta es la conducción. Puesto que los potenciales de acción deben producirse en cada fracción de un micrómetro en un axón amielínico, el índice de conducción es relativamente lento. Este índice de conducción es un poco más rápido si el axón amielínico es más grueso, porque los axones más gruesos tienen menos resistencia al flujo de las cargas (de modo que la conducción de cargas mediante propiedades de cable es más rápida). El índice de conducción es considerablemente más rápido si el axón está mielinizado, porque se producen menos potenciales de acción a lo largo de una longitud dada de axón mielinizado.

Conducción en un axón mielinizado

La vaina de mielina proporciona aislamiento para el axón, lo que evita movimientos de Na^+ y K^+ a través de la membrana; por ende, si la vaina de mielina fuera continua, no podrían producirse potenciales de acción. Así, la mielina tiene interrupciones —los *nódulos de Ranvier*, como se describió.

Debido a que las propiedades de cable de los axones pueden conducir despolarizaciones sólo a una distancia muy corta (1 a 2 mm), los nódulos de Ranvier no pueden estar separados más de esta distancia. Los estudios han mostrado que los canales de Na^+ están muy concentrados en los nódulos (se estiman en 10 000 por micrómetro cuadrado) y casi ausentes en las regiones de membrana de axón entre los nódulos. Por consiguiente, los potenciales de acción sólo ocurren en los nódulos

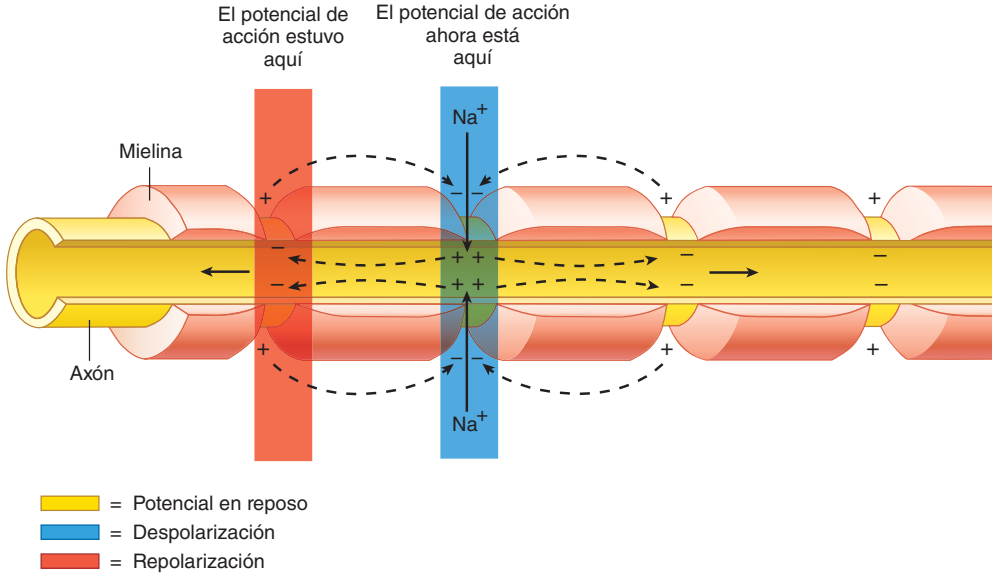


Figura 7-20 **La conducción de un impulso nervioso en un axón mielinizado.** Dado que la vaina de mielina evita la corriente de Na^+ hacia adentro, los potenciales de acción sólo pueden producirse en brechas en la vaina de mielina llamadas nódulos de Ranvier. Este "salto" del potencial de acción de un nódulo a otro se conoce como conducción saltatoria. APR

de Ranvier (figura 7-20) y parecen "saltar" de un nódulo a otro, proceso llamado **conducción saltatoria** (del latín *saltario*, "salto"). El salto, por supuesto, sólo es una metáfora; el potencial de acción en un nódulo despolariza la membrana en el nódulo siguiente hasta el umbral, de modo que se produce un nuevo potencial de acción en el siguiente nódulo de Ranvier.

Los axones mielinizados conducen el potencial de acción más rápido que los amielínicos. Esto se debe a que los axones mielinizados tienen canales sensibles a voltaje sólo en los nódulos de Ranvier, que tienen una separación de alrededor de 1 mm, mientras que los axones amielínicos tienen estos canales a lo largo de toda su longitud. Dado que los axones mielinizados tienen más propagación de la despolarización a manera de lo que sucede en un cable (que es más rápida), y menos sitios en la membrana en los cuales el potencial de acción se produce (que es más lento) que los axones amielínicos, la conducción es más rápida en un axón mielinizado. Asimismo, los axones mielinizados por lo general son más gruesos que los no mielinizados y, así, ofrecen menos resistencia a la diseminación de cargas, y una conducción tipo cable más rápida. Los índices de conducción en el sistema nervioso humano varían de 1.0 m/s —en fibras delgadas, amielínicas, que median respuestas viscerales lentas— hasta más de 100 m/s (225 millas por hora) —en fibras gruesas, mielinizadas, que participan en los reflejos de estiramiento rápidos en los músculos esqueléticos (cuadro 7-3).

En resumen, la rapidez de la conducción del potencial de acción es incrementada por 1) el diámetro aumentado del axón, porque esto disminuye la resistencia a la propagación de cargas mediante propiedades de cable, y 2) mielinización, porque la vaina de mielina da por resultado conducción saltatoria de potenciales de acción. Estos métodos para influir sobre la rapidez de la conducción por lo general están combinados en el sistema nervioso: los axones de menor diámetro tienden a ser amielínicos, y los más gruesos, a ser mielinizados.

Cuadro 7-3 | Velocidades de conducción y funciones de los nervios de diferentes diámetros de mamíferos*

Diámetro (μm)	Velocidad de conducción (m/s)	Ejemplos de funciones desempeñadas
12 a 22	70 a 120	Sensorial: posición de músculo
5 a 13	30 a 90	Fibras motoras somáticas
3 a 8	15 a 40	Sensitiva: tacto, presión
1 a 5	12 a 30	Sensitiva: dolor, temperatura
1 a 3	3 a 15	Fibras autonómicas hacia ganglios
0.3 a 1.3	0.7 a 2.2	Fibras autonómicas hacia músculos lisos y cardiaco

*Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

PUNTOS DE CONTROL

4a. Defina los términos "despolarización" y "repolarización" e ilustre estos procesos gráficamente.

4b. Describa cómo está regulada la permeabilidad de la membrana del axón al Na^+ y K^+. También explique cómo los cambios de la permeabilidad a estos iones afectan el potencial de membrana.

4c. Describa cómo la compuerta de Na^+ y K^+ en la membrana axonal suscita la producción de un potencial de acción.

5a. Explique la ley del todo o nada de los potenciales de acción. Describa el efecto de la fuerza aumentada del estímulo sobre la producción de potencial de acción. ¿De qué modo los periodos refractarios afectan la frecuencia de producción de potencial de acción?

5b. Describa cómo los potenciales de acción se conducen por fibras nerviosas amielínicas. ¿Por qué la conducción saltatoria en fibras mielinizadas es más rápida?

7.3 SINAPSIS

Los axones terminan cerca de, o en algunos casos en contacto con, otra célula. En casos especializados, los potenciales de acción pueden pasar directamente de una célula a otra. Con todo, en la mayor parte de los casos los potenciales de acción se detienen en el axón terminal, donde estimulan la liberación de un neurotransmisor químico que afecta la célula siguiente.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

6. Describir la estructura y función de las sinapsis eléctricas y químicas.

7. Identificar la naturaleza de los potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores.

Una **sinapsis** es la conexión funcional entre una neurona y una segunda célula. En el CNS, esta otra célula también es una neurona; en el PNS, la otra célula puede ser una neurona o una *célula efectora* dentro de un músculo o una glándula. Aunque la fisiología de las sinapsis entre neurona y neurona, y de las sinapsis entre neurona y músculo es similar, estas últimas sinapsis a menudo se llaman **uniones mioneurales**, o **neuromusculares**.

Las sinapsis entre neurona y neurona por lo general comprenden una conexión entre el axón de una neurona y las dendritas, el cuerpo celular o el axón de una segunda neurona; reciben el nombre, respectivamente, de *sinapsis axodendríticas*, *axosomáticas* y *axoaxónicas*. En casi todas las sinapsis, la

transmisión sólo va en una dirección: desde el axón de la primera neurona (o **presináptica**) hacia la segunda neurona (o **postsináptica**). Con mayor frecuencia, la sinapsis ocurre entre el axón de la neurona presináptica y las dendritas o el cuerpo celular de la neurona postsináptica.

Durante la primera parte del siglo XX, la mayoría de los fisiólogos creía que la transmisión sináptica era *eléctrica*, es decir, que los potenciales de acción se conducían directamente desde una célula hacia la siguiente, lo cual era una suposición lógica, dado que las terminaciones nerviosas parecían tocar las células postsinápticas, y que el retraso de la conducción sináptica era en extremo breve (de alrededor de 0.5 ms). Sin embargo, técnicas histológicas mejoradas revelaron pequeñas brechas en las sinapsis, y se demostró en experimentos que ciertas sustancias químicas podían duplicar las acciones de los nervios autonómicos. Esto llevó a la hipótesis de que la transmisión sináptica podría ser *química* —que las terminaciones nerviosas presinápticas podrían liberar sustancias químicas que se llamaron **neurotransmisores**. Los neurotransmisores cambiarían entonces el potencial de membrana de la célula postsináptica, lo que produciría potenciales de acción si se alcanzara una despolarización umbral.

En 1921 un fisiólogo llamado Otto Loewi publicó los resultados de experimentos que sugerían que la transmisión sináptica de hecho era química, al menos en la unión entre una rama del nervio vago (figura 9-6) y el corazón. Había aislado el corazón de una rana y, mientras estimulaba la rama del vago que inerva el corazón, perfundió este último con una solución salina isotónica. Se sabía que la estimulación del nervio vago lentifica la frecuencia cardiaca. Tras estimular el nervio vago que inervaba el corazón de esta rana, Loewi recolectó la solución salina isotónica y después la dio a un segundo corazón. El nervio vago de este segundo corazón no se estimuló, pero la solución isotónica del primer corazón hizo que también se lentificaran los latidos del segundo corazón.

Loewi concluyó que las terminaciones nerviosas del vago deben haber liberado una sustancia química —que llamó *Vagusstoff*— que inhibió la frecuencia cardiaca. Esta sustancia química después se identificó como **acetilcolina** o **ACh**. Durante los decenios que siguieron al descubrimiento de Loewi, se descubrieron muchos otros ejemplos de sinapsis químicas, y la teoría de la transmisión sináptica eléctrica cayó en descrédito. Irónicamente, evidencia más reciente ha mostrado que hay sinapsis eléctricas en el sistema nervioso (aunque son la excepción), dentro de músculos lisos y entre células cardiacas en el corazón.

Sinapsis eléctricas: uniones intercelulares comunicantes

Para que dos células estén eléctricamente acopladas, deben ser de tamaño aproximadamente igual y estar unidas por áreas de contacto con resistencia eléctrica baja. De esta manera pueden regenerarse impulsos desde una célula hacia la siguiente sin interrupción. Las células adyacentes acopladas desde el punto de vista eléctrico están unidas entre sí por **uniones intercelulares comunicantes**. En estas últimas, las membranas de las dos células están separadas por sólo 2 nanómetros (1 nanómetro [nm] = 10^{-9} m). Una vista superficial de las uniones intercelulares comunicantes (conexiones comunicantes) en el microscopio electrónico revela disposiciones hexagonales de partículas que funcionan como canales a través de los cuales los iones y las moléculas pueden pasar de una célula a la siguiente. Ahora se sabe que cada unión intercelular comunicante está compuesta de 12 proteínas conocidas como *conexinas,* dispuestas como las duelas de un barril para formar un poro lleno de agua (figura 7-21).

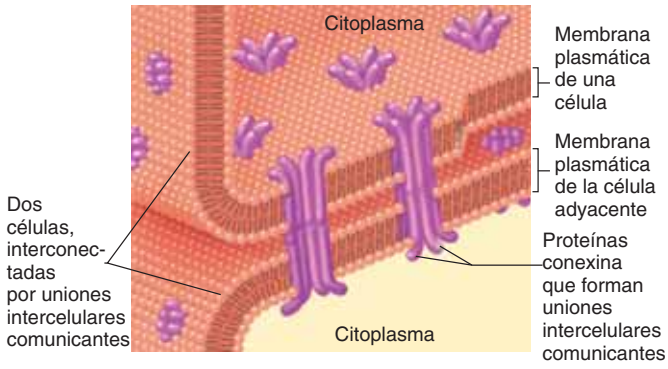


Figura 7-21 Estructura de las uniones intercelulares comunicantes (conexiones comunicantes). Tales uniones son canales llenos de agua a través de los cuales pasan iones de una célula a otra; esto permite que los impulsos se conduzcan de manera directa de una célula a otra. Cada unión intercelular comunicante está compuesta de proteínas conexina. Seis proteínas conexina en una membrana plasmática se alinean con seis proteínas conexina en la otra membrana plasmática para formar, cada una, una unión intercelular comunicante.

Las uniones intercelulares comunicantes (conexiones comunicantes) están presentes en el músculo cardiaco, donde permiten que los potenciales de acción se propaguen de una célula a otra, de modo que el miocardio puede contraerse como una unidad. De modo similar, las uniones intercelulares comunicantes en la mayoría de los músculos lisos permiten que muchas células sean estimuladas y se contraigan, juntas, lo que produce una contracción más fuerte (como en el útero durante el trabajo de parto). La función de las uniones intercelulares comunicantes en el sistema nervioso se entiende menos bien; empero, se encuentran dichas uniones entre neuronas en el cerebro, donde pueden sincronizar la activación de grupos de neuronas. Por ejemplo, las uniones intercelulares comunicantes (conexiones comunicantes) entre neuronas en el hipocampo, la amígdala y la corteza cerebral (áreas importantes en el aprendizaje y la memoria; sección 8.2) se necesitan para las oscilaciones sincronizadas de la actividad neuronal. También hay uniones intercelulares comunicantes entre células neurogliales, donde se cree que permiten el paso de Ca^{2+} y quizá otros iones y moléculas entre las células conectadas.

La función de las uniones intercelulares comunicantes (conexiones comunicantes) es más compleja que lo que alguna vez se creyó. Los neurotransmisores y otros estímulos, al actuar por medio de segundos mensajeros como cAMP o Ca^{2+}, pueden llevar a la fosforilación o desfosforilación de proteínas conexina de unión intercelular comunicante, lo que causa la apertura o el cierre de canales de dicha unión. Hay evidencia de que las uniones intercelulares comunicantes, al igual que las sinapsis químicas, pasan por cambios inducidos por actividad que pueden ser importantes para la formación de ciertos tipos de memoria. En la retina, la luz hace que la conductancia de ion cambie a través de las uniones intercelulares comunicantes entre ciertas neuronas.

Sinapsis químicas

La transmisión a través de casi todas las sinapsis en el sistema nervioso es unidireccional, y ocurre mediante la liberación de neurotransmisores químicos desde terminaciones de axón presinápticas. Estas terminaciones presinápticas, llamadas **botones terminales** (del francés medio *bouton*, "botón") debido a su aspecto tumefacto, están separadas de la célula postsináptica por una **hendidura sináptica** tan estrecha (de alrededor de 10 nm) que sólo puede observarse con claridad con un microscopio electrónico (figura 7-22).

La transmisión química exige que la hendidura sináptica permanezca muy estrecha, y que las moléculas de neurotransmisores se liberen cerca de sus proteínas receptoras en la membrana postsináptica. La asociación física de las membranas presinápticas y postsinápticas en la sinapsis química se establece mediante la acción de proteínas de membrana particulares. Las **moléculas de adhesión celular** (**CAM**) son proteínas en las membranas presináptica y postsináptica que se proyectan desde estas membranas hacia la hendidura sináptica, donde se unen entre sí. Este efecto parecido a Velcro asegura que las membranas presináptica y postsináptica permanezcan en estrecha proximidad para transmisión química rápida.

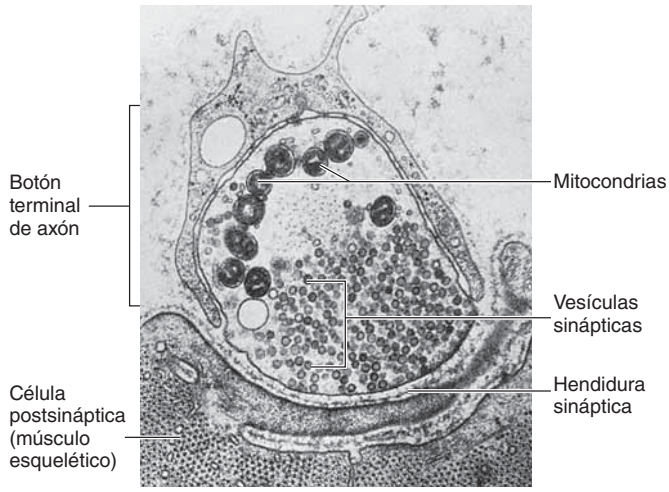


Figura 7-22 **Micrografía electrónica de una sinapsis química.** Esta sinapsis entre el axón de una neurona motora somática y una célula de músculo esquelético muestra las vesículas sinápticas en el extremo del axón y la hendidura sináptica. Las vesículas sinápticas contienen el neurotransmisor químico. AP|R

Liberación de neurotransmisor

Las moléculas de neurotransmisor dentro de las terminaciones de neurona presinápticas están contenidas dentro de muchas **vesículas sinápticas** rodeadas por membrana, pequeñas (figura 7-22). Para que el neurotransmisor dentro de estas vesículas

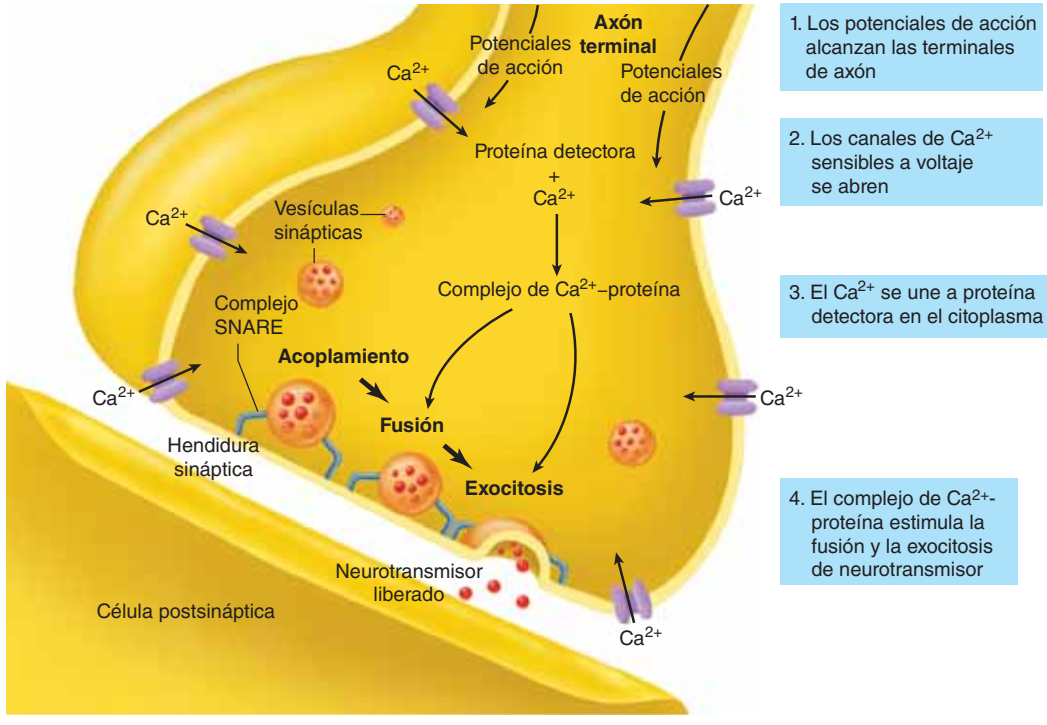


Figura 7-23 **La liberación del neurotransmisor.** Los pasos 1 a 4 resumen cómo los potenciales de acción estimulan la exocitosis de vesículas sinápticas. Los potenciales de acción abren canales para Ca^{2+}, que entra al citoplasma y se une a una proteína detectora, que se cree que es la sinaptotagmina. Entre tanto, las vesículas acopladas están sostenidas contra la membrana plasmática de las terminales del axón mediante un complejo de proteínas SNARE. El complejo de Ca^{2+}-proteína detectora altera el complejo SNARE para permitir la fusión completa de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática, de modo que los neurotransmisores se liberan mediante exocitosis desde el axón terminal. AP|R

sea liberedo hacia la hendidura sináptica, la membrana de la vesícula debe fusionarse con la membrana del axón en el proceso de *exocitosis* (capítulo 3). La exocitosis de vesículas sinápticas y la liberación consiguiente de moléculas de neurotransmisor hacia la hendidura sináptica, se desencadena por potenciales de acción que estimulan la entrada de Ca^{2+} hacia la terminal del axón a través de canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje (figura 7-23). Cuando hay mayor frecuencia de potenciales de acción en la terminal del axón, hay mayor entrada de Ca^{2+} y, así, un mayor número de vesículas sinápticas que están pasando por exocitosis y liberando moléculas de neurotransmisor. Como resultado, una mayor frecuencia de potenciales de acción por el axón presináptico dará por resultado mayor estimulación de la neurona postsináptica.

El Ca^{2+} que entra a la terminal del axón se une a una proteína, que se cree es la *sinaptotagmina*, que sirve como detector de Ca^{2+} y forma un complejo de Ca^{2+}-sinaptotagmina en el citoplasma. Esto ocurre cerca del sitio donde las vesículas sinápticas ya están *acopladas* (fijas) a la membrana plasmática de la terminal del axón. En esta etapa, las vesículas acopladas están unidas a la membrana plasmática del axón presináptico mediante complejos de tres *proteínas SNARE* (receptores de proteínas de unión del factor sensible *N*-etilmaleimida soluble [*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor activating protein receptor*]) que forman puentes entre las vesículas y la membrana plasmática. La fusión completa de la membrana de la vesícula y la membrana plasmática, y la formación de un poro que permite la liberación de neurotransmisores, ocurre cuando el complejo de Ca^{2+}-sinaptotagmina desplaza un componente del *complejo SNARE*, o *de fusión*. Este proceso es muy rápido: la exocitosis de neurotransmisor ocurre menos de 100 microsegundos después de que la concentración intracelular de Ca^{2+} aumenta.

Acción de neurotransmisor

Una vez que las moléculas de neurotransmisor han sido liberadas desde las terminales de axón presinápticas, se difunden con rapidez a través de la hendidura sináptica y llegan a la membrana de la célula postsináptica. A continuación, los neurotransmisores se unen a **proteínas receptoras** específicas que forman parte de la membrana postsináptica. Las proteínas receptoras tienen especificidad alta por su neurotransmisor, que es el **ligando** de la proteína receptora. El término *ligando* en este caso se refiere a una molécula de menor tamaño (el neurotransmisor) que se une a una molécula proteínica de mayor tamaño (el receptor) y forma un complejo con la misma. La unión del ligando neurotransmisor a su proteína receptora causa abertura de canales de iones en la membrana postsináptica; por ende, las compuertas que regulan estos canales pueden llamarse **compuertas reguladas químicamente** (o **reguladas por ligando**) porque se abren en respuesta a la unión de un ligando químico a su receptor en la membrana plasmática postsináptica.

Note que se han descrito dos categorías amplias de canales de iones con compuerta: *regulados por voltaje* y *regulados químicamente*. Los canales regulados por voltaje se encuentran sobre todo en los axones, mientras que los regulados químicamente están en la membrana postsináptica. Los canales regulados por voltaje se abren en respuesta a despolarización, y los regulados químicamente, en respuesta a la unión de las proteínas receptoras postsinápticas a sus ligandos neurotransmisores.

Cuando los canales de iones regulados químicamente están abiertos, producen un cambio graduado en el potencial de membrana, que también se conoce como un **potencial graduado**. La abertura de canales específicos —en particular los que permiten que entre Na^+ o Ca^{2+} a la célula— producen una despolarización graduada, donde el interior de la membrana postsináptica se torna menos negativo. Esta despolarización recibe el nombre de **potencial postsináptico excitador** (**EPSP**) porque el potencial de membrana se mueve hacia el umbral requerido para potenciales de acción. En otros casos, como cuando entra Cl^- a la célula a través de canales específicos, se produce una hiperpolarización graduada (en la cual el interior de la membrana postsináptica se hace más negativo). Esta hiperpolarización se llama **potencial postsináptico inhibidor** (**IPSP**) porque el potencial de membrana se mueve más lejos desde la despolarización umbral requerida para producir potenciales de acción. Los mecanismos mediante los cuales neurotransmisores específicos producen EPSP e IPSP graduados se describirán en las secciones que siguen.

Los EPSP, como su nombre lo indica, estimulan a la célula postsináptica para que produzca potenciales de acción, y los IPSP antagonizan este efecto. En sinapsis entre el axón de una neurona y las dendritas de otra, los EPSP e IPSP se producen en las dendritas, y deben propagarse hasta el segmento inicial del axón para influir sobre la producción de potencial de acción (figura 7-24).

APLICACIÓN CLÍNICA

La **toxina tetánica** y la **toxina botulínica** son productos bacterianos que causan parálisis al evitar la neurotransmisión. Estas neurotoxinas funcionan como *proteasas* (enzimas que digieren proteínas), que digieren componentes particulares del complejo de fusión y, así, inhiben la exocitosis de vesículas sinápticas. La toxina botulínica destruye miembros del complejo SNARE de proteínas necesario para la exocitosis del neurotransmisor ACh, que estimula la contracción muscular. Esto da por resultado *parálisis fláccida*, en la cual los músculos son incapaces de contraerse. La toxina tetánica actúa de manera similar, pero bloquea sinapsis inhibidoras en el CNS; esto da por resultado *parálisis espástica*, en la cual los músculos son incapaces de relajarse.

PISTAS de investigación clínica

El Botox es una preparación de toxina botulínica. Sandra tenía ptosis (párpado caído), un efecto secundario de su tratamiento con Botox.

- ¿Mediante qué acción el Botox ejerce sus efectos?
- ¿Cómo podría esta acción relacionarse con la ptosis de Sandra?

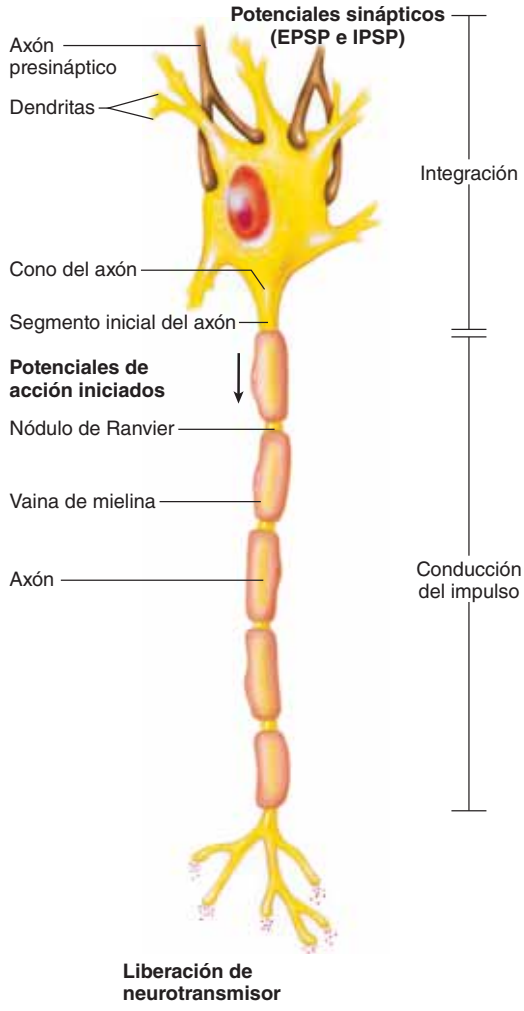


Figura 7-24 **La especialización funcional de diferentes regiones en una neurona multipolar.** La integración de aferencias (EPSP e IPSP) por lo general ocurre en las dendritas y el cuerpo celular; el axón sirve para conducir potenciales de acción.

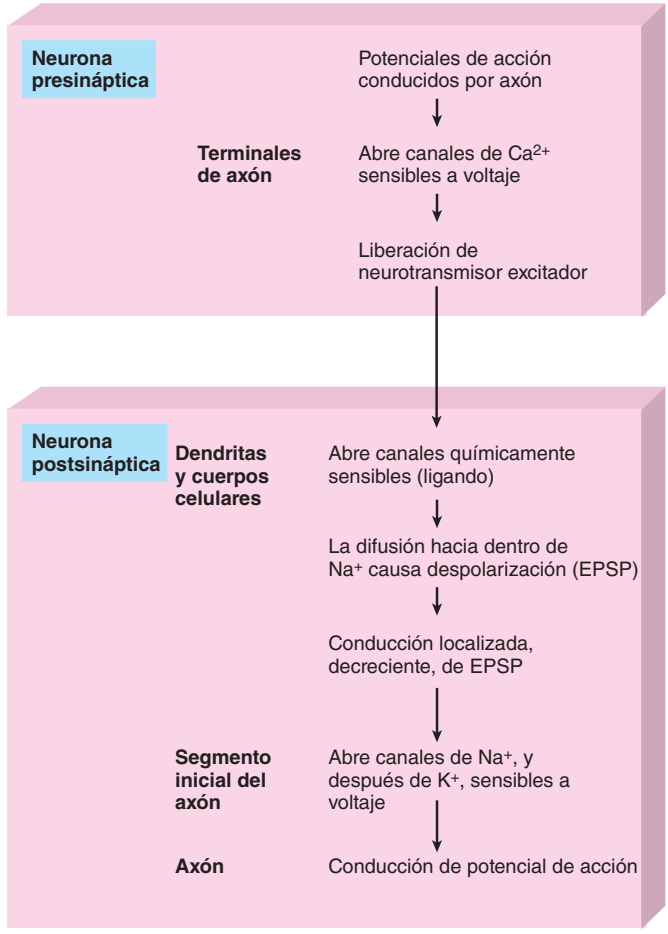


Figura 7-25 **Eventos en la transmisión sináptica excitadores.** Las diferentes regiones de la neurona postsináptica están especializadas, con canales sensibles (químicamente) a ligando ubicados en las dendritas y el cuerpo celular, y canales sensibles a voltaje ubicados en el axón.

Los potenciales sinápticos (EPSP e IPSP) disminuyen de amplitud conforme son conducidos a lo largo de las dendritas y del cuerpo celular al montículo axonal, que es la región final donde pueden sumarse. Ahí, la despolarización total que llega al segmento inicial del axón determina si activará un potencial de acción y, de ser así, la frecuencia de producción de potencial de acción. El **segmento inicial del axón**, situado adyacente al montículo axonal, tiene una densidad alta de canales de Na^+ y K^+ sensibles a voltaje y es donde se producen primero potenciales de acción. Una vez que se producen potenciales de acción en el segmento inicial, se regenerarán por sí mismos a lo largo del axón como se describió. Estos eventos se ilustran en la figura 7-24 y se resumen en la figura 7-25. Además, en neuronas de la corteza cerebral, se ha mostrado que los potenciales de acción se "propagan en dirección retrógrada" desde el segmento inicial del axón hacia las dendritas. Se cree que esto ayuda a los eventos sinápticos involucrados en el aprendizaje y la memoria (sección 7.7).

PUNTOS DE CONTROL

6a. Describa la estructura, las ubicaciones y las funciones de las uniones intercelulares comunicantes (conexiones comunicantes).

6b. Describa la ubicación de neurotransmisores dentro de un axón. Explique la relación entre actividad de axón presináptica y la cantidad de neurotransmisores liberados.

6c. Describa la secuencia de eventos mediante los cuales los potenciales de acción estimulan la liberación de neurotransmisores desde axones presinápticos.

7. Explique cómo los canales regulados por sustancias químicas difieren de los canales regulados por voltaje y la naturaleza de los potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores.

7.4 ACETILCOLINA COMO UN NEUROTRANSMISOR

Cuando la acetilcolina (ACh) se une a su receptor, causa de manera directa o indirecta la abertura de compuertas reguladas químicamente. En muchos casos, esto produce una despolarización llamada potencial postsináptico excitador, o EPSP. Con todo, en algunos casos la ACh causa una hiperpolarización conocida como potencial postsináptico inhibidor, o IPSP.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

8. Explicar cómo los canales sensibles a ligando producen potenciales sinápticos, usando el receptor de ACh nicotínico como un ejemplo.
9. Explicar cómo los canales acoplados a proteína G producen potenciales sinápticos, usando el receptor de ACh muscarínico como un ejemplo.
10. Describir la acción y la importancia de la acetilcolinesterasa.
11. Comparar EPSP y potenciales de acción. Identificar dónde se produce cada uno en una neurona y explicar cómo los EPSP pueden estimular potenciales de acción.

La **acetilcolina (ACh)** se usa como un neurotransmisor excitador por algunas neuronas en el CNS y por neuronas motoras somáticas en la unión neuromuscular. En terminaciones nerviosas autonómicas, la ACh puede ser excitadora o inhibidora, dependiendo del órgano comprendido.

Las células postsinápticas pueden tener respuestas variables a la misma sustancia química debido en parte a que diferentes células postsinápticas tienen distintos subtipos de receptores de ACh. Estos subtipos de receptor pueden ser estimulados de manera específica por toxinas particulares y reciben su nombre con base en estas toxinas. El efecto estimulador de la ACh sobre células de músculo esquelético se produce por la unión de ACh a **receptores de ACh nicotínicos**, así llamados porque también pueden ser activados por la nicotina. Los efectos de la ACh sobre otras células ocurren cuando la ACh se une a **receptores de ACh muscarínicos**; estos efectos también pueden producirse por la muscarina (un fármaco derivado de ciertos hongos venenosos).

Una perspectiva general de la distribución de los dos tipos de receptores de ACh demuestra que esta terminología y sus conceptos relacionados serán importantes para entender las características fisiológicas de diferentes sistemas corporales. Los dos tipos de **receptores colinérgicos** (receptores para ACh) se explican con mayor detalle en el capítulo 9 (figura 9-11).

1. *Receptores de ACh nicotínicos.* Se encuentran en regiones específicas del cerebro (capítulo 8), en ganglios del sistema nervioso autónomo (capítulo 9), y en fibras de músculo esquelético (capítulo 12). Por ejemplo, la liberación de ACh desde las neuronas motoras somáticas y su unión subsiguiente a los receptores nicotínicos, estimula la contracción muscular.
2. *Receptores de ACh muscarínicos.* Están en la membrana plasmática de células de músculo liso, células de músculo cardiaco y las células de glándulas particulares (capítulo 9). Así, la activación de receptores de ACh muscarínicos por ACh liberada a partir de axones autonómicos se requiere para la regulación del sistema cardiovascular (capítulo 14), el sistema digestivo (capítulo 18) y otros. Los receptores de ACh muscarínicos también se encuentran en el cerebro.

Los fármacos que se unen a proteínas receptoras y, que de este modo, las activan, se llaman **agonistas**, en tanto que los fármacos que se unen a proteínas receptoras y, así, reducen la actividad de las mismas, son conocidos como **antagonistas**. Por ejemplo, la *muscarina* —del hongo venenoso *Amanita muscaria*— es un agonista de receptores de ACh muscarínicos, mientras que la *atropina* —un fármaco derivado de *Atropa belladonna*, un miembro de la familia de la belladona— es un antagonista de receptores muscarínicos.

La *nicotina* (proveniente de plantas de tabaco) es un agonista para receptores de ACh nicotínicos; los antagonistas incluyen α-*bungarotoxina* (del veneno de serpientes del género *Bungarus*) y el *curare* (cuadro 7-5).

Canales regulados químicamente

La unión de un neurotransmisor a su proteína receptora puede causar la abertura de canales de iones por medio de dos mecanismos que pueden ilustrarse por las acciones de la ACh sobre los subtipos nicotínico y muscarínico de receptores de ACh.

Canales sensibles a ligando

Como ya se mencionó, una molécula neurotransmisora es el *ligando* que se une a su proteína receptora específica. Para canales de iones que son "sensibles a ligando", la proteína receptora también es un canal de iones; ambas son dos funciones de la misma proteína. Parte de esta proteína tiene sitios extracelulares que se unen a los ligandos neurotransmisores, mientras que parte de la proteína abarca la membrana plasmática y tiene un canal de iones central. Por ejemplo, hay una familia de canales sensibles a ligando relacionados que consta de cinco cadenas polipeptídicas que rodean un canal de iones. Esta familia de receptores incluyen receptores de ACh nicotínicos que se comentan aquí, así como diferentes receptores para los neurotransmisores serotonina, GABA y glicina (que se comentan más adelante en este capítulo). Aunque hay importantes diferencias entre estos canales sensibles a ligando, todos los miembros de esta familia funcionan de una manera similar: cuando el ligando neurotransmisor se une a su receptor de membrana, un canal de iones central se abre por medio de la misma proteína receptora/del canal.

El receptor de ACh nicotínico puede servir como un ejemplo de canales sensibles a ligando. Dos de sus cinco subunidades polipeptídicas contienen sitios de unión a ACh, y el canal se abre cuando ambos sitios se unen a ACh (figura 7-26). La abertura de este canal permite la difusión simultánea de Na^+ hacia adentro y K^+ hacia afuera de la célula postsináptica. Aun así,

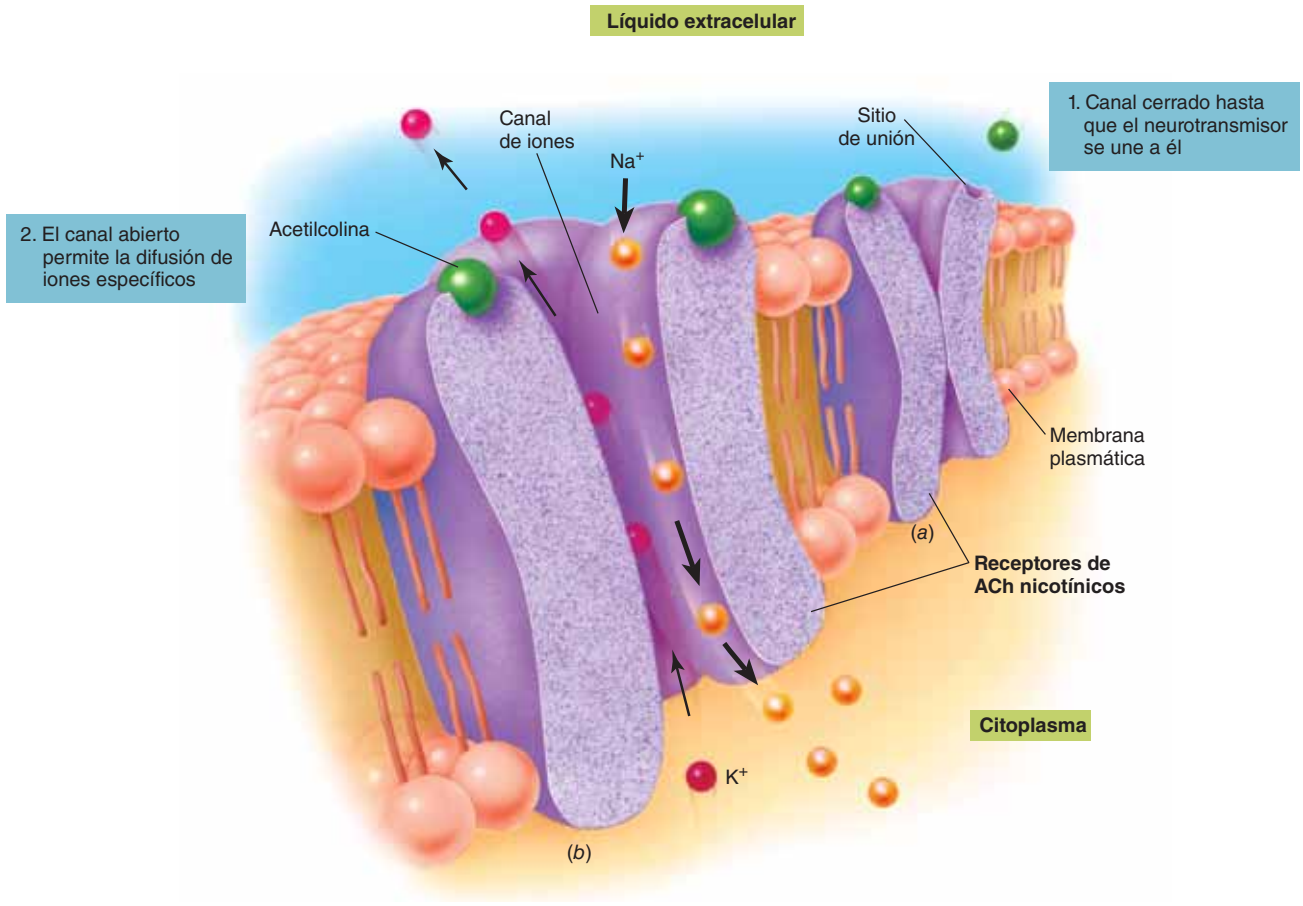


Figura 7-26 **Los receptores de acetilcolina (ACh) nicotínicos también funcionan como canales de iones.** El receptor de acetilcolina nicotínico contiene un canal que está cerrado *a*) hasta que el receptor se une a ACh. *b*) El Na^+ y el K^+ se difunden de manera simultánea, y en direcciones opuestas, a través del canal de iones abierto. El gradiente electroquímico para Na^+ es mayor que para K^+, de modo que predomina el efecto de la difusión de Na^+ hacia adentro, lo que da por resultado una despolarización conocida como un potencial postsináptico excitador (EPSP).

predominan los efectos del flujo de Na^+ hacia adentro, debido a su gradiente electroquímico más empinado. Esto produce la despolarización de un EPSP.

Aunque la difusión de Na^+ hacia adentro predomina en un EPSP, la difusión hacia afuera simultánea de K^+ evita que la despolarización sobrepase 0 mV. Por ende, la polaridad de membrana no se revierte en un EPSP como lo hace en un potencial de acción. (Recuerde que los potenciales de acción se producen por canales sensibles a voltaje separados para Na^+ y K^+, donde el canal para K^+ sólo se abre después de que el canal para Na^+ se ha cerrado.)

En el cuadro 7-4 se presenta una comparación de EPSP y potenciales de acción. Los potenciales de acción ocurren en axones, donde están ubicados los canales sensibles a voltaje, mientras que los EPSP ocurren en las dendritas y el cuerpo celular. A diferencia de los potenciales de acción, los EPSP *no tienen umbral*; la ACh liberada a partir de una vesícula sináptica única produce una pequeña despolarización de la membrana postsináptica. Cuando más vesículas son estimuladas para liberar su ACh, la despolarización es correspondientemente mayor, por ende, los EPSP son de magnitud *graduada*, a diferencia de los potenciales de acción de todo o nada. Dado que los EPSP pueden ser graduados y *no tienen periodo refractario*, poseen la capacidad de *suma*. Esto significa que las despolarizaciones de varios EPSP diferentes pueden sumarse. En lo que se refiere a los potenciales de acción, su naturaleza de todo o nada y sus periodos refractarios evitan su suma.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las personas con **miastenia grave** tienen debilidad muscular causada por anticuerpos, producidos por su propio sistema inmunitario, que se unen a sus receptores de ACh y los bloquean. Debido a esto, la miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria (capítulo 15). La **intoxicación paralítica por mariscos**, que puede ser mortal, ocurre cuando las personas comen mariscos que contienen *saxitoxina*, producida por los microorganismos que se encuentran en la marea roja. El pez globo produce un veneno similar, la *tetrodotoxina*. La saxitoxina y la tetrodotoxina causan parálisis fláccida al bloquear los canales de Na^+ sensibles a voltaje. Estos venenos y algunos otros que afectan la transmisión neuromuscular se resumen en el cuadro 7-5.

Cuadro 7-4 | Comparación de los potenciales de acción y potenciales postsinápticos excitadores (EPSP)

Característica	Potencial de acción	Potencial postsináptico excitador
Estímulo para la abertura de compuertas iónicas	Despolarización	Acetilcolina (ACh) u otro neurotransmisor excitador
Efecto inicial del estímulo	Los canales de Na^+ se abren	Canales comunes para Na^+ y K^+ abiertos
Causa de la repolarización	Abertura de compuertas de K^+	Pérdida de cargas positivas intracelulares con el tiempo y la distancia
Distancia de conducción	Regenerado en la longitud del axón	1 a 2 mm; un potencial localizado
Retroalimentación positiva entre despolarización y abertura de compuertas de Na^+	Sí	No
Despolarización máxima	+40 mV	Cercana a cero
Suma	No hay suma —evento de todo o nada	Suma de EPSP, lo que produce despolarizaciones graduadas
Periodo refractario	Sí	No
Efecto de fármacos	Los efectos de la ACh quedan inhibidos por la tetrodotoxina, no por el curare	Los efectos de la ACh quedan inhibidos por el curare, no por la tetrodotoxina

Cuadro 7-5 | Fármacos que afectan el control neural de músculos esqueléticos

Fármaco	Origen	Efectos
Toxina botulínica	Producida por *Clostridium botulinum* (bacterias)	Inhibe la liberación de acetilcolina (ACh)
Curare	Resina de un árbol sudamericano	Evita la interacción de la ACh con sus proteínas receptoras nicotínicas
α-Bungarotoxina	Veneno de serpientes *Bungarus*	Se une a proteínas receptoras de ACh y evita la unión de ACh
Saxitoxina	Algas de la marea roja (*Gonyaulax*)	Bloquea canales de Na^+ sensibles a voltaje
Tetrodotoxina	Pez globo	Bloquea canales de Na^+ sensibles a voltaje
Gas nervioso	Artificial	Inhibe la acetilcolinesterasa en la membrana postsináptica
Neostigmina	Frijol nigeriano	Inhibe la acetilcolinesterasa en la membrana postsináptica
Estricnina	Semillas de un árbol de Asia	Evita IPSP en la médula espinal que inhiben la contracción de músculos antagónicos

PISTAS de investigación clínica

Sandra experimentó debilidad muscular grave después de comer sólo un poco del marisco local recolectado al principio de una marea roja. Los mejillones y las almejas se alimentan al filtrar agua, y concentran el veneno (saxitoxina) que está presente en la marea roja.

- ¿De qué modo la saxitoxina podría producir la debilidad muscular de Sandra?
- Dado que el diafragma es un músculo esquelético, proponga un mecanismo mediante el cual la intoxicación paralítica por mariscos podría ser mortal.

Canales acoplados a proteína G

Hay otro grupo de canales de iones regulados químicamente que, como los canales sensibles a ligando, se abren por la unión de un neurotransmisor a su proteína receptora. De cualquier modo, este grupo de canales difiere de los canales sensibles a ligando por cuanto los receptores y los canales de iones son proteínas de membrana separadas, diferentes. Así, la unión del ligando neurotransmisor a su receptor puede abrir el canal de iones sólo de manera indirecta. Tal es el caso con los receptores de ACh muscarínicos que se comentan en esta sección, así como de los receptores para dopamina y noradrenalina, que se comentan en la sección 7.5.

Los receptores de ACh muscarínicos se forman a partir de sólo una subunidad única, que puede unirse a una molécula

de ACh. A diferencia de los receptores nicotínicos, estos receptores no contienen canales de iones. Los canales de iones son proteínas separadas ubicadas a cierta distancia de los receptores muscarínicos. La unión de ACh (el ligando) al receptor muscarínico hace que active un complejo de proteínas en la membrana celular conocido como **proteínas G**, así llamadas porque su actividad está influida por nucleótidos guanosina (GDP y GTP). Este tema se introdujo en la sección 6.5.

La proteína G tiene tres subunidades, que se designan α, β y γ. En respuesta a la unión de ACh a su receptor, la subunidad α se disocia de las otras dos subunidades, que se unen para formar un complejo β-γ. Según el caso específico, la subunidad α o el complejo β-γ a continuación se difunde por la membrana hasta que se une a otro canal de iones, lo que hace que el canal se abra o se cierre (figura 7-27). Poco tiempo después, la subunidad α (o el complejo β-γ) de la proteína G se disocia del canal y se mueve de regreso a su posición previa. Esto hace que el canal de iones se cierre (o se abra). Los pasos de este proceso se resumen en el cuadro 7-6 y se ilustran en el capítulo 6 (figura 6-31).

La unión de ACh a sus receptores muscarínicos afecta de manera indirecta la permeabilidad de canales de K^+, lo cual puede producir hiperpolarización de algunos órganos (si los canales de K^+ están abiertos) y despolarización en otros órganos (si los canales de K^+ están cerrados). Ejemplos específicos deben ayudar a esclarecer este punto.

Los científicos han determinado que es el complejo β-γ el que se une a los canales de K^+ en las células musculares del corazón y hace que estos canales se abran (figura 7-27). Esto lleva a la difusión de K^+ hacia afuera de la célula postsináptica (porque esa es la dirección de su gradiente de concentración). Como resultado, la célula queda hiperpolarizada, lo que produce un IPSP. Ese efecto se produce en el corazón, por ejemplo, cuando fibras nerviosas autonómicas (parte del nervio vago) hacen sinapsis con las células marcapasos y lentifican la frecuencia de los latidos del corazón. Cabe hacer notar que la inhibición también ocurre en el CNS en respuesta a otros neurotransmisores, pero esos IPSP se producen mediante un mecanismo diferente.

Hay casos en los cuales la subunidad α es el efector, y ejemplos en los cuales sus efectos son considerablemente distintos de los que se muestran en la figura 7-27. En las células de músculo liso del estómago, la unión de ACh a sus receptores muscarínicos hace que las subunidades α se disocien y se unan a canales de K^+ con compuerta. En este caso la unión de la subunidad de proteína G a los canales de K^+ con compuerta hace que se cierren en lugar de abrirse. Como resultado, la difusión

Cuadro 7-6 | Pasos en la activación y desactivación de proteínas G

Paso 1	Cuando la proteína receptora de membrana no está unida a su ligando molécula reguladora, las subunidades de la proteína G α, β y γ están agregadas juntas y fijas al receptor; la subunidad α se une a GDP
Paso 2	Cuando el ligando (neurotransmisor u otra molécula reguladora) se une al receptor, la subunidad α libera GDP y se une a GTP; esto permite que la subunidad α se disocie desde las subunidades β-γ
Paso 3	La subunidad α o el complejo β-γ se mueve a través de la membrana y se une a una proteína efectora de membrana (sea un canal de iones o una enzima)
Paso 4	La desactivación de la proteína efectora se origina por la subunidad α que hidroliza el GTP hacia GDP.
Paso 5	Esto permite que las subunidades se reagreguen de nuevo y se unan a la proteína receptora no estimulada (que ya no está unida a su ligando molécula reguladora)

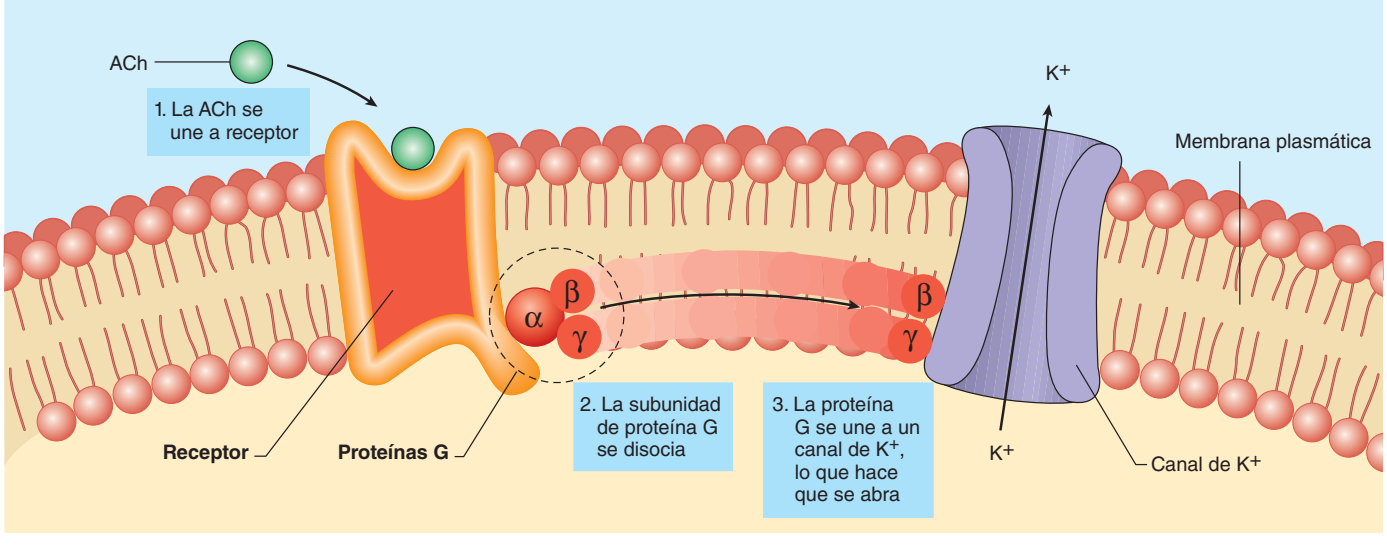


Figura 7-27 **Los receptores de ACh muscarínicos requieren la acción de proteínas G.** En la figura se representan los efectos de la ACh sobre las células marcapasos del corazón. La unión de ACh a su receptor muscarínico hace que las subunidades β-γ se disocien de la subunidad α. El complejo β-γ de proteínas G a continuación se une a un canal de K^+, lo que hace que se abra. El resultado es difusión de K^+ hacia afuera, lo que hace más lenta la frecuencia cardiaca.

hacia afuera de K^+, que ocurre a un índice activo en la célula en reposo, se reduce a una cifra por debajo de la cifra en reposo. Dado que el potencial de membrana en reposo se mantiene por un balance entre cationes que fluyen hacia la célula y cationes que fluyen hacia afuera, una reducción del flujo hacia afuera de K^+ produce una despolarización. Esta despolarización producida en estas células de músculo liso origina contracciones del estómago (figura 9-11).

Acetilcolinesterasa (AChE)

El enlace entre ACh y su proteína receptora existe durante sólo un breve instante. El complejo de ACh-receptor se disocia con rapidez pero puede volver a formarse rápidamente en tanto haya ACh libre en la vecindad. Para que la actividad en la célula postsináptica se suspenda, la ACh libre debe desactivarse muy pronto después de que se libera. La desactivación de ACh se logra por medio de una enzima llamada **acetilcolinesterasa**, o **AChE**, presente en la membrana postsináptica o inmediatamente fuera de la membrana, con su sitio activo viendo hacia la hendidura sináptica (figura 7-28). La AChE hidroliza la acetilcolina hacia acetato y colina, que después puede volver a entrar a las terminales de axón presinápticas y volver a sintetizarse hacia acetilcolina (ACh).

Acetilcolina en el PNS

Las neuronas motoras somáticas forman sinapsis con células de músculo esquelético (fibras musculares). En estas sinapsis, o **uniones neuromusculares**, la membrana postsináptica de la fibra muscular se conoce como *placa terminal motora*. Por ende, los EPSP producidos por ACh en fibras de músculo esquelético a menudo se llaman **potenciales de placa terminal**. Esta despolarización abre canales regulados por voltaje que están adyacentes a la placa terminal. Los canales regulados por voltaje producen potenciales de acción en la fibra muscular, y éstos son reproducidos por otros canales regulados por voltaje a lo largo de la membrana plasmática muscular. Esta conducción es análoga a la conducción de potenciales de acción por axones; es importante porque los potenciales de acción producidos por fibras musculares simulan la contracción muscular (sección 12.2).

Si alguna etapa en el proceso de transmisión neuromuscular queda bloqueada, puede sobrevenir debilidad muscular,

APLICACIÓN CLÍNICA

El **gas nervioso** ejerce sus efectos perjudiciales al inhibir la AChE en músculos esqueléticos. Dado que la ACh no se degrada, puede seguir combinada con proteínas receptoras y seguir estimulando la célula postsináptica, lo que lleva a parálisis espástica. En clínica, los inhibidores de la colinesterasa (como la neostigmina) se usan para aumentar los efectos de la ACh sobre la contracción muscular cuando la transmisión neuromuscular es débil, como en la enfermedad *miastenia grave*.

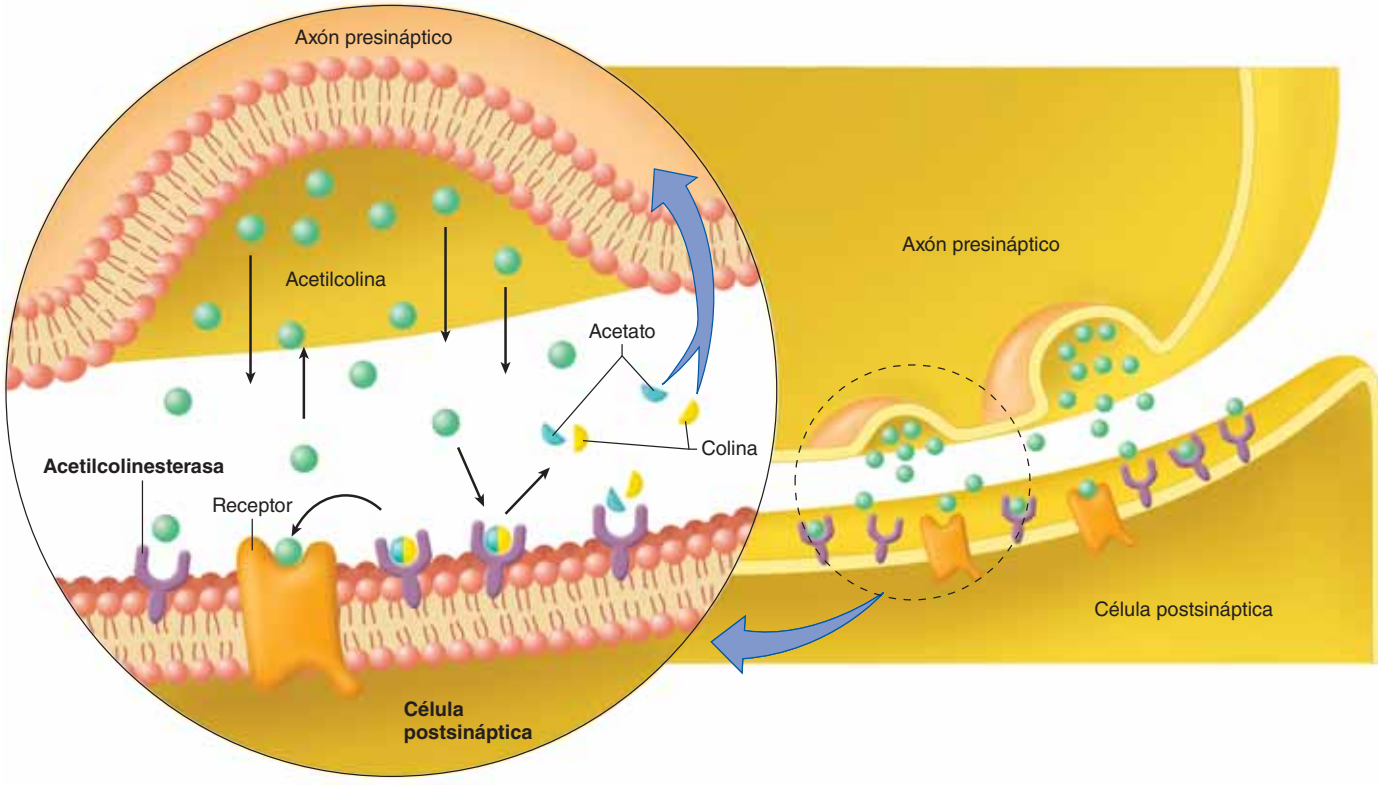


Figura 7-28 **La acción de la acetilcolinesterasa (AChE).** La AChE en la membrana celular postsináptica desactiva la ACh liberada hacia la hendidura sináptica. Esto evita la estimulación continua de la célula postsináptica a menos que el axón libere más ACh. El acetato y la colina se captan de regreso hacia el axón presináptico y se usan para volver a sintetizar acetilcolina.

que a veces lleva a parálisis y muerte. El fármaco *curare*, por ejemplo, compite con la ACh por fijación a los receptores de ACh nicotínicos, con lo que reduce el tamaño de los potenciales de placa terminal (cuadro 7-5). Este fármaco fue usado por vez primera en dardos de cerbatana por los indios sudamericanos porque producía parálisis fláccida en sus víctimas. En clínica, el curare se utiliza en cirugía como un relajante muscular, y en la terapia electroconvulsiva con descargas eléctricas para prevenir daño muscular.

Las neuronas motoras autonómicas inervan el músculo cardiaco, los músculos lisos en vasos sanguíneos y órganos viscerales, y glándulas. Hay dos clasificaciones de los nervios autonómicos: simpáticos y parasimpáticos. Casi todos los axones parasimpáticos que inervan los órganos efectores usan ACh como su neurotransmisor. En algunos casos, estos axones tienen un efecto inhibidor sobre los órganos que inervan, mediante la unión de ACh a receptores de ACh muscarínicos. La acción del nervio vago en la lentificación de la frecuencia cardiaca es un ejemplo de este efecto inhibidor. En otros casos, la ACh liberada por neuronas del sistema nervioso autónomo produce efectos estimuladores como se describió. Las estructuras y funciones del sistema nervioso autónomo se describen en el capítulo 9.

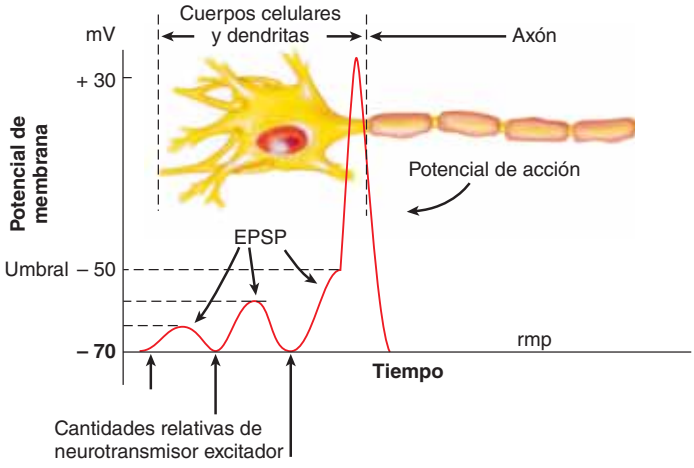


Figura 7-29 **La naturaleza graduada de los potenciales postsinápticos excitadores (EPSP).** Estímulos de fuerza creciente producen cantidades cada vez mayores de despolarización. Cuando se produce un umbral de despolarización se generan potenciales de acción en el axón.

Acetilcolina en el CNS

Hay muchas **neuronas colinérgicas** (las que usan ACh como un neurotransmisor) en el CNS, donde los axones terminales de una neurona típicamente hacen sinapsis con las dendritas o el cuerpo celular de otra. Así, las dendritas y el cuerpo celular sirven como el área receptiva de la neurona y es en estas regiones donde están ubicadas las proteínas receptoras para neurotransmisores y canales con compuerta regulados químicamente. Los EPSP y los IPSP locales, graduados, se diseminan hacia el *montículo axonal*, la elevación en forma de cono sobre el cuerpo celular desde la cual surge el axón. Como se describió, los potenciales de acción por lo general son producidos primero por los canales regulados por voltaje en el *segmento inicial del axón* situado adyacente al montículo axonal (figura 7-24).

Si la despolarización está en el umbral o por arriba del mismo para el momento en que llega al segmento inicial del axón, el EPSP estimulará la producción de potenciales de acción, que entonces pueden regenerarse por sí mismos a lo largo del axón. No obstante, si el EPSP está por debajo del umbral en el segmento inicial, no se producirán potenciales de acción en la célula postsináptica (figura 7-29). Las gradaciones en la fuerza del EPSP por arriba del umbral determinan la frecuencia con la cual se producirán potenciales de acción en el segmento inicial del axón y en cada punto en el axón donde se regenera el impulso. Los potenciales de acción que empiezan en el segmento inicial del axón se conducen sin pérdida de amplitud hacia las terminales de axón.

En una sección previa de este capítulo se introdujo el potencial de acción al describir los eventos que ocurrieron cuando un estímulo de despolarización se produjo artificialmente con electrodos estimuladores. Ahora queda de manifiesto que los EPSP, conducidos desde las dendritas y el cuerpo celular, sirven como los estímulos normales para la producción de potenciales de acción en el cono del axón, y que los potenciales de acción en este punto sirven como los estímulos de despolarización para la región siguiente, y así sucesivamente. Esta cadena de eventos finaliza en los botones terminales del axón, donde se libera neurotransmisor.

La *enfermedad de Alzheimer* —la enfermedad neurodegenerativa más común y la causa más frecuente de demencia senil— se relaciona con la pérdida de neuronas colinérgicas que terminan en el hipocampo y la corteza cerebral, que son áreas del cerebro involucradas en el almacenamiento de la memoria (capítulo 8). Las causas posibles de la enfermedad de Alzheimer se comentan en el recuadro Aplicación clínica, bajo el título Memoria, en el capítulo 8; los tratamientos en la actualidad incluyen el uso de inhibidores de la colinesterasa (AChE) para aumentar la transmisión colinérgica en el cerebro, y el uso de antioxidantes para limitar el estrés oxidativo producido por radicales libres (capítulos 5 y 19), que contribuyen al daño neuronal.

PUNTOS DE CONTROL

8. Explique cómo se abren los canales sensibles a ligando, usando receptores de ACh nicotínicos como un ejemplo.

9a. Explique cómo operan los canales sensibles a ligando, usando receptores de ACh muscarínicos como un ejemplo.

9b. Describa dónde ocurren efectos estimuladores e inhibidores de receptores de ACh muscarínicos y cómo se producen estos efectos.

10. Describa la función de la acetilcolinesterasa y comente su importancia fisiológica.

11. Compare las propiedades de EPSP y potenciales de acción, identifique dónde se producen éstos en una neurona y explique como los EPSP estimulan potenciales de acción.

7.5 MONOAMINAS COMO NEUROTRANSMISORES

Diversas sustancias químicas en el CNS funcionan como neurotransmisores; entre ellos figuran las monoaminas, una familia de sustancias químicas que incluye dopamina, noradrenalina y serotonina. Aunque estas moléculas tienen mecanismos de acción similares, diferentes neuronas las usan para distintas funciones.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

12. Identificar los neurotransmisores monoamina y explicar cómo se desactivan en la sinapsis.

13. Identificar dos vías neurales en el cerebro que usan dopamina como un neurotransmisor y explicar su importancia.

Las **monoaminas** son moléculas reguladoras derivadas de aminoácidos. La *dopamina, noradrenalina (norepinefrina)* y *adrenalina (epinefrina)* se derivan del aminoácido tirosina, y se colocan en una subfamilia de monoaminas llamadas **catecolaminas**. El término *catecol* se refiere a una estructura en anillo de seis carbonos común (figura 9-8). La dopamina es un neurotransmisor; la noradrenalina es un neurotransmisor y una hormona (de la médula suprarrenal), y la adrenalina es la hormona primaria secretada por la médula suprarrenal.

Otras monoaminas se derivan de diferentes aminoácidos, de modo que no se clasifican como catecolaminas. La *serotonina* se deriva del aminoácido triptófano y funciona como un importante neurotransmisor. La *histamina* se deriva del aminoácido histidina, sirve como un neurotransmisor monoamina y como un regulador producido por tejidos no neurales (lo que se describe en capítulos posteriores). Como un neurotransmisor monoamina en el cerebro, la histamina promueve el estado de vigilia despierto; esa es la razón por la cual los antihistamínicos causan somnolencia (sección 8.4).

Al igual que la ACh, los neurotransmisores monoamina se liberan mediante exocitosis desde vesículas presinápticas, se difunden a través de la hendidura sináptica e interactúan con proteínas receptoras específicas en la membrana de la célula postsináptica. Los efectos estimuladores de estas monoaminas, como los de la ACh, se deben inhibir con rapidez de modo que se mantenga un control neural apropiado. La acción de los neurotransmisores monoamina en la sinapsis se suspende por 1) recaptación de las moléculas de neurotransmisor desde la hendidura sináptica hacia la terminal de axón presináptica y, después, por 2) degradación de la monoamina por una enzima dentro de la terminal de axón, llamada **monoaminooxidasa (MAO)**. Dicho proceso se ilustra en la figura 7-30.

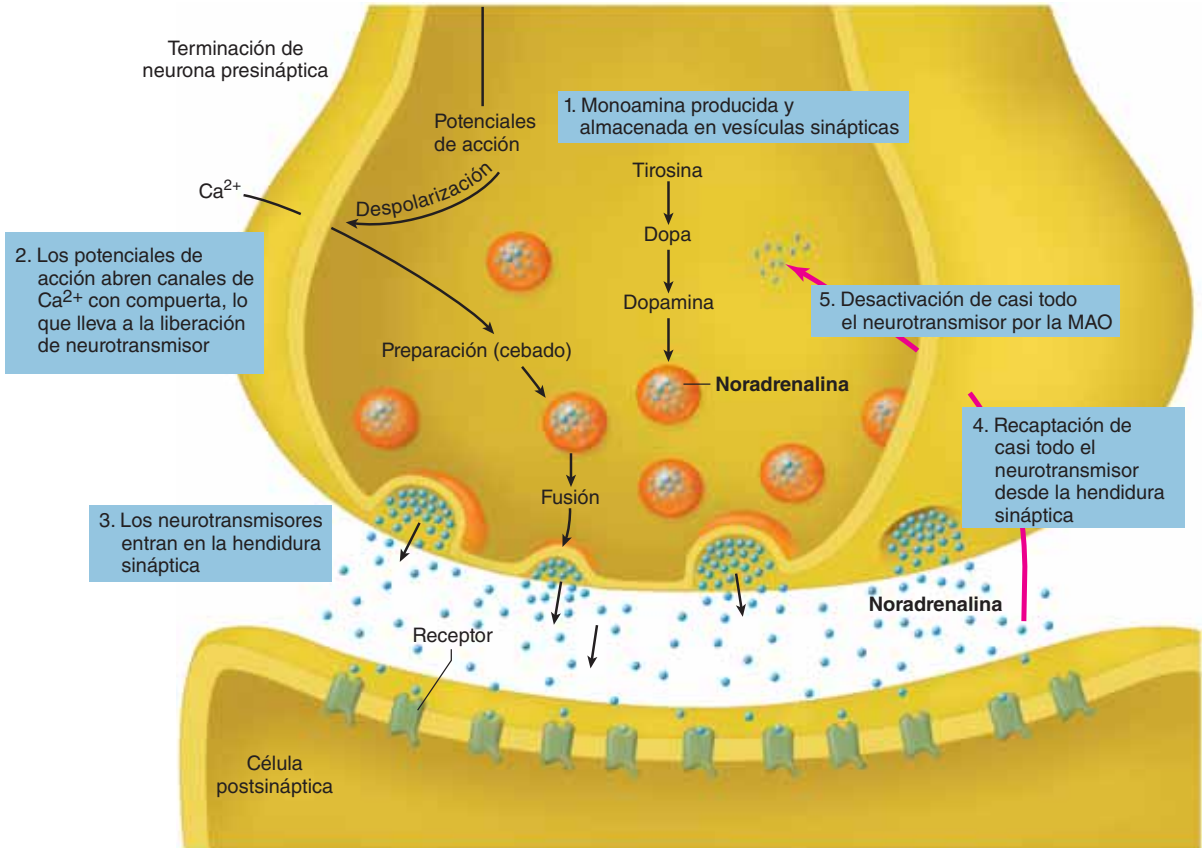


Figura 7-30 **Producción, liberación, recaptación y desactivación de neurotransmisores monoamina.** Casi todos los neurotransmisores monoamina, entre ellos dopamina, noradrenalina y serotonina, se transportan de regreso hacia las terminales del axón presináptico luego de ser liberados hacia la brecha sináptica. Después una enzima, la monoaminooxidasa (MAO) los degrada y desactiva.
AP|R

APLICACIÓN CLÍNICA

Los **inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO)** son fármacos que bloquean la monoaminooxidasa, la principal enzima que se encarga de degradar los neurotransmisores monoamina. Al prevenir la desintegración de monoaminas, estos fármacos aumentan la cantidad de neurotransmisores en la hendidura sináptica, lo que promueve sus efectos. Los inhibidores de la MAO han resultado útiles en el tratamiento de la depresión clínica, lo que sugiere que una deficiencia de la neurotransmisión por monoamina contribuye a este trastorno. Un inhibidor de la MAO también se usa para tratar la enfermedad de Parkinson, porque mejora la acción de la dopamina en la sinapsis. Un efecto secundario potencial grave de los inhibidores de la MAO es la **crisis hipertensiva** (aumento peligroso de la presión arterial), porque los efectos de la adrenalina y la noradrenalina (liberadas por los nervios simpáticos y la médula suprarrenal; capítulo 9) actúan para aumentar la presión arterial. La crisis hipertensiva puede desencadenarse en personas que toman inhibidores de la MAO al comer alimentos ricos en *tiramina*, una monoamina degradada por la MAO que se encuentra en el queso, las carnes preservadas y ciertos pescados, entre muchos otros alimentos. La tiramina también puede causar cefaleas migrañosas en personas susceptibles o en las que están tomando inhibidores de la MAO.

PISTAS de investigación clínica

Los paramédicos encuentran un frasco de prescripción de un inhibidor de la MAO en el bolso de Sandra, y se preocupan respecto a que tal vez Sandra haya comido alimento con cantidades altas de tiramina. Sandra creyó que el alimento era seguro, pero admitió que necesita ser más cuidadosa.

- ¿Qué es la MAO y qué hace?
- ¿De qué modo podría un inhibidor de la MAO ayudar en el tratamiento de depresión clínica?
- ¿De qué modo un alimento rico en tiramina podría ser peligroso para una persona que está tomando un inhibidor de la MAO?

Los neurotransmisores monoamina no causan de manera directa abertura de canales de iones en la membrana postsináptica. En lugar de eso, estos neurotransmisores actúan por medio de un regulador intermedio, conocido como un **segundo mensajero**. En el caso de algunas sinapsis que usan catecolaminas para la transmisión sináptica, este segundo mensajero es un compuesto conocido como **monofosfato de adenosina cíclico (cAMP)**. Aunque otras sinapsis pueden usar otros segundos mensajeros, aquí sólo se considerará la función del cAMP como un segundo mensajero. Otros sistemas de segundo mensajero se comentan conjuntamente con la acción de hormonas en la sección 11.2.

Por ejemplo, la unión de noradrenalina con su receptor en la membrana postsináptica estimula la disociación de la subunidad α de la proteína G desde las otras en su complejo (figura 7-31). Esta subunidad se difunde en la membrana hasta que se une a una enzima conocida como *adenilato ciclasa* (también llamada *adenilil ciclasa*). Esta enzima convierte el ATP en cAMP y pirofosfato (dos fosfatos inorgánicos) dentro del citoplasma de la célula postsináptica. El cAMP a su vez activa otra enzima, la *proteína cinasa*, que fosforila (añade un grupo fosfato a) otras proteínas (figura 7-31); por medio de esta acción, los canales de iones se abren en la membrana postsináptica.

Serotonina como neurotransmisor

La **serotonina**, o 5-*hidroxitriptamina (5-HT)*, se usa como un neurotransmisor por neuronas con cuerpos celulares en lo que se denomina *núcleos del rafe* que están ubicados a lo largo de la línea media del tallo encefálico (capítulo 8). La serotonina se deriva del aminoácido L-triptófano y las variaciones de la cantidad de este aminoácido en la dieta (los alimentos ricos en triptófano incluyen leche y pavo) pueden afectar la cantidad de serotonina producida por las neuronas. Las funciones fisiológicas atribuidas a la serotonina están implicadas en la regulación del estado de ánimo y la conducta, el apetito y la circulación cerebral.

Los alucinógenos clásicos —LSD, mescalina y psilocibina— ejercen sus efectos principalmente al unirse a receptores de serotonina en la corteza cerebral y activarlos. Antes de 1970, cuando estos fármacos se clasificaron como fármacos esquema 1 (y, así, fueron altamente regulados), los científicos a veces usaron estos alucinógenos con fines médicos en intentos por tratar trastornos psiquiátricos. El papel de la serotonina en la regulación del estado de ánimo y la emoción en la actualidad se explota por la acción de los fármacos antidepresivos *fluoxetina*, *paroxetina*, *sertralina* y *fluvoxamina,* que actúan como **inhibidores específicos de la recaptación de serotonina (SSRI)**. Los SSRI reducen la producción de proteínas *transportadoras de serotonina (SERT)*, lo que disminuye la capacidad de las proteínas SERT en la membrana plasmática de la neurona presináptica para eliminar serotonina de la hendidura sináptica. Esto aumenta la capacidad de la serotonina para estimular sus receptores en la membrana postsináptica, una capacidad que ayuda en el tratamiento de depresión.

Las diversas funciones de la serotonina se relacionan con el hecho de que hay muchos tipos diferentes de receptores de serotonina: en la actualidad se conoce más de una docena. Así, mientras que la fluoxetina puede administrarse para aliviar depresión, otro medicamento que promueve la acción de la serotonina a veces se administra para reducir el apetito de pacientes obesos. Un fármaco diferente que puede activar un receptor de serotonina distinto se usa para tratar la ansiedad y aún otro medicamento que promueve la acción de la serotonina se administra para aliviar cefaleas migrañosas. Cabe hacer notar que los otros neurotransmisores monoamina, dopamina y noradrenalina, también influyen sobre el estado de ánimo y la conducta de una manera que complementa las acciones de la serotonina.

Dopamina como neurotransmisor

Las neuronas que usan **dopamina** como neurotransmisor se llaman **neuronas dopaminérgicas**. Mediante la técnica de *tomografía por emisión de positrones (PET)* (sección 8.2) se han identificado en el cerebro vivo neuronas que tienen proteínas

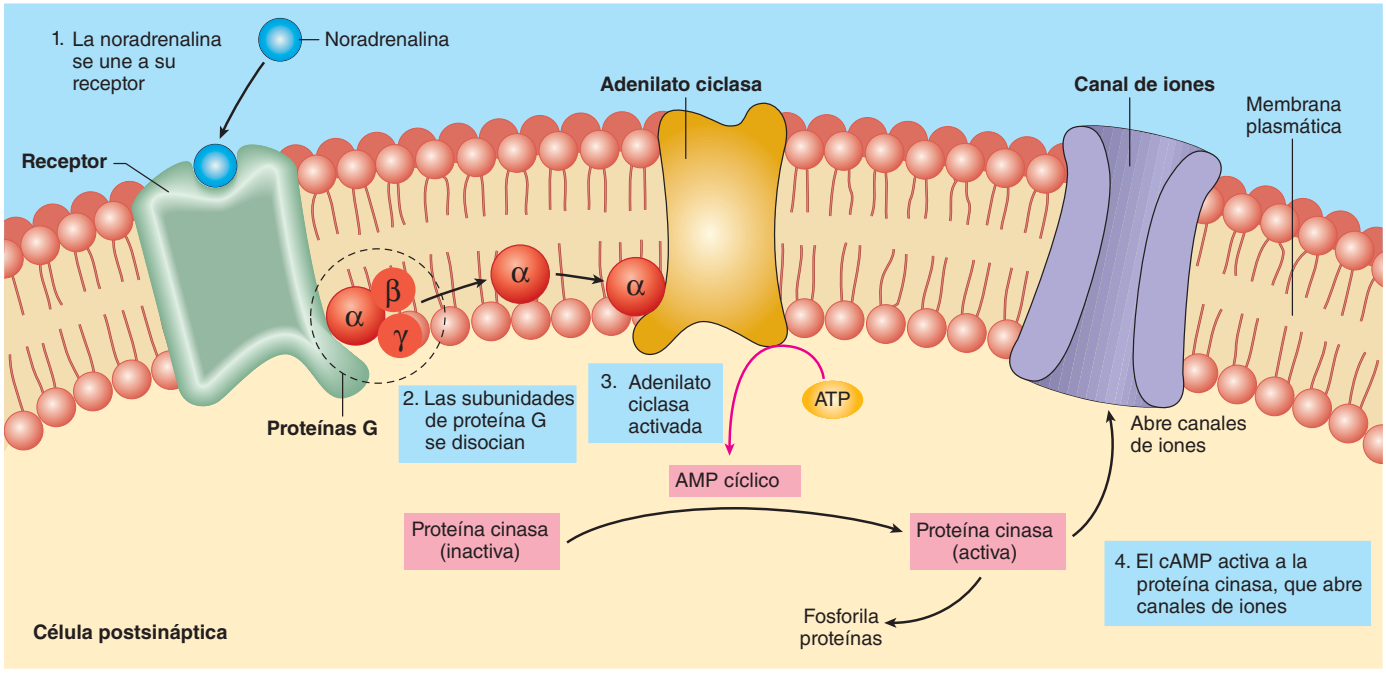


Figura 7-31 **La acción de la noradrenalina requiere proteínas G.** La unión de la noradrenalina a su receptor causa la disociación de proteínas G. La unión de la subunidad α de la proteína G a la enzima adenilato ciclasa activa esta enzima, lo que lleva a la producción de cAMP. El cAMP, a su vez, activa la proteína cinasa, que puede abrir canales de iones y producir otros efectos.

receptoras de dopamina en la membrana postsináptica y que, por ende, muestran respuesta a la dopamina. Dichas investigaciones se han estimulado por el gran interés por los efectos de las neuronas dopaminérgicas.

Los cuerpos celulares de neuronas dopaminérgicas están muy concentrados en el mesencéfalo. Sus axones se proyectan hacia diferentes partes del cerebro y pueden dividirse en dos sistemas: el *sistema de dopamina nigroestriatal* —involucrado en el control motor— y el *sistema de dopamina mesolímbico*— involucrado en la recompensa emocional (figura 8-21).

Sistema de dopamina nigroestriatal

Los cuerpos celulares del **sistema de dopamina nigroestriatal** están ubicados en una parte del mesencéfalo llamada la *sustancia negra* ("sustancia oscura") porque contiene pigmento melanina. Las neuronas en la sustancia negra envían fibras a un grupo de núcleos conocidos en conjunto como el *cuerpo estriado* debido a su aspecto rayado; de ahí el término *sistema nigroestriatal*. Estas regiones forman parte de los *núcleos basales* —masas grandes de cuerpos celulares de neuronas que se encuentran en posición profunda en el cerebro y que están involucrados en el inicio de movimientos esqueléticos (capítulo 8)—. La **enfermedad de Parkinson** se origina por degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común (después de la enfermedad de Alzheimer), y se relaciona con síntomas como temblores y rigidez musculares, dificultad para iniciar movimientos y el habla, y otros problemas motores graves. A menudo se trata a los pacientes con L-dopa e inhibidores de la MAO en un intento por aumentar la transmisión dopaminérgica en el sistema de dopamina nigroestriatal.

Sistema de dopamina mesolímbico

El **sistema de dopamina mesolímbico** comprende neuronas que se originan en el mesencéfalo y envían axones hacia estructuras en el prosencéfalo que forman parte del sistema límbico (figura 8-21). La dopamina liberada por estas neuronas puede estar involucrada en la conducta y la recompensa. Por ejemplo, en varios estudios que comprendieron gemelos humanos separados en el momento del nacimiento y criados en ambientes distintos, y en otros estudios que comprendieron el uso de ratas, ha quedado implicado el gen que codifica para un subtipo de receptor de dopamina (designado D_2) en el alcoholismo. También se sabe que otras drogas adictivas, entre ellas cocaína, morfina y anfetaminas, activan vías dopaminérgicas.

Estudios recientes demuestran que el alcohol, las anfetaminas, la cocaína, marihuana y morfina promueven la actividad de las neuronas dopaminérgicas que surgen en el mesencéfalo y terminan en una ubicación particular, el *núcleo accumbens* del prosencéfalo. Despierta interés que la nicotina también promueve la liberación de dopamina por axones que terminan en esta localización misma. Esto sugiere que el mecanismo fisiológico para la adicción a la nicotina en fumadores es similar al que está involucrado para otras drogas de las cuales se abusa.

Los fármacos que se usan para tratar la esquizofrenia (llamados *neurolépticos*) actúan como antagonistas del receptor de dopamina D_2 (y, así, pueden causar efectos secundarios que semejan la enfermedad de Parkinson). Esto sugiere que la sobreactividad de las vías de dopamina mesolímbicas contribuye a la esquizofrenia, un concepto que ayuda a explicar por qué las personas con enfermedad de Parkinson pueden presentar síntomas de esquizofrenia si se tratan con demasiada L-dopa. Cabe hacer notar que las anormalidades en otros neu-

rotransmisores (incluso noradrenalina y glutamato) también pueden contribuir a la esquizofrenia.

Noradrenalina como neurotransmisor

La **noradrenalina**, como la ACh, se usa como un neurotransmisor tanto en el PNS como en el CNS. Las neuronas simpáticas del PNS usan noradrenalina como un neurotransmisor en sus sinapsis con músculos lisos, músculo cardiaco y glándulas. Algunas neuronas en el CNS también usan noradrenalina como neurotransmisor; estas neuronas parecen estar involucradas en el despertamiento conductual general. Esto ayudaría a explicar el despertamiento mental desencadenado por las *anfetaminas*, que estimulan vías en las cuales la noradrenalina se usa como un neurotransmisor. Se han usado fármacos que aumentan la estimulación por noradrenalina de la transmisión sináptica en el CNS (incluso los antidepresivos tricíclicos y otros) para tratar la depresión clínica. Sin embargo, estos fármacos también estimulan las vías del PNS que usan noradrenalina y, así, pueden promover efectos de nervio simpático que aumentan la presión arterial.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **cocaína** —un estimulante relacionado con las anfetaminas en cuanto a su acción— es objeto de amplio abuso en EUA. Aunque al principio el uso de esta droga produce sensaciones de euforia y destreza social, el uso continuo lleva a aislamiento social, depresión, dependencia de dosificaciones cada vez más altas, así como enfermedad cardiovascular y renal grave que puede dar por resultado insuficiencia cardiaca y renal. Los muchos efectos de la cocaína sobre el CNS parecen estar mediados por un mecanismo primario: la cocaína se une a transportadores de recaptación para dopamina, noradrenalina y serotonina, y bloquea su recaptación hacia las terminaciones axonales presinápticas. Esto da por resultado estimulación excesiva de las vías neurales que usan dopamina como un neurotransmisor.

PUNTOS DE CONTROL

12a. Liste las monoaminas e indique sus relaciones químicas.

12b. Explique cómo las monoaminas se desactivan en la sinapsis y cómo este proceso puede manipularse en clínica.

13a. Describa la relación entre neuronas dopaminérgicas, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.

13b. Explique cómo la cocaína y las anfetaminas producen sus efectos en el cerebro. ¿Cuáles son los peligros de estos fármacos?

7.6 OTROS NEUROTRANSMISORES

Un número sorprendentemente grande de moléculas diversas parece funcionar como neurotransmisores. Entre ellas se incluyen algunos aminoácidos y sus derivados, muchos polipéptidos e incluso el gas óxido nítrico.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

14. Explicar la acción e importancia del GABA y la glicina como neurotransmisores inhibidores.

15. Describir algunas de las otras categorías de neurotransmisores en el CNS.

Aminoácidos como neurotransmisores

Neurotransmisores excitadores

Los aminoácidos **ácido glutámico** y, en menor grado, *ácido aspártico*, funcionan como neurotransmisores excitadores en el CNS. De hecho, el ácido glutámico (o *glutamato*) es el principal neurotransmisor excitador en el cerebro; produce EPSP en al menos 80% de las sinapsis en la corteza cerebral. La energía consumida por transportadores de transporte activo necesaria para mantener los gradientes iónicos para estos EPSP constituye el principal requerimiento de energía del cerebro (los potenciales de acción producidos por axones son más eficientes en cuanto a energía que los EPSP). Los astrocitos captan glutamato a partir de la hendidura sináptica, como se describió, y acoplan esto a incremento de la captación de glucosa y aumento del flujo sanguíneo por medio de vasodilatación hacia las regiones más activas del cerebro.

La investigación ha revelado que cada uno de los receptores de glutamato encierra un canal de iones similar a la disposición que se observa en los receptores de ACh nicotínicos (figura 7-26). Entre estos receptores de glutamato productores de EPSP pueden distinguirse tres subtipos; se les nombra de acuerdo con las moléculas (no de glutamato) a las que se unen: 1) **receptores NMDA** (nombrados por el *N*-metil-D-aspartato), 2) **receptores AMPA** y 3) **receptores kainato**. Los receptores NMDA y AMPA se ilustran en la figura 8-16.

Los receptores NMDA para glutamato están involucrados en el almacenamiento de memoria (sección 7.7 y sección 8.2). Estos receptores tienen un poro canal que es bloqueado por Mg^2, y la unión simple de glutamato a estos receptores no puede abrir los canales. En lugar de eso, deben satisfacerse otras dos condiciones al mismo tiempo: 1) el receptor NMDA también debe unirse a la glicina (o D-serina, que es producida por los astrocitos), y 2) la membrana debe estar parcialmente despolarizada en este momento por una molécula neurotransmisora diferente que se une a un receptor diferente (p. ej., por unión de glutamato a los receptores AMPA, figura 8-16). La despolarización hace que se libere Mg^{2+} desde el poro del canal de

NMDA, lo que desbloquea el canal y permite la entrada de Ca^{2+} y Na^+ (y la salida de K^+) a través de canales de NMDA en las dendritas de la neurona postsináptica.

Neurotransmisores inhibidores

Los neurotransmisores **GABA (ácido γ-aminobutírico)**, un derivado del ácido glutámico, y **glicina** (otro aminoácido) son inhibidores. En lugar de despolarizar la membrana postsináptica y producir un EPSP, hiperpolarizan dicha membrana y producen un IPSP. La unión de estos neurotransmisores a sus receptores causa la abertura de canales de Cl^- en la membrana postsináptica (figura 7-32). Dado que los transportadores del transporte activo mantienen la concentración de Cl^- más baja en el interior que en el exterior de neuronas maduras, el Cl^- se difundirá hacia la neurona postsináptica. Esto resulta cierto en tanto el potencial de membrana postsináptica es menos negativo (más despolarizado) que el potencial de equilibrio de cloruro (sección 6.4). Esto quizá no sea así en reposo, porque el potencial de equilibrio de cloruro puede estar cerca del potencial de membrana en reposo. Sin embargo, si un neurotransmisor excitador despolariza parcialmente la membrana, se promueve el movimiento de Cl^- a través de sus canales abiertos. Cuando esto ocurre, los efectos hiperpolarizantes del Cl^- que está entrando a la célula hacen que sea más difícil que la neurona postsináptica llegue a la despolarización umbral requerida para estimular potenciales de acción. De este modo, la apertura de canales de Cl^- por un neurotransmisor inhibidor hace que las aferencias excitadoras sean menos eficaces.

Los efectos inhibidores de la glicina son muy importantes en la médula espinal, donde ayudan en el control de movimientos esqueléticos (figuras 12-30 y 12-31). Por ejemplo, la flexión de un brazo comprende estimulación de los músculos flexores por neuronas motoras en la médula espinal. Las neuronas motoras que inervan los músculos extensores antagonistas son inhibidas por IPSP producidos por glicina liberada desde otras neuronas. La importancia de las acciones inhibidoras de la glicina es revelada por los efectos mortíferos de la *estricnina*, un veneno que causa parálisis espástica al bloquear de manera específica las proteínas receptoras de glicina. Los animales envenenados por estricnina mueren por asfixia porque son incapaces de relajar el diafragma.

El GABA es el neurotransmisor más prevalente en el cerebro, de hecho, hasta una tercera parte de las neuronas en el cerebro utilizan GABA como un neurotransmisor. Al igual que la glicina, el GABA es inhibidor —hiperpolariza la membrana postsináptica al abrir canales de Cl^-—. Asimismo, los efectos del GABA, como los de la glicina, están involucrados en el control motor. Por ejemplo, neuronas grandes llamadas *células de Purkinje* median las funciones motoras del cerebelo al producir IPSP en sus neuronas postsinápticas. Los movimientos incontrolados en personas con *enfermedad de Huntington* dependen de una deficiencia de neuronas liberadoras de GABA. La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo causado por un defecto en el gen *huntingtina* (sección 3.4).

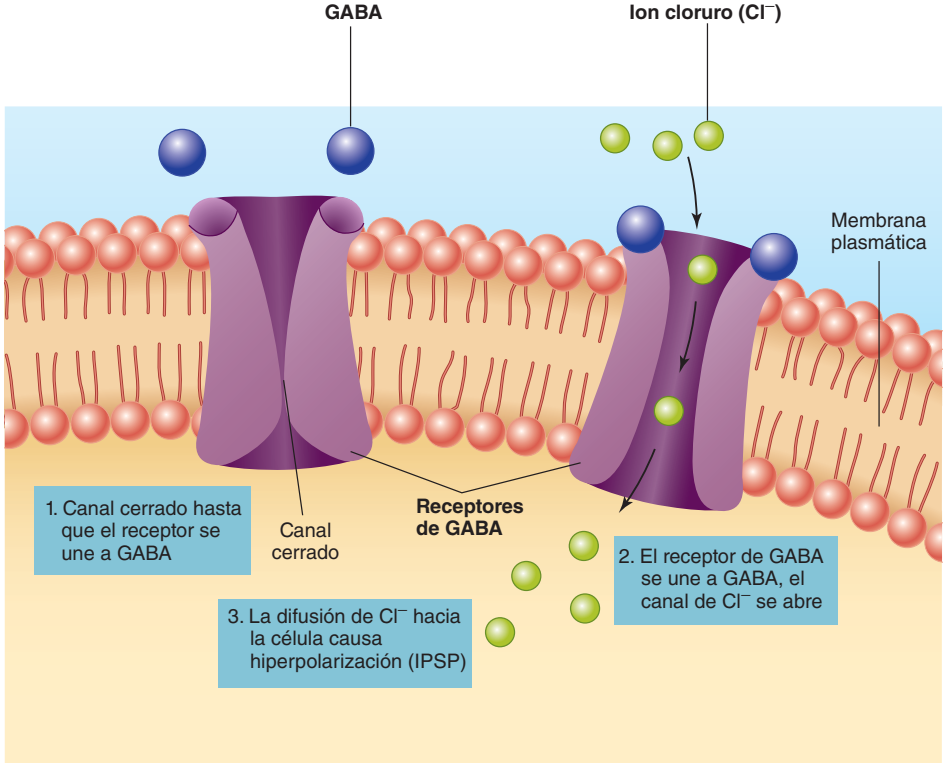


Figura 7-32 **Los receptores de GABA contienen un canal de cloruro.** Cuando el GABA (ácido γ-aminobutírico) se une a su receptor, un canal de iones cloruro (Cl^-) se abre a través del receptor. Esto permite la difusión hacia adentro de Cl^-, lo que da por resultado hiperpolarización, o un IPSP.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las **benzodiacepinas** son fármacos cuya acción es aumentar la capacidad del GABA para activar sus receptores en el cerebro y la médula espinal. Dado que el GABA inhibe la actividad de neuronas motoras espinales que inervan músculos esqueléticos, la administración de benzodiacepinas por vía intravenosa actúa para inhibir los espasmos musculares en las crisis epilépticas y las crisis convulsivas originadas por sobredosis de fármacos y por venenos. Probablemente como resultado de sus efectos inhibidores generales sobre el cerebro, el GABA también funciona como un neurotransmisor involucrado en el estado de ánimo y la emoción. Así, las benzodiacepinas como el diacepam se administran por vía oral para tratar ansiedad e insomnio.

Polipéptidos como neurotransmisores

Muchos polipéptidos de diversos tamaños se encuentran en las sinapsis del cerebro. A menudo se les llama **neuropéptidos** y se cree que funcionan como neurotransmisores. Despierta interés que algunos de los polipéptidos que funcionan como hormonas secretadas por el intestino delgado y otras glándulas endocrinas también son producidos en el cerebro, y tal vez funcionen ahí como neurotransmisores (cuadro 7-7). Por ejemplo, la *colecistocinina* (*CCK*), que se secreta como una hormona a partir del intestino delgado, también se libera a partir de neuronas y se usa como un neurotransmisor en el cerebro. Evidencia reciente sugiere que la CCK, al actuar como un neurotransmisor, puede promover sensaciones de saciedad en el cerebro después de comidas. Otro polipéptido que se encuentra en muchos órganos, la *sustancia P*, funciona como un neurotransmisor en vías en el cerebro que median sensaciones de dolor.

Aunque algunos de los polipéptidos liberados a partir de neuronas pueden funcionar como neurotransmisores en el sentido tradicional (es decir, al estimular la abertura de compuertas iónicas y causar cambios en el potencial de membrana), otros pueden tener efectos más sutiles y que se entienden poco. Se ha propuesto denominar **neuromoduladores** a los compuestos que tienen esos efectos alternativos. Algunas neuronas tanto en el PNS como en el CNS producen tanto un neurotransmisor clásico (ACh o una catecolamina) como un neurotransmisor polipeptídico, los cuales se hallan contenidos en diferentes vesículas sinápticas que pueden distinguirse usando el microscopio electrónico. Así, la neurona puede liberar el neurotransmisor clásico o el neurotransmisor polipeptídico en condiciones diferentes.

Descubrimientos como el que se acaba de describir indican que las sinapsis tienen una mayor capacidad para alteración en el ámbito molecular que lo que se creía. Este atributo se ha denominado *plasticidad sináptica*. Las sinapsis también son más plásticas en el ámbito celular. Hay evidencia de que puede ocurrir brote de nuevas ramas de axón en distancias cortas para producir un recambio de sinapsis, incluso en el CNS maduro. Este rompimiento y reformación de sinapsis puede ocurrir en el transcurso de un lapso de tiempo de sólo algunas horas. Estos eventos tal vez participen en el aprendizaje y el condicionamiento.

Cuadro 7-7 | Ejemplos de sustancias químicas que son neurotransmisores probados o sospechados

Categoría	Sustancias químicas
Aminas	Histamina
	Serotonina
Catecolaminas	Dopamina
	(Adrenalina —una hormona)
	Noradrenalina
Derivado de la colina	Acetilcolina
Aminoácidos	Ácido aspártico
	GABA (ácido γ-aminobutírico)
	Ácido glutámico
	Glicina
Polipéptidos	Glucagon
	Insulina
	Somatostatina
	Sustancia P
	ACTH (hormona adrenocorticotrópica)
	Angiotensina II
	Opioides endógenos (encefalinas y endorfinas)
	LHRH (hormona liberadora de hormona luteinizante)
	TRH (hormona liberadora de tirotropina)
	Vasopresina (hormona antidiurética)
	CCK (colecistocinina)
Lípidos	Endocannabinoides
Gases	Óxido nítrico
	Monóxido de carbono
Purinas	ATP

Opioides endógenos

La capacidad del opio y sus análogos —los **opioides**— para aliviar el dolor (promover la analgesia) se ha conocido durante

siglos; por ejemplo, la morfina se ha usado desde hace mucho tiempo para este propósito. El descubrimiento en 1973 de proteínas receptoras de opioide en el cerebro sugirió que los efectos de estos fármacos podrían deberse a la estimulación de vías de neuronas específicas. Esto implicó que los opioides —junto con el LSD, la mescalina y otras drogas que alteran la mente— podrían imitar las acciones de neurotransmisores producidos por el cerebro.

Los efectos analgésicos de la morfina son bloqueados de una manera específica por un fármaco llamado *naloxona*. En el mismo año en que se descubrieron proteínas receptoras de opioide, se encontró que la naloxona también bloqueó el efecto analgésico de la estimulación cerebral eléctrica. Evidencia subsiguiente sugirió que los efectos analgésicos del hipnotismo y la acupuntura también podrían bloquearse mediante naloxona. Estos experimentos indican que las neuronas podrían estar produciendo sus propios opioides endógenos que sirven como los ligandos naturales de receptores de opioides en el CNS. Se han identificado proteínas receptoras para los opioides endógenos y fármacos opioides, y están diseminadas en el CNS. Cuando se produce deleción del gen que codifica para un subtipo de receptores de opioides en ratones (capítulo 3), el efecto analgésico de la morfina (su capacidad para reducir dolor) se suprime por completo, lo que demuestra la importancia de los opioides y sus receptores en la reducción de la transmisión del dolor.

Los opioides endógenos se han identificado como una familia de polipéptidos producidos por el cerebro y la hipófisis. Un miembro se llama β-*endorfina* (que significa "compuesto parecido a la morfina producido de manera endógena"). Otro consta de un grupo de péptidos de cinco aminoácidos llamados *encefalinas* y un tercero es un neurotransmisor polipeptídico llamado *dinorfina*.

El sistema de opioides endógenos está inactivo en circunstancias normales, pero cuando se activa por factores que generan estrés, puede bloquear la transmisión del dolor. Por ejemplo, en embarazadas se mostró que durante el parto ocurre un aumento repentino de la secreción de β-endorfina.

Los opioides exógenos como el opio y la morfina pueden producir euforia; así, los opioides endógenos quizá medien vías de recompensa o de reforzamiento positivo. Esto es congruente con la observación de que el consumo excesivo de alimentos en ratones con obesidad de origen genético puede bloquearse mediante naloxona. También se ha sugerido que la sensación de bienestar y ansiedad reducida después del ejercicio (el "viaje de las personas que trotan") puede ser un efecto de los opioides endógenos. Las concentraciones sanguíneas de β-endorfina aumentan cuando se efectúa ejercicio a más de 60% de la captación máxima de oxígeno (capítulo 12) y alcanzan un máximo 15 minutos después de que el ejercicio ha finalizado. Aunque es obviamente más difícil de medir, también se ha encontrado que el ejercicio origina una concentración aumentada de opioides en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo. Con todo, el antagonista de opioides naloxona no bloquea la euforia inducida por el ejercicio, lo que sugiere que el "viaje de las personas que trotan" no es principalmente un efecto de opioide. Aun así, el uso de naloxona demuestra que los opioides endógenos están involucrados en los efectos del ejercicio sobre la presión arterial, y que son el origen de la capacidad del ejercicio para aumentar el umbral del dolor.

Neuropéptido Y

El **neuropéptido Y** es el neuropéptido más abundante en el cerebro. Se ha mostrado que tiene diversos efectos fisiológicos, entre ellos está involucrado en la respuesta al estrés, en la regulación de ritmos circadianos y en el control del sistema cardiovascular. Se ha mostrado que el neuropéptido Y inhibe la liberación del neurotransmisor excitador glutamato en una parte del cerebro llamada hipocampo. Esto es importante porque la liberación excesiva de glutamato en esta área puede causar convulsiones; de hecho, las crisis convulsivas frecuentes fueron un síntoma de una cepa de ratones recién desarrollada con deleción del gen que codifica para neuropéptido Y. (Las cepas de ratones con deleción tienen genes específicos desactivados; sección 3.5.)

El neuropéptido Y es un potente estimulador del apetito. Cuando se inyecta en el cerebro de una rata, puede hacer que el animal coma hasta volverse obeso. Por el contrario, los inhibidores del neuropéptido Y que se inyectan en el cerebro inhiben el consumo de alimentos. Esta investigación ha adquirido particular importancia a la luz del descubrimiento de la *leptina*, un factor de saciedad secretado por tejido adiposo. La leptina suprime el apetito al actuar, al menos en parte, para inhibir la liberación de neuropéptido Y. Este tema se comenta en la sección 19.2.

Endocannabinoides como neurotransmisores

Además de producir opioides endógenos, el cerebro también produce compuestos con efectos similares a los del ingrediente activo en la marihuana —Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC)—. Estos cannabinoides endógenos, o **endocannabinoides**, son neurotransmisores que se unen a las mismas proteínas receptoras en el cerebro que el THC de la marihuana.

Quizá sea sorprendente que los receptores de endocannabinoides sean abundantes y estén ampliamente distribuidos en el cerebro. Los endocannabinoides son lípidos; son ácidos grasos cortos (*anandamida* y *2-araquidonoil glicerol*) y los únicos lípidos conocidos que actúan como neurotransmisores. Como lípidos, los endocannabinoides no se almacenan en vesículas sinápticas; más bien, se producen a partir de los lípidos de la membrana plasmática de la neurona, y se liberan desde las dendritas y el cuerpo celular.

Los endocannabinoides funcionan como **neurotransmisores retrógrados** —se liberan desde la neurona postsináptica y se difunden en dirección retrógrada hacia los axones de neuronas presinápticas—. Una vez en la neurona presináptica, los endocannabinoides se unen a sus receptores e inhiben la liberación de neurotransmisores desde el axón. Esto puede reducir la liberación del neurotransmisor inhibidor GABA o del neurotransmisor excitador glutamato a partir de axones presinápticos; por eso, los endocannabinoides modifican las acciones de varios otros neurotransmisores en el cerebro.

Estas acciones pueden ser importantes en el fortalecimiento de la transmisión sináptica durante el aprendizaje. Por ejemplo, suponga que una neurona postsináptica recibe aferencias de GABA inhibidoras desde un axón presináptico y glutamato excitador desde un axón presináptico diferente. Si la neurona postsináptica acaba de ser estimulada por glutamato, este último produce una despolarización que causa un aumen-

to de la concentración citoplasmática de Ca^{2+}. Esto promueve la liberación de endocannabinoides a partir de la neurona postsináptica, que a su vez actúan como neurotransmisores retrógrados para reducir la liberación de GABA desde el otro axón presináptico. Tal *supresión de la inhibición inducida por despolarización* podría facilitar el uso de esa sinapsis, quizá para el aprendizaje y la memoria; se trata de un tipo de *depresión a largo plazo* de la transmisión sináptica, una forma de plasticidad sináptica que se describe en la sección 7.7.

En contraste con la función que desempeñan los endocannabinoides en el aprendizaje y la memoria, el THC exógeno obtenido al fumar marihuana altera la atención, el aprendizaje y la memoria; algunos estudios sugieren que, en usuarios crónicos de marihuana, este deterioro puede persistir incluso después de que la droga ya no está en el cuerpo. Muchos estudios también indican un aumento significativo del riesgo de psicosis, en particular esquizofrenia, en personas que han consumido marihuana durante un tiempo prolongado.

La capacidad del THC en la marihuana para estimular el apetito se conoce ampliamente y parece ser que los endocannabinoides pueden desempeñar una función similar. Los endocannabinoides estimulan el consumo excesivo de alimentos en animales de experimentación, y un medicamento que antagoniza el receptor de endocannabinoides puede bloquear este efecto. Fármacos en diferentes etapas de desarrollo promueven la estimulación del apetito por cannabinoides, mientras que otros para la pérdida de peso suprimen el apetito al inhibir la estimulación de los receptores de los endocannabinoides.

Óxido nítrico y monóxido de carbono como neurotransmisores

El **óxido nítrico (NO)** fue el primer gas que se identificó como un neurotransmisor. Producido por la óxido nítrico sintetasa en las células de muchos órganos a partir del aminoácido L-arginina, las acciones del óxido nítrico son muy diferentes de las del más familiar óxido nitroso (N_2O), o gas hilarante, que a veces se usa como un anestésico leve en odontología.

El óxido nítrico tiene varias funciones diferentes en el cuerpo. Dentro de los vasos sanguíneos, actúa como un regulador tisular local que hace que los músculos lisos de esos vasos se relajen, de modo que los vasos sanguíneos se dilatan. Esta función se describirá conjuntamente con el sistema circulatorio en la sección 14.3. Dentro de macrófagos y otras células, el óxido nítrico ayuda a matar bacterias. Esta actividad se describe conjuntamente con el sistema inmunitario en la sección 15.1. Además, el óxido nítrico es un neurotransmisor de ciertas neuronas tanto en el PNS como en el CNS. Se difunde hacia afuera del axón presináptico y hacia células vecinas al simplemente pasar a través de la porción lípida de las membranas celulares. En algunos casos, la neurona postsináptica también produce óxido nítrico, y puede difundirse de regreso hacia la neurona presináptica para actuar como un neurotransmisor retrógrado (figura 8-16). Una vez en las células blanco, el NO ejerce sus efectos al estimular la producción de guanosina monofosfato cíclico (cGMP) que actúa como un segundo mensajero.

En el PNS, algunas neuronas que inervan el tracto gastrointestinal, el pene, las vías respiratorias y vasos sanguíneos cerebrales, liberan óxido nítrico. Estas son neuronas del sistema nervioso autónomo que causan relajación del músculo liso en sus órganos blanco. Esto puede producir, por ejemplo, la ingurgitación del tejido esponjoso del pene con la sangre; los científicos ahora creen que la erección del pene se produce por la acción del óxido nítrico y, de hecho, el fármaco *sildenafil* funciona al aumentar esta acción del óxido nítrico (figura 20-22).

Además del óxido nítrico, otro gas —**el monóxido de carbono (CO)**— puede funcionar como un neurotransmisor. Se ha mostrado que ciertas neuronas, incluso las del cerebelo y el epitelio olfatorio, producen monóxido de carbono (derivado de la conversión de una molécula de pigmento, hem, en otra, biliverdina; figura 18-22). Asimismo, se ha mostrado que el monóxido de carbono, al igual que el óxido nítrico, estimula la producción de cGMP dentro de las neuronas. Los experimentos sugieren que el monóxido de carbono puede promover la adaptación al olor en neuronas olfatorias, lo que contribuye a la regulación de la sensibilidad olfatoria. También se han sugerido otras funciones fisiológicas del monóxido de carbono neuronal, entre ellas la regulación neuroendocrina en el hipotálamo.

ATP y adenosina como neurotransmisores

El trifosfato de adenosina (ATP) y la adenosina se clasifican químicamente como *purinas* (capítulo 2) y tienen múltiples funciones celulares. La membrana plasmática es impermeable a moléculas orgánicas con grupos fosfato y atrapa ATP dentro de las células para que sirva como el transportador universal de energía del metabolismo celular. Las neuronas y los astrocitos pueden liberar ATP mediante exocitosis de vesículas sinápticas; este ATP extracelular, así como la adenosina que se produce a partir del mismo por una enzima extracelular en la superficie externa de las células tisulares, pueden funcionar como neurotransmisores. Las células no neurales también pueden liberar ATP hacia el ambiente extracelular por diferentes medios para que desempeñe diversas funciones. Los neurotransmisores purina se liberan como *cotransmisores*; es decir, se liberan junto con otros neurotransmisores, como con glutamato o GABA en el CNS. Los **receptores purinérgicos**, designados *P1* (para ATP) y *P2* (para adenosina), se encuentran en neuronas y células gliales, y han quedado implicados en diversos procesos fisiológicos y patológicos. Así, por ejemplo, la dilatación de vasos sanguíneos cerebrales en respuesta al ATP liberado por astrocitos se comentó en la sección 7.1.

Mediante la activación de diferentes subtipos de receptores purinérgicos, el ATP y la adenosina sirven como neurotransmisores cuando las neuronas los liberan como cotransmisores. Los ejemplos en el PNS comprenden ATP liberado con la noradrenalina en la estimulación de la constricción de vasos sanguíneos, y con ACh en la estimulación de las contracciones intestinales. Cuando el ATP y la adenosina son liberados por células no neurales, sirven como reguladores paracrinos (sección 6.5). Los ejemplos de acción del ATP y adenosina como reguladores paracrinos comprenden sus funciones en la coagulación de la sangre (cuando son liberados por plaquetas sanguíneas), en la estimulación de neuronas para el gusto (cuando son liberados por células de papilas gustativas), y en la estimulación de neuronas para el dolor (cuando son liberados por tejidos dañados).

PUNTOS DE CONTROL

14a. Explique la importancia del glutamato en el cerebro y de receptores NMDA.

14b. Describa el mecanismo de acción de la glicina y el GABA como neurotransmisores. Comente su importancia.

15a. Mencione ejemplos de polipéptidos opioides endógenos y comente su importancia.

15b. Explique cómo se produce el óxido nítrico en el cuerpo y describa sus funciones.

7.7 INTEGRACIÓN SINÁPTICA

La suma de muchos EPSP puede necesitarse para producir una despolarización de magnitud suficiente para estimular la célula postsináptica. El efecto neto de EPSP sobre la neurona postsináptica se reduce por hiperpolarización (IPSP) que se produce por neurotransmisores inhibidores.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

16. Explicar la naturaleza de la suma espacial y temporal en la sinapsis.

17. Describir la potenciación y la depresión a largo plazo. Explicar la naturaleza de la inhibición postsináptica y presináptica.

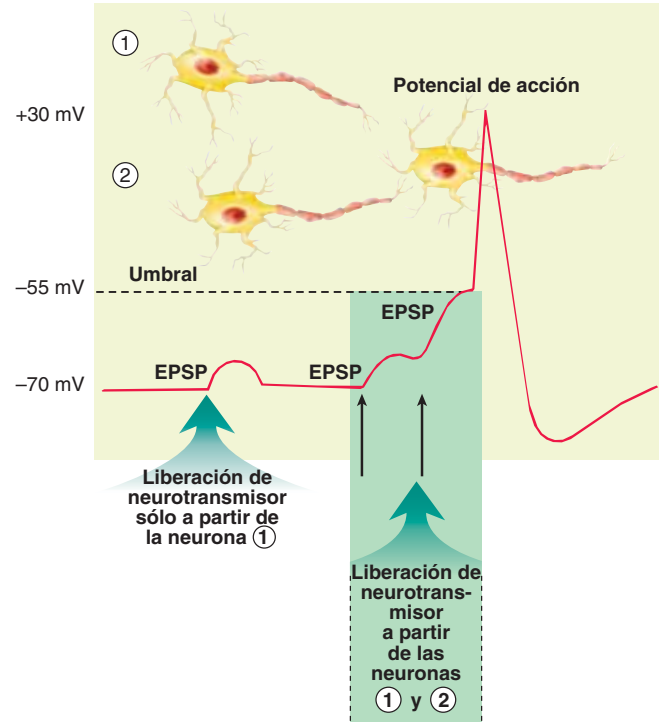


Figura 7-33 **Suma espacial.** Cuando sólo una neurona presináptica libera neurotransmisor excitador, el EPSP producido puede no ser lo bastante fuerte como para estimular potenciales de acción en la neurona postsináptica. Cuando más de una neurona presináptica produce EPSP al mismo tiempo, los EPSP pueden sumarse en el cono del axón para producir potenciales de acción. Note que los EPSP y el potencial de acción se registran en el cono del axón de la neurona postsináptica. Los EPSP son registrados en el montículo axonal; el potencial de acción se registra en el segmento inicial del axón.

Dado que los axones pueden tener ramas colaterales (figura 7-1), puede ocurrir **divergencia** de vías neurales; es decir, una neurona puede hacer sinapsis con varias otras neuronas, y por ese medio estimularlas o inhibirlas. En contraste, varios axones pueden hacer sinapsis sobre una sola neurona, lo que permite la **convergencia** de vías neurales. La figura 7-33 muestra la convergencia de dos neuronas en una neurona postsináptica única que, por eso, puede integrar las aferencias de las neuronas presinápticas.

La **suma espacial** (figura 7-33) ocurre debido a la convergencia de terminales de axón provenientes de distintos axones presinápticos (hasta mil en algunos casos) sobre las dendritas y el cuerpo celular de una neurona postsináptica. Debido a las largas distancias (hasta cientos de micrómetros) entre los extremos distales de las dendritas y el segmento inicial del axón, hay amplia oportunidad para que los potenciales sinápticos que se originan en diferentes ubicaciones se sumen. En la **suma temporal**, brotes de actividad sucesivamente rápidos de un axón presináptico único pueden causar brotes correspondientes de liberación de neurotransmisor, lo que da lugar a ondas sucesivas de EPSP (o IPSP) que se suman entre sí conforme viajan al segmento inicial del axón. Las sumas espacial y temporal son importantes en la determinación de la fuerza del estímulo de despolarización en el segmento inicial del axón y, por tanto, de la frecuencia de producción de potencial de acción.

Plasticidad sináptica

El uso repetido de una vía sináptica particular puede aumentar o disminuir la fuerza de la transmisión sináptica durante periodos prolongados. Esto se debe principalmente a la inserción o eliminación del tipo AMPA de receptores de glutamato en la membrana postsináptica. La inserción de receptores AMPA promueve la *potenciación a largo plazo*, mientras que la eliminación de receptores AMPA promueve la *depresión a largo plazo* de la transmisión sináptica. Estos cambios funcionales y otros, así como cambios estructurales en sinapsis, dan lugar a la **plasticidad sináptica** —la capacidad de las sinapsis para cambiar en respuesta a actividad.

Cuando una neurona presináptica es estimulada experimentalmente a una frecuencia alta, incluso durante sólo algunos segundos, la excitabilidad de la sinapsis aumenta —o se potencia— cuando esta vía de neurona se estimula después. La eficacia mejorada de la transmisión sináptica puede durar horas

o incluso semanas, y se llama **potenciación a largo plazo** (**LTP**, de *long-term potentiation*). La LTP puede favorecer la transmisión a lo largo de vías neurales usadas con frecuencia y, así, puede representar un mecanismo de "aprendizaje" neural. La LTP se ha observado en el hipocampo del cerebro, que es un área implicada en el almacenamiento de memoria (figura 8-15).

Casi todas las vías neurales en el hipocampo usan glutamato como un neurotransmisor que activa receptores NMDA. Esto implica al glutamato y sus receptores NMDA en el aprendizaje y la memoria y, de hecho, en un experimento reciente, los ratones genéticamente alterados con aumento de la expresión de NMDA fueron más inteligentes cuando se les practicaron pruebas en un laberinto. La asociación de receptores NMDA con cambios sinápticos durante el aprendizaje y la memoria se comenta más a fondo en la sección 8.2. Despierta interés que la droga callejera conocida como *PCP* o "*polvo de ángel*" bloquea receptores NMDA; esto sugiere que los efectos aberrantes de estas drogas parecidos a esquizofrenia se producen por la reducción de la estimulación por glutamato de receptores NMDA.

Durante la LTP hay aumento de la inserción de receptores AMPA para glutamato en la membrana postsináptica. Como se mencionó, la unión de glutamato a receptores AMPA puede producir la despolarización necesaria para la activación de los receptores NMDA (figura 8-16). La **depresión a largo plazo (LTD)** es un proceso relacionado que comprende la eliminación de receptores AMPA de la membrana postsináptica. Un reporte reciente mostró que, sin la capacidad para eliminar receptores AMPA, la LTD estuvo alterada, y el aprendizaje (en roedores) estuvo disminuido.

En la LTD las neuronas postsinápticas son estimuladas para liberar endocannabinoides, los cuales actúan entonces como neurotransmisores retrógrados y suprimen la liberación de neurotransmisores desde axones presinápticos que proporcionan sinapsis excitadoras o inhibidoras a la neurona postsináptica. Esta supresión de la liberación de neurotransmisores desde los axones presinápticos puede durar muchos minutos, y se ha mostrado que ocurre en varias regiones del cerebro. Una forma de esto a plazo más corto es la *supresión de la inhibición inducida por despolarización* (DSI). En la DSI, la despolarización de una neurona postsináptica por aferencias excitadoras suprime (por medio de cannabinoides como neurotransmisores retrógrados) la liberación de GABA desde axones presinápticos inhibidores durante 20 a 40 segundos.

La LTP es producida experimentalmente al estimular la neurona presináptica con una frecuencia alta de descargas eléctricas. La LTD puede producirse de diversas maneras, más comúnmente por medio de periodos prolongados de estimulación con frecuencia baja. Tanto la LTP como la LTD dependen de un aumento de la concentración de Ca^{2+} dentro de la neurona postsináptica. Un incremento rápido de la concentración de Ca^{2+} causa potenciación (LTP) de la sinapsis, mientras que un aumento de menor magnitud pero más prolongado de la concentración de Ca^{2+} suscita depresión (LTD) de la transmisión sináptica.

La plasticidad sináptica también comprende cambios estructurales en las neuronas postsinápticas, incluso el agrandamiento o encogimiento de las *espinas dendríticas* (figura 8-17). La sección 8.2 presenta una exposición de la plasticidad sináptica en su relación con la memoria y la función cerebral.

APLICACIÓN CLÍNICA

El neurotransmisor glutamato se requiere para la función del cerebro y la formación de memoria normales; se necesita una cierta concentración de glutamato para sostener la salud de neuronas. La eliminación artificial de la activación del receptor NMDA promueve la apoptosis de neurona, lo cual aumenta la pérdida de neuronas en respuesta a lesión. Empero, paradójicamente, la exposición sostenida a glutamato y la activación de receptores NMDA son tóxicas para neuronas, un proceso llamado **excitotoxicidad**. Los efectos beneficiosos, así como los tóxicos, del glutamato, se producen por la entrada de Ca^{2+} por medio de los receptores NMDA. Esto quizá se deba a que cantidades menores de Ca^{2+} promueven el efecto beneficioso, mientras que cantidades mayores promueven el efecto tóxico. Evidencia más reciente sugiere que los efectos beneficiosos y tóxicos también pueden diferir en la ubicación de los receptores NMDA activados en las dendritas y el cuerpo celular. La muerte neuronal por excitotoxicidad ocurre en traumatismos agudos como en la *apoplejía*, así como en enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de *Parkinson y la enfermedad de Alzheimer*.

Inhibición sináptica

Si bien muchos neurotransmisores despolarizan la membrana postsináptica (producen EPSP), algunos transmisores hacen exactamente lo contrario. Los neurotransmisores glicina y GABA hiperpolarizan la membrana postsináptica; esto es, hacen el interior de la membrana más negativo de lo que es en reposo (figura 7-34). Puesto que la hiperpolarización (desde −70 mV hasta, p. ej., −85 mV) impulsa el potencial de membrana más lejos desde la despolarización umbral requerida para estimular potenciales de acción, inhibe la actividad de la neurona postsináptica, por ende, las hiperpolarizaciones producidas por neurotransmisores son conocidas como IPSP. La inhibición producida de esta manera se llama **inhibición postsináptica**. La inhibición postsináptica en el cerebro se produce por GABA; en la médula espinal se produce principalmente por glicina (aunque el GABA también está involucrado).

Las aferencias excitadoras e inhibidoras (EPSP e IPSP) hacia una neurona postsináptica pueden sumarse de una manera algebraica. Los efectos de IPSP de esta manera reducen, o incluso pueden eliminar, la capacidad de los EPSP para generar potenciales de acción en las células postsinápticas. Ya que una neurona dada puede recibir hasta 1 000 aferencias presinápticas, las interacciones de EPSP e IPSP pueden variar mucho.

En la **inhibición presináptica**, la cantidad de un neurotransmisor excitador liberado en el extremo de un axón es disminuida por los efectos de una segunda neurona, cuyo axón hace una sinapsis con el axón de la primera neurona (una sinapsis axoaxónica). El neurotransmisor que ejerce esta inhibición presináptica puede ser GABA o neurotransmisores excitadores, como ACh y glutamato.

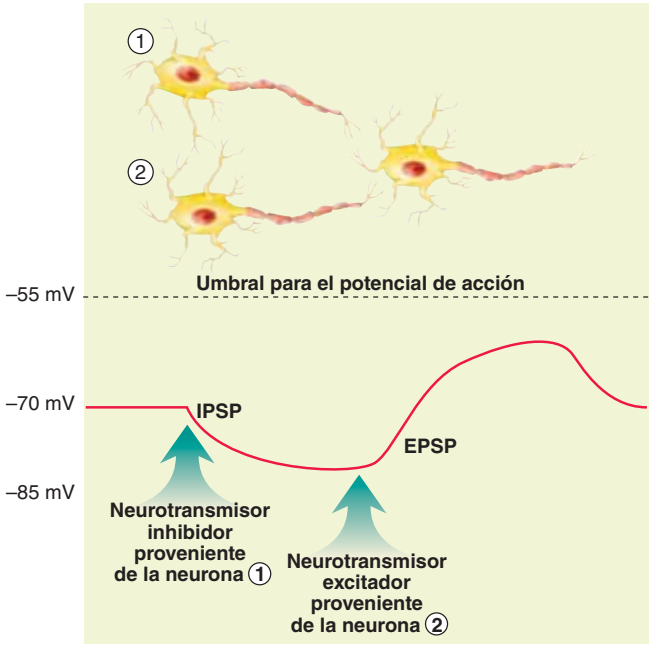


Figura 7-34 **Inhibición postsináptica.** Un potencial postsináptico inhibidor (IPSP) hace el interior de la membrana postsináptica más negativo que el potencial en reposo —hiperpolariza la membrana—. Por ende, los potenciales postsinápticos excitadores (EPSP), que son despolarizaciones, deben ser más fuertes a fin de alcanzar el umbral necesario para generar potenciales de acción en el cono del axón. Note que el IPSP y el EPSP se registran en el cono del axón de la neurona postsináptica.

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

Los neurotransmisores excitadores pueden causar inhibición presináptica al producir despolarización de las terminales de axón, lo que lleva a desactivación de canales de Ca^{2+}. Esto disminuye el flujo de Ca^{2+} hacia adentro de las terminales de axón y, así, inhibe la liberación de neurotransmisor. La capacidad de los opiáceos para promover analgesia (reducir el dolor) es un ejemplo de esa inhibición presináptica. Al reducir el flujo de Ca^{2+} hacia terminales de axón que contienen sustancia P, los opioides inhiben la liberación del neurotransmisor involucrado en la transmisión del dolor.

PUNTOS DE CONTROL

16. Defina la *suma espacial* y la *suma temporal*, y explique su importancia funcional.

17a. Describa la potenciación a largo plazo, explique cómo se produce. Comente su importancia.

17b. Explique cómo se produce la inhibición postsináptica y cómo pueden interactuar los IPSP y EPSP.

17c. Describa el mecanismo de inhibición presináptica.

RESUMEN de investigación clínica

Sandra tuvo suerte de que el marisco se recolectara cuando la marea roja apenas estaba empezando y de que no había comido mucho cuando notó la debilidad muscular y dejó de consumirlo. Su debilidad muscular probablemente se originó por la saxitoxina, que bloquea los canales de Na^+ sensibles a voltaje y, por eso, interfiere con la capacidad del tejido excitable —nervios y músculos— para producir potenciales de acción. El párpado caído (ptosis) quizá también se haya producido por la saxitoxina, pero es un efecto secundario potencial de su tratamiento con Botox. El Botox (toxina botulínica) inhibe la liberación de ACh en las sinapsis entre neuronas motoras somáticas y músculos esqueléticos, lo que evita la contracción muscular (la relajación de los músculos faciales superficiales ayuda a alisar la piel, la razón para las inyecciones de Botox). El hecho de que su presión arterial fue normal también es importante, especialmente en vista de que estaba tomando fármacos inhibidores de la MAO y comiendo en un restaurante de mariscos. Algunos mariscos y los condimentos relacionados (incluso salsa de soya) son ricos en tiramina, que podría haber provocado una crisis hipertensiva. Por fortuna, Sandra fue advertida del peligro y ha sido más cuidadosa en su elección de alimentos.

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 7 sobre *Miastenia grave* y *Enfermedad de Parkinson* en el sitio de connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.

connect ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso.
- Ph.I.L.S. 4.0 —simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN

7.1 Neuronas y células neurogliales 163

A. El sistema nervioso se divide en el sistema nervioso central (CNS) y el sistema nervioso periférico (PNS).
1. El CNS incluye el cerebro y la médula espinal, que contienen núcleos y tractos.
2. El PNS consta de nervios, ganglios y plexos nerviosos.

B. Una neurona consiste en dendritas, un cuerpo celular y un axón.
1. El cuerpo celular contiene el núcleo, cuerpos de Nissl, neurofibrillas y otros orgánulos.
2. Las dendritas reciben estímulos y el axón conduce impulsos nerviosos en la dirección contraria al cuerpo celular.

C. Un nervio es un conjunto de axones en el PNS.
1. Una neurona sensitiva, o aferente, es seudounipolar y conduce impulsos desde receptores sensitivos hacia el CNS.
2. Una neurona motora, o eferente, es multipolar y conduce impulsos desde el CNS hacia órganos efectores.
3. Las interneuronas, o neuronas de asociación, están ubicadas por completo dentro del CNS.
4. Los nervios motores somáticos inervan el músculo esquelético; los nervios del sistema nervioso autónomo inervan el músculo liso, el músculo cardiaco y las glándulas.

D. Las células neurogliales incluyen células de Schwann y células satélite en el PNS; en el CNS comprenden los diversos tipos de células gliales: oligodendrocitos, microglia, astrocitos y células ependimarias.
1. Las células de Schwann forman una vaina de Schwann, o neurilema, alrededor de los axones del PNS.
2. Algunas neuronas están rodeadas por envolturas sucesivas de membrana celular de sostén llamadas vaina de mielina. Esta vaina se forma por células de Schwann en el PNS, y por oligodendrocitos en el CNS.
3. Los astrocitos en el CNS quizá contribuyan a la barrera hematoencefálica.

7.2 Actividad eléctrica en los axones 172

A. La permeabilidad de la membrana del axón al Na^+ y K^+ está regulada por canales de iones con compuerta.
1. Al potencial de membrana en reposo de –70 mV, la membrana es relativamente impermeable al Na^+ y sólo un poco permeable al K^+.
2. Los canales de Na^+ y K^+ regulados por voltaje se abren en respuesta al estímulo de despolarización.
3. Cuando la membrana se despolariza a una magnitud umbral, los canales de Na^+ se abren primero, seguidos con rapidez por la abertura de los canales de K^+.

B. La abertura de canales regulados por voltaje produce un potencial de acción.
1. La abertura de canales de Na^+ en respuesta a la despolarización permite que el Na^+ se difunda hacia el axón, lo que despolariza más la membrana por retroalimentación positiva.
2. La difusión hacia adentro de Na^+ causa una reversión del potencial de membrana desde –70 mV hasta +30 mV.
3. La abertura de canales de K^+ y la difusión hacia afuera de K^+ causa el restablecimiento del potencial de membrana en reposo. Esto se llama repolarización.
4. Los potenciales de acción son eventos de todo o nada.
5. Los periodos refractarios de una membrana de axón evitan que los potenciales de acción corran juntos.
6. Los estímulos más fuertes producen potenciales de acción con mayor frecuencia.

C. Un potencial de acción sirve como el estímulo de despolarización para la producción del siguiente potencial de acción en el axón.
1. En axones amielínicos, los potenciales de acción se producen con fracciones de un micrómetro de separación.
2. En axones mielinizados, los potenciales de acción se producen sólo en los nódulos de Ranvier. Esta conducción saltatoria es más rápida que la conducción en una fibra nerviosa amielínica.

7.3 Sinapsis 180

A. Las uniones intercelulares comunicantes (conexiones comunicantes) son sinapsis eléctricas que se encuentran en el músculo cardiaco, el músculo liso y también algunas regiones del cerebro.

B. En sinapsis químicas, los neurotransmisores están empacados en vesículas sinápticas y se liberan mediante exocitosis hacia la hendidura sináptica.
1. El neurotransmisor puede llamarse el ligando del receptor.
2. La unión del neurotransmisor al receptor causa la abertura de compuertas reguladas químicamente de canales de iones.

7.4 Acetilcolina como un neurotransmisor 185

A. Se tienen dos tipos de receptores de ACh: nicotínicos y muscarínicos.
1. Los receptores nicotínicos encierran canales de membrana y se abren cuando la ACh se une al receptor. Esto causa una despolarización llamada potencial postsináptico excitador (EPSP).
2. La unión de ACh a receptores muscarínicos abre canales de iones de manera indirecta, por medio de la acción de proteínas G. Esto puede causar un EPSP o una hiperpolarización llamada potencial postsináptico inhibidor (IPSP).
3. Después de que la ACh actúa en la sinapsis, queda desactivada por la enzima acetilcolinesterasa (AChE).

B. Los EPSP son graduados y tienen capacidad de suma. Disminuyen de amplitud conforme se conducen.

C. La ACh se usa en el PNS como el neurotransmisor de neuronas motoras somáticas, que estimulan músculos esqueléticos para que se contraigan, y por algunas neuronas del sistema nervioso autónomo.

D. La ACh en el CNS produce EPSP en sinapsis en las dendritas o el cuerpo celular. Estos EPSP viajan hacia el cono del axón, estimulan la abertura de canales regulados por voltaje, y generan potenciales de acción en el axón.

7.5 Monoaminas y neurotransmisores 191

A. Las monoaminas incluyen serotonina, dopamina, noradrenalina y adrenalina. Las últimas tres están incluidas en la subcategoría conocida como catecolaminas.
1. Estos neurotransmisores se desactivan después de ser liberados, principalmente por recaptación hacia las terminaciones nerviosas presinápticas.
2. Las catecolaminas pueden activar la adenilato ciclasa en la célula postsináptica, lo que cataliza la formación de cAMP.

B. Las neuronas dopaminérgicas (aquellas que usan dopamina como un neurotransmisor) están implicadas en la aparición de enfermedad de Parkinson y esquizofrenia. Neuronas simpáticas en el PNS y algunas neuronas en el CNS, usan noradrenalina como neurotransmisor.

7.6 Otros neurotransmisores 194

A. Los aminoácidos glutamato y aspartato son excitadores en el CNS.
  1. La subclase de receptor de glutamato designada como receptores NMDA está implicada en el aprendizaje y la memoria.
  2. Los aminoácidos glicina y GABA son inhibidores. Producen hiperpolarizaciones, que causan IPSP al abrir canales de Cl^-.

B. Muchos polipéptidos funcionan como neurotransmisores, entre ellos los opioides endógenos.

C. El óxido nítrico funciona como un regulador tisular local, y como un neurotransmisor en el PNS y el CNS. Promueve la relajación de músculo liso y está implicado en la memoria.

D. Los endocannabinoides son lípidos que parecen funcionar como neurotransmisores retrógrados: se liberan a partir de la neurona postsináptica, se difunden de regreso hacia la neurona presináptica, e inhiben la liberación de neurotransmisores por esta última.

7.7 Integración sináptica 199

A. La suma espacial y temporal de EPSP permite una despolarización de magnitud suficiente para causar la estimulación de potenciales de acción en la neurona postsináptica.
  1. Los IPSP y EPSP provenientes de diferentes aferencias sinápticas pueden sumarse.
  2. La producción de IPSP se llama inhibición postsináptica.

B. La potenciación a largo plazo es un proceso que mejora la transmisión sináptica como resultado del uso de la vía sináptica. Así, este proceso quizá sea un mecanismo para el aprendizaje.

C. La depresión a largo plazo es un proceso similar a la potenciación a largo plazo, pero causa actividad deprimida en una sinapsis.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. Las células de sostén que forman vainas de mielina en el PNS son
   a. oligodendrocitos.
   b. células satélite.
   c. células de Schwann.
   d. astrocitos.
   e. microglia.
2. Una acumulación de cuerpos celulares de las neuronas ubicadas fuera del CNS se llama
   a. un tracto.
   b. un nervio.
   c. un núcleo.
   d. un ganglio.
3. ¿Cuáles de estas neuronas son seudounipolares?
   a. Neuronas sensitivas.
   b. Neuronas motoras somáticas.
   c. Neuronas en la retina.
   d. Neuronas motoras autonómicas.
4. La despolarización de un axón se produce por
   a. difusión hacia adentro de Na^+.
   b. extrusión activa de K^+.
   c. difusión de K^+ hacia afuera.
   b. transporte activo de Na^+ hacia adentro.
5. La repolarización de un axón durante un potencial de acción se produce por
   a. difusión hacia adentro de Na^+.
   b. extrusión activa de K^+.
   c. difusión hacia afuera de K^+.
   d. transporte activo hacia adentro de Na^+.
6. A medida que la fuerza de un estímulo despolarizante a un axón aumenta,
   a. la amplitud de los potenciales de acción aumenta.
   b. la duración de los potenciales de acción aumenta.
   c. la rapidez con la cual los potenciales de acción se conducen aumenta.
   d. la frecuencia con la cual los potenciales de acción se producen aumenta.
7. La conducción de potenciales de acción en una fibra nerviosa mielinizada es
   a. saltatoria.
   b. sin decremento.
   c. más rápida que en una fibra amielínica.
   d. todas las anteriores.
8. ¿Cuál de éstas *no* es una característica de potenciales sinápticos?
   a. Son de amplitud de todo o nada.
   b. Disminuyen de amplitud con la distancia.
   c. Se producen en dendritas y cuerpos celulares.
   d. Tienen amplitud graduada.
   e. Se producen mediante compuertas reguladas químicamente.
9. ¿Cuál de estas *no* es una característica de los potenciales de acción?
   a. Los potenciales de acción se producen mediante compuertas reguladas por voltaje.
   b. Se conducen sin decremento.
   c. Las compuertas de Na^+ y K^+ se abren al mismo tiempo.
   d. El potencial de membrana revierte la polaridad durante la despolarización.
10. Un fármaco que inactiva la acetilcolinesterasa
   a. inhibe la liberación de ACh a partir de terminaciones presinápticas.
   b. inhibe la fijación de ACh a su proteína receptora.
   c. aumenta la capacidad de la ACh para estimular la contracción muscular.
   d. hace todas las anteriores.

11. La inhibición postsináptica se produce por
    a. despolarización de la membrana postsináptica.
    b. hiperpolarización de la membrana postsináptica.
    c. sinapsis axoaxónicas.
    d. potenciación a largo plazo.
12. La hiperpolarización de la membrana postsináptica en respuesta a glicina o GABA se produce mediante la apertura de
    a. canales de Na^+.
    b. canales de K^+.
    c. canales de Ca^{2+}.
    d. canales de Cl^-.
13. El periodo refractario absoluto de una neurona
    a. se debe a la polaridad negativa alta del interior de la neurona.
    b. sólo ocurre durante la fase de repolarización.
    c. sólo ocurre durante la fase de despolarización.
    d. ocurre durante la fase de despolarización y la primera parte de la de repolarización.
14. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de las catecolaminas es *falsa*?
    a. Incluyen noradrenalina, adrenalina y dopamina.
    b. Sus efectos aumentan por la acción de la enzima catecol-*O*-metiltransferasa.
    c. La monoaminooxidasa las desactiva.
    d. Se desactivan por recaptación hacia el axón presináptico.
    e. Pueden estimular la producción de cAMP en el axón postsináptico.
15. La suma de EPSP provenientes de numerosas fibras nerviosas presinápticas que convergen sobre una neurona postsináptica se llama
    a. suma espacial.
    b. potenciación a largo plazo.
    c. suma temporal.
    d. plasticidad sináptica.
16. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de los receptores de ACh es *falsa*?
    a. Los músculos esqueléticos contienen receptores de ACh nicotínicos.
    b. El corazón contiene receptores de ACh muscarínicos.
    c. Las proteínas G se necesitan para abrir canales de iones para receptores nicotínicos.
    d. La estimulación de receptores nicotínicos da por resultado la producción de EPSP.
17. Todos estos neurotransmisores originan hiperpolarización, *excepto*
    a. ácido glutámico en el CNS.
    b. ACh en el corazón.
    c. glicina en la médula espinal.
    d. GABA en el cerebro.
18. ¿Cuál de éstas puede producirse por la acción del óxido nítrico?
    a. Dilatación de vasos sanguíneos.
    b. Erección del pene.
    c. Relajación de músculos lisos en el tubo digestivo.
    d. Potenciación a largo plazo (LTP) entre sinapsis vecinas en el cerebro.
    e. Todas las anteriores.

Pruebe su entendimiento

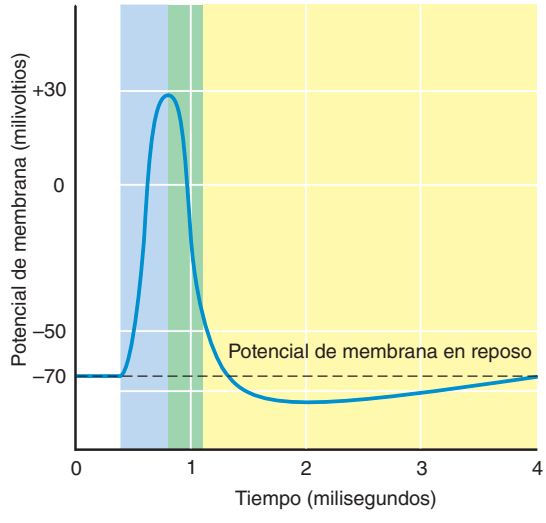
19. Compare las características de los potenciales de acción con las de los potenciales sinápticos.
20. Explique paso a paso cómo los canales regulados por voltaje producen un potencial de acción.
21. Explique cómo un axón amielínico conduce potenciales de acción.
22. Explique cómo un axón mielinizado conduce potenciales de acción y por qué esta conducción es más rápida que en un axón amielínico.
23. Describa la estructura de los receptores de ACh nicotínicos y cómo la ACh interactúa con estos receptores para causar la producción de un EPSP.
24. Describa la naturaleza de los receptores de ACh muscarínicos y la función de las proteínas G en la acción de estos receptores. ¿Cómo la estimulación de estos receptores causa la producción de una hiperpolarización o una despolarización?
25. Al producirse un EPSP en una dendrita, ¿cómo estimula la producción de un potencial de acción en el cono del axón? ¿Qué podría evitar que un EPSP estimule potenciales de acción? ¿De qué modo puede aumentarse la capacidad de un EPSP para estimular potenciales de acción?
26. Explique cómo la inhibición puede producirse por: a) receptores de ACh muscarínicos en el corazón, y b) receptores de GABA en neuronas del CNS.
27. Liste los opioides endógenos en el cerebro y describa algunas de sus funciones propuestas.
28. Explique qué significa potenciación a largo plazo y comente la importancia de este proceso. ¿Qué puede explicar la LTP y qué función podría desempeñar el óxido nítrico?

Pruebe su habilidad analítica

29. Se encontró que los injertos de nervios periféricos en las dos partes de una médula espinal cortada en ratas restituyen algo de la función en las extremidades inferiores. Al parecer, cuando la sustancia blanca del nervio periférico se unió a la sustancia gris de la médula espinal, ocurrió algo de regeneración de neuronas centrales a través de las dos secciones de médula espinal. ¿Qué componente del nervio periférico probablemente contribuyó a la regeneración? Comente los factores que promueven e inhiben la regeneración de la neurona central.
30. Comente los diferentes estados de un canal de iones sensible a voltaje y distinga entre estos estados. ¿De qué modo la biología molecular/bioquímica ha ayudado a entender las características fisiológicas de los canales sensibles a voltaje?
31. Suponga que se le proporciona una preparación de nervio-músculo aislado para que estudie la transmisión sináptica. En sus experimentos, usted añade a esta preparación un fármaco que bloquea canales de Ca^+ regulados por voltaje; en otro, añade toxina tetánica a la preparación. ¿Cómo quedará afectada la transmisión sináptica en cada experimento?
32. ¿Qué funciones desempeñan las proteínas G en la transmisión sináptica? Especule acerca de las ventajas de hacer que las proteínas G medien los efectos de un neurotransmisor.
33. Los estudios indican que el alcoholismo puede relacionarse con un alelo (forma de un gen) particular que codifica para el receptor de dopamina D_2. Sugiera algunas investigaciones científicas que podrían explorar más estas posibles relaciones genéticas y fisiológicas.
34. Explique la naturaleza de los endocannabinoides. Especule acerca de cómo, al actuar como neurotransmisores retrógrados, podrían funcionar para suprimir el dolor en el CNS.

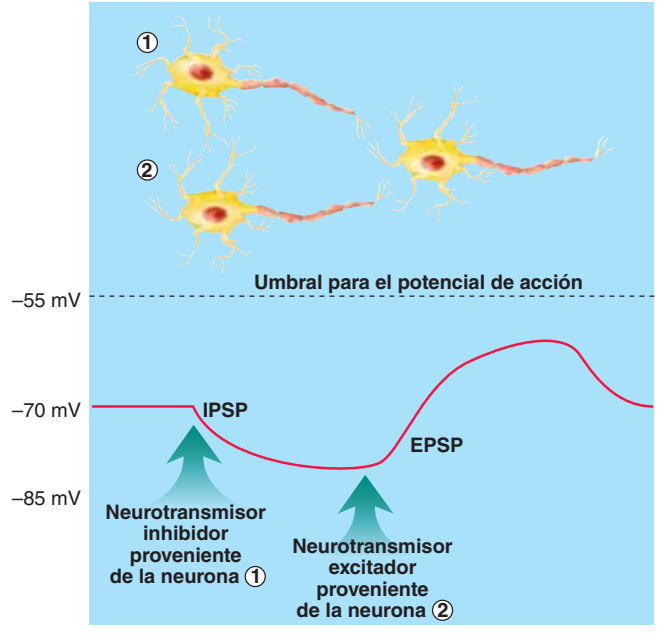
Pruebe su habilidad cuantitativa

Use la figura que aparece a continuación (tomada de la figura 7-14) para responder las preguntas 35 a 37:



35. ¿Cuál es el potencial de membrana a los 0.5 ms después de que empezó el potencial de acción?
36. ¿Cuál es el potencial de membrana a los 1.5 ms después de que empezó el potencial de acción?
37. ¿Cuánto tiempo se requirió para que el potencial de membrana fuera desde el potencial de membrana en reposo hasta 0 mV?

Use la figura que aparece a continuación (tomada de la figura 7-34) para responder las preguntas 38 a 40:



38. ¿Cuál es la magnitud aproximada del IPSP (cuántos mV)?
39. ¿Cuál es la magnitud aproximada del EPSP (cuántos mV)?
40. Si el IPSP no ha ocurrido, ¿cuál sería la diferencia entre el EPSP y el umbral requerido para producir un potencial de acción?

CAPÍTULO

8

Sistema nervioso central

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Neuronas y células de sostén 163**
- **Dopamina como neurotransmisor 192**
- **Integración sináptica 199**

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

8.1 Organización estructural del encéfalo 207

8.2 Cerebro 209
Corteza cerebral 210
Núcleos basales 215
Lateralización cerebral 217
Lenguaje 218
Sistema límbico y emoción 219
Memoria 220
Emoción y memoria 224

8.3 Diencéfalo 226
Tálamo y epitálamo 226
Hipotálamo y glándula hipófisis 227

8.4 Mesencéfalo y rombencéfalo 229
Mesencéfalo 229
Rombencéfalo 230
Sistema activador reticular 231

8.5 Tractos de la médula espinal 232
Tractos ascendentes 233
Tractos descendentes 233

8.6 Pares craneales y nervios espinales 236
Pares craneales 236
Nervios espinales 236

***Resumen* 240**

***Actividades de revisión* 241**



Investigación clínica

Frank, un varón de 72 años de edad, es llevado al hospital por su esposa. Ella explica al médico que su esposo repentinamente presentó parálisis parcial y tuvo dificultad para hablar. En el examen, el médico determina que Frank tiene parálisis del lado derecho del cuerpo, pero que hay reflejo rotuliano en ambas piernas. Cuando se interroga a Frank, habla con lentitud y con gran dificultad, pero es coherente.

Algunos de los términos y conceptos nuevos que encontrará incluyen:

- MRI, decusación de tractos y lateralización cerebral
- Áreas de Broca y de Wernicke de la corteza cerebral, y afasias de Broca y de Wernicke
- Sistema motor piramidal, tractos descendentes y el arco reflejo espinal

8.1 ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL ENCÉFALO

El encéfalo está compuesto de un enorme número de neuronas de asociación y neuroglia acompañante, dispuestos en regiones y subdivisiones. Estas neuronas reciben información sensitiva, dirigen la actividad de neuronas motoras, y desempeñan funciones encefálicas superiores como el aprendizaje y la memoria.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. Describir el origen embrionario del CNS.
2. Identificar las cinco regiones del encéfalo y las principales estructuras que contienen, incluyendo los ventrículos.

El **sistema nervioso central** (**CNS**, del inglés *central nervous system*), que consta del encéfalo y la médula espinal (figura 8-1), recibe aferencias provenientes de *neuronas sensoriales*, y dirige la actividad de *neuronas motoras* que inervan músculos y glándulas. Las *neuronas de asociación* dentro del encéfalo y la médula espinal están en una posición, como su nombre lo indica, para asociar respuestas motoras apropiadas con estímulos sensitivos y, así, mantener la homeostasis en el ambiente interno, y la existencia continua del organismo en un ambiente externo cambiante. Además, el CNS de todos los vertebrados (y de casi todos los invertebrados) tiene la capacidad de al menos formas rudimentarias de aprendizaje y memoria. Esta capacidad —más desarrollada en el encéfalo humano— permite que la conducta se modifique por la experiencia. Las percepciones, el aprendizaje, la memoria, las emociones y quizá incluso la percepción de sí mismo como una entidad individual, que forma la base de la conciencia, son creaciones del encéfalo. Con todo lo fantástico que parezca, el estudio de la fisiología cerebral es el proceso del encéfalo estudiándose a sí mismo.

El estudio de la estructura y la función del CNS requiere un conocimiento de su "plan" básico, que se establece en el transcurso del desarrollo embrionario. El embrión temprano contiene en su superficie una capa de tejido embrionario conocida como *ectodermo*; éste a la larga formará la epidermis de la piel, entre otras estructuras. A medida que progresa el desarrollo, aparece un surco en este ectodermo a lo largo de la línea media dorsal del cuerpo del embrión. Este surco se profundiza, y para el vigésimo día después de la concepción, se ha fusionado para formar **tubo neural**. La parte del ectodermo donde ocurre la fusión se convierte en una estructura separada llamada **cresta neural**, ubicada entre el tubo neural y el ectodermo de superficie (figura 8-2). Finalmente el tubo neural se convertirá en el CNS y la cresta neural se transformará en los ganglios del sistema nervioso periférico (PNS, del inglés *peripheral nervous system*), entre otras estructuras.

Hacia la mitad de la cuarta semana después de la concepción, tres tumefacciones separadas son evidentes sobre el extremo anterior del tubo neural, que va a formar el encéfalo: el *prosencéfalo* (**cerebro anterior**), el *mesencéfalo* (**cerebro medio**) y el *rombencéfalo* (**cerebro posterior**). Durante la quinta semana, estas áreas se modifican para formar cinco regiones. El prosencéfalo se divide en *telencéfalo* y *diencéfalo;* el mesencéfalo permanece sin cambios, y el rombencéfalo se

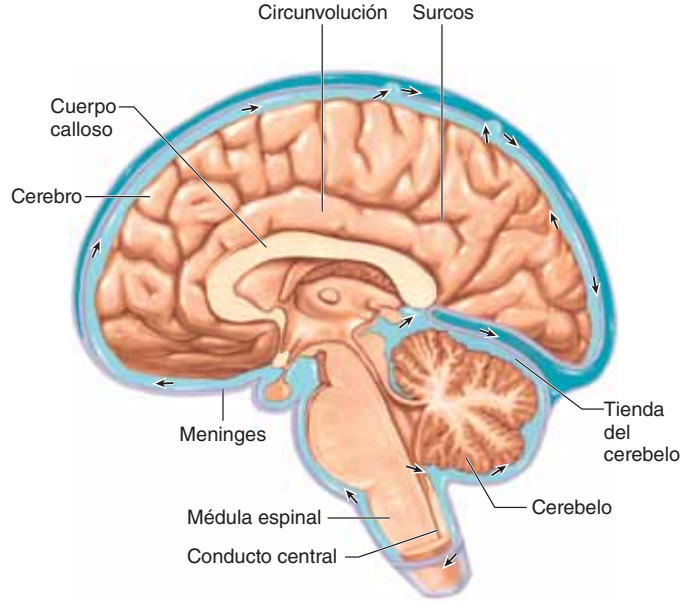


Figura 8-1 El sistema nervioso central consta del encéfalo y la médula espinal. Ambas estructuras están cubiertas con las meninges y bañadas en líquido cefalorraquídeo. AP R

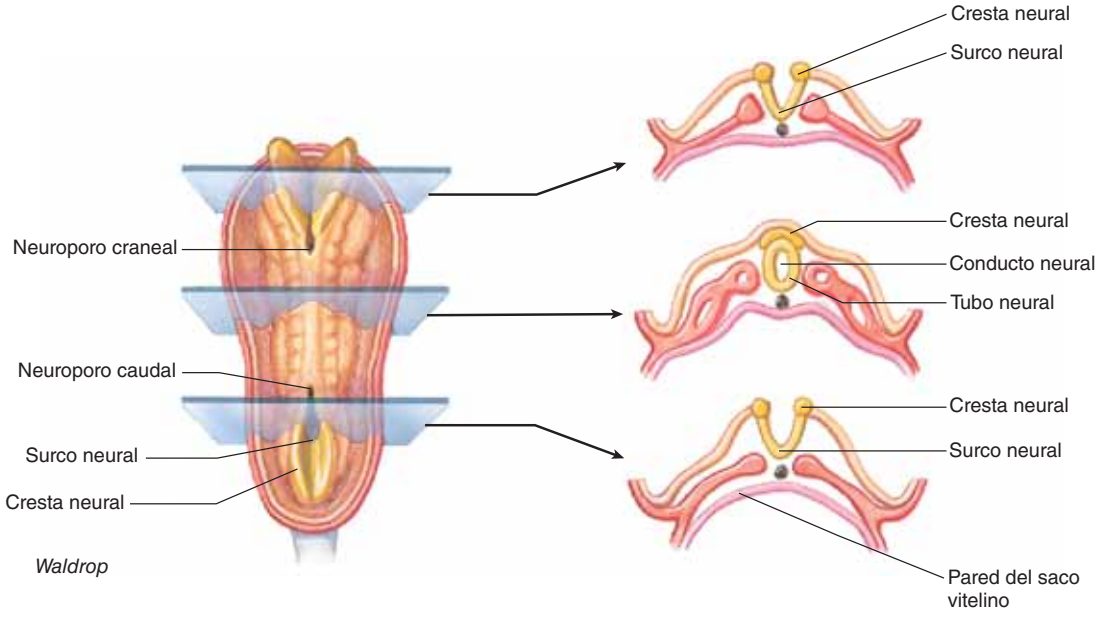


Figura 8-2 **Desarrollo embrionario del sistema nervioso central.** Esta vista dorsal de un embrión de 22 días de edad muestra cortes transversales a tres niveles del sistema nervioso central en desarrollo.

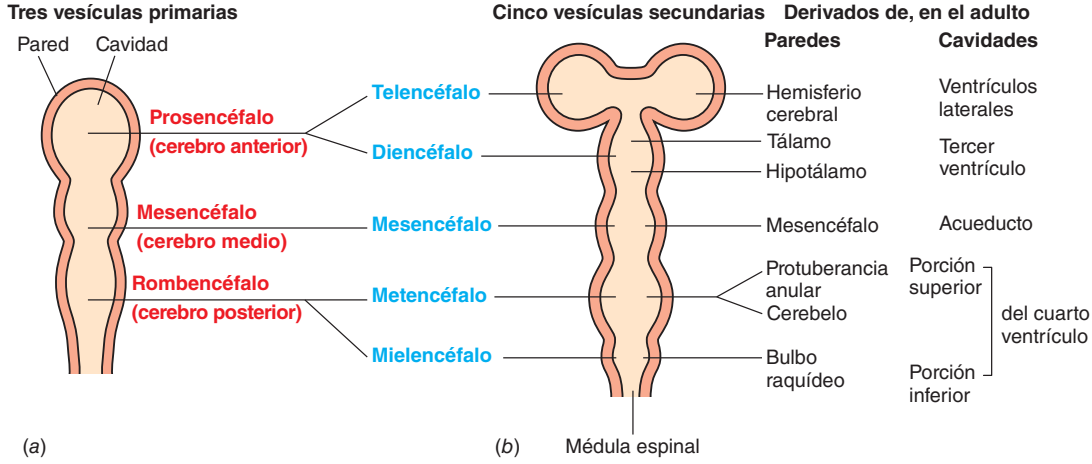


Figura 8-3 **Secuencia de desarrollo del encéfalo.** *a*) Durante la cuarta semana, se forman tres regiones principales del encéfalo. *b*) Durante la quinta semana se desarrollan cinco regiones en el encéfalo y empiezan a formarse estructuras específicas.

divide hacia el *metencéfalo* y el *mielencéfalo* (figura 8-3). Estas regiones después experimentan modificaciones significativas, pero los términos usados aquí también se utilizan para indicar regiones generales del encéfalo del adulto.

El plan estructural básico del CNS ahora puede entenderse. El telencéfalo (figura 8-3) crece de manera desproporcionada en los humanos y forma los dos enormes *hemisferios cerebrales* que cubren el diencéfalo, el mesencéfalo y una porción del rombencéfalo. Asimismo, note que el CNS empieza como un tubo hueco y, de hecho, permanece hueco a medida que se forman las regiones del encéfalo. Las cavidades del encéfalo se conocen como **ventrículos** y quedan llenas de *líquido cefalorraquídeo* (*CSF*, del inglés *cerebrospinal fluid*). La cavidad de la médula espinal recibe el nombre de **conducto raquídeo** y también está lleno de CSF (figura 8-4).

El CSF es formado por estructuras que se denominan **plexos coroideos**, que son estructuras delgadas que sobresalen hacia los ventrículos. Los plexos coroideos constan de un epitelio cúbico a cilíndrico simple, asociado con capilares sanguíneos que contienen un endotelio fenestrado (sección 13.6). Éstos parecen formar el CSF mediante secreción, más que por filtración del plasma sanguíneo. Como resultado de procesos secretores, el CSF tiene una composición notoriamente constante, es un poco hipertónico y difiere del plasma en su concen-

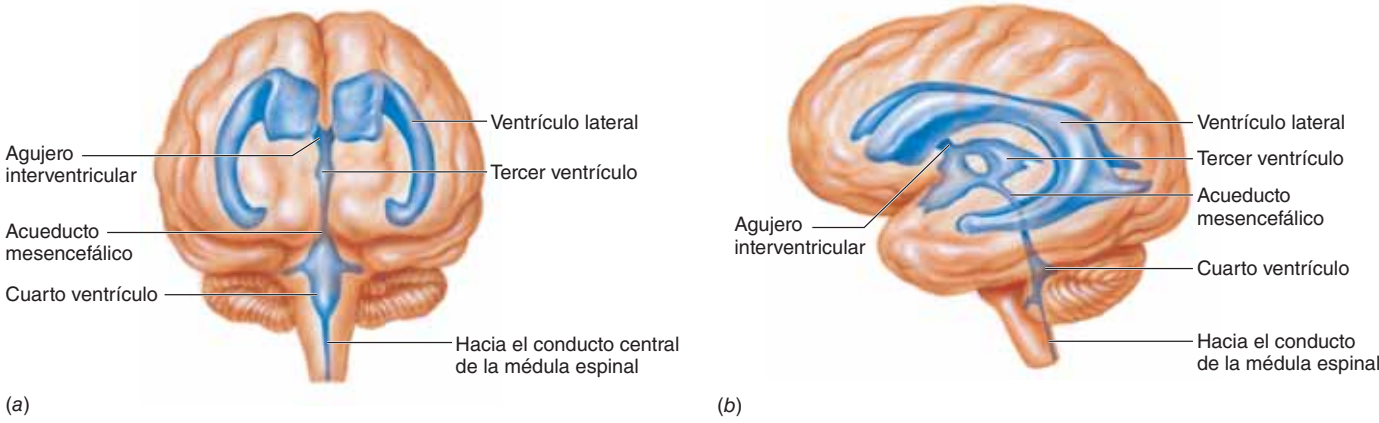


Figura 8-4 **Ventrículos del encéfalo.** *a*) Vista anterior y *b*) vista lateral. APR

tración de diversos guiones. La secreción de líquido por los plexos coroideos y la absorción del CSF hacia la sangre venosa, constantes, mantienen una presión intracraneal saludable de 5 a 15 mmHg.

El CNS está compuesto de sustancias gris y blanca (capítulo 7). La sustancia gris, que contiene cuerpos celulares y dendritas de neuronas, se encuentra en la *corteza* (capa superficial) del encéfalo, y en planos más profundos del encéfalo en agregaciones conocidas como *núcleos.* La sustancia blanca consta de tractos de axones (las vainas de mielina producen el color blanco) que están por debajo de la corteza y rodean los núcleos. El encéfalo del adulto contiene un estimado de 100 mil millones (10^{11}) de neuronas, pesa aproximadamente 1.5 kg (3 a 3.5 libras), y recibe alrededor de 15% del flujo sanguíneo total hacia el cuerpo por minuto. Este índice alto del flujo sanguíneo es una consecuencia de los altos requerimientos metabólicos del encéfalo; no es, como Aristóteles creía, porque la función del encéfalo es enfriar la sangre. (Esta noción fantástica —por completo incorrecta— es un notorio ejemplo del pensamiento precientífico, que carece de bases en evidencia experimental.)

Los científicos han demostrado que el encéfalo de mamíferos adultos, incluso seres humanos, contiene **células madre neurales** que pueden desarrollarse hacia neuronas y células gliales. La **neurogénesis** —la formación de neuronas nuevas a partir de células madre neurales— se ha demostrado en dos sitios; uno es la *zona subventricular*, una delgada capa de células adyacentes a las células ependimarias que revisten los ventrículos laterales. La evidencia sugiere que estas células madre neurales no son células ependimarias, pero que las células ependimarias secretan factores que promueven la neurogénesis en esta zona. Las neuronas recién nacidas migran desde la zona subventricular hacia los bulbos olfatorios del encéfalo, donde se tornen en interneuronas funcionales en un proceso aumentado por el aprendizaje olfatorio. (Los receptores olfatorios son por sí mismos neuronas bipolares reemplazadas por células madre ubicadas en el epitelio olfatorio.) El otro lugar del encéfalo en el cual se ha demostrado neurogénesis es un área llamada *zona subgranular* dentro del hipocampo (figura 8-15). La neurogénesis dentro de esta zona da por resultado neuronas recién formadas que pueden funcionar dentro del hipocampo para ayudar a los tipos de aprendizaje que dependen de este último (sección 8.2).

PUNTOS DE CONTROL

1. Identifique las tres regiones del encéfalo formadas hacia la mitad de la cuarta semana de gestación y las cinco que se forman durante la quinta semana.
2. Describa el origen embrionario de los ventrículos cerebrales. ¿Dónde están ubicados, y que contienen?

8.2 CEREBRO

El cerebro, que consta de cinco lóbulos pares dentro de dos hemisferios convolutos, contiene sustancia blanca en su corteza, y en núcleos cerebrales más profundos. El cerebro desempeña casi todo lo que se considera que son funciones superiores del encéfalo.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

3. Describir la organización de las áreas sensitivas y motoras de la corteza cerebral, así como la naturaleza de los núcleos basales (ganglios basales).
4. Distinguir entre las funciones de los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo, y describir la importancia del sistema límbico.
5. Identificar las áreas de la corteza cerebral involucradas en el habla y el lenguaje.
6. Describir las regiones del encéfalo involucradas en la memoria, así como algunos eventos sinápticos relacionados con el aprendizaje y la memoria.

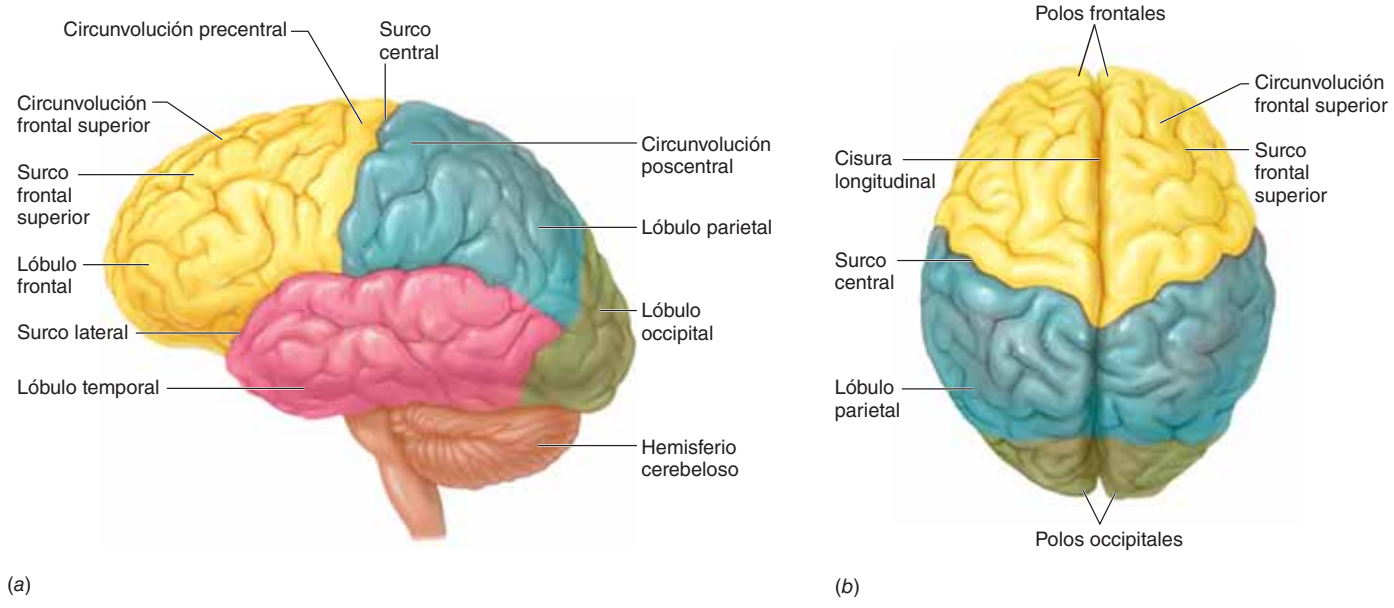


Figura 8-5 **Encéfalo.** *a*) Vista lateral y *b*) vista superior. AP|R

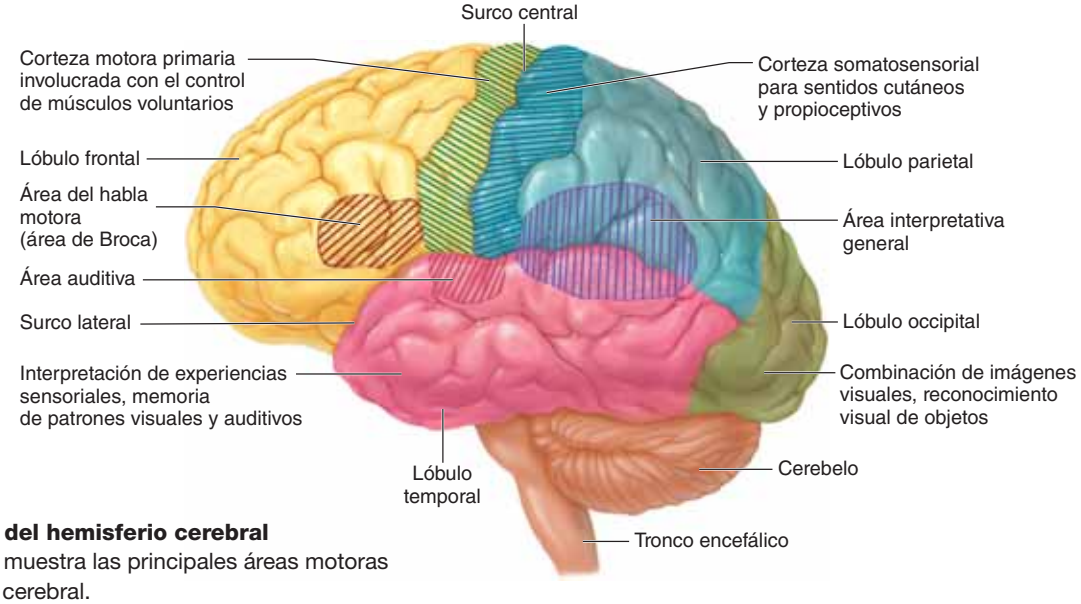


Figura 8-6 **Lóbulos del hemisferio cerebral izquierdo.** Este diagrama muestra las principales áreas motoras y sensoriales de la corteza cerebral.

El **cerebro** (figura 8-5), que es la única estructura del telencéfalo, es la porción de mayor tamaño del encéfalo (explica alrededor de 80% de su masa), y es la principal región del encéfalo que se encarga de las funciones mentales superiores. El cerebro consta de *hemisferios derecho* e *izquierdo*, conectados internamente por un tracto de fibras grande llamado el *cuerpo calloso* (figura 8-1). El cuerpo calloso es el principal tracto de axones que interconecta funcionalmente los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo.

Corteza cerebral

El cerebro consiste en una **corteza cerebral** externa, compuesta de 2 a 4 mm de sustancia gris, y sustancia blanca subyacente. La corteza cerebral se caracteriza por muchos pliegues y surcos llamados *convoluciones*, los pliegues elevados de las convoluciones se llaman *circunvoluciones* y las ranuras deprimidas son los *surcos.* Cada hemisferio cerebral está subdividido por los surcos profundos, o *cisuras*, hacia cinco lóbulos, cuatro de los cuales son visibles desde la superficie (figura 8-6). Estos lóbulos son el *frontal, parietal, temporal* y *occipital,* que son visibles desde la superficie, y la *ínsula* que se encuentra en planos profundos (figura 8-7), cubierta por porciones de los lóbulos frontal, parietal y temporal (cuadro 8-1).

El **lóbulo frontal** es la porción anterior de cada hemisferio cerebral. Una cisura profunda, que recibe el nombre de *surco central*, separa el lóbulo frontal del **lóbulo parietal**. La *circunvolución precentral* (figuras 8-5 y 8-6), involucrada en el control motor, está ubicada en el lóbulo frontal justo enfrente del surco central. Los cuerpos celulares de las interneuronas localizadas

Cuadro 8-1 | Funciones de los lóbulos cerebrales

Lóbulo	Funciones
Frontal	Control motor voluntario de músculos esqueléticos; personalidad; procesos intelectuales superiores (p. ej., concentración, planeación y toma de decisiones); comunicación verbal
Parietal	Interpretación somatoestésica (p. ej., sensaciones cutáneas y musculares); entendimiento del habla y formulación de palabras para expresar pensamientos y emociones; interpretación de texturas y formas
Temporal	Interpretación de sensaciones auditivas; almacenamiento (memoria) de experiencias auditivas y visuales
Occipital	Integración de movimientos en el enfoque de los ojos; correlación de imágenes visuales con experiencias visuales previas y otros estímulos sensoriales; percepción consciente de la visión
Ínsula	Memoria; integración sensorial (principalmente dolor) y visceral

aquí se llaman *neuronas motoras superiores* debido a su papel en la regulación muscular (sección 12.5). La *circunvolución poscentral,* que está situada por detrás del surco central en el lóbulo parietal de cada hemisferio, contiene la *corteza somatosensorial.* Se trata del área primaria que se encarga de la percepción de *sensaciones somatestésicas* —sensaciones que surgen a partir de receptores cutáneos, musculares, tendinosos y articulares—. Estas vías neurales se describen en la sección 10.1.

Las circunvoluciones precentral (motora) y poscentral (sensitiva) se han mapeado en pacientes conscientes en quienes se practica intervención quirúrgica del encéfalo. La estimulación eléctrica de áreas específicas de la circunvolución precentral causa movimientos específicos, y la estimulación de diferentes áreas de la circunvolución poscentral evoca sensaciones en partes específicas del cuerpo. Los mapas típicos de estas regiones (figura 8-7) muestran una imagen del cuerpo cabeza abajo; las regiones superiores de la corteza se dedican a los dedos de los pies, y las inferiores, a la cabeza.

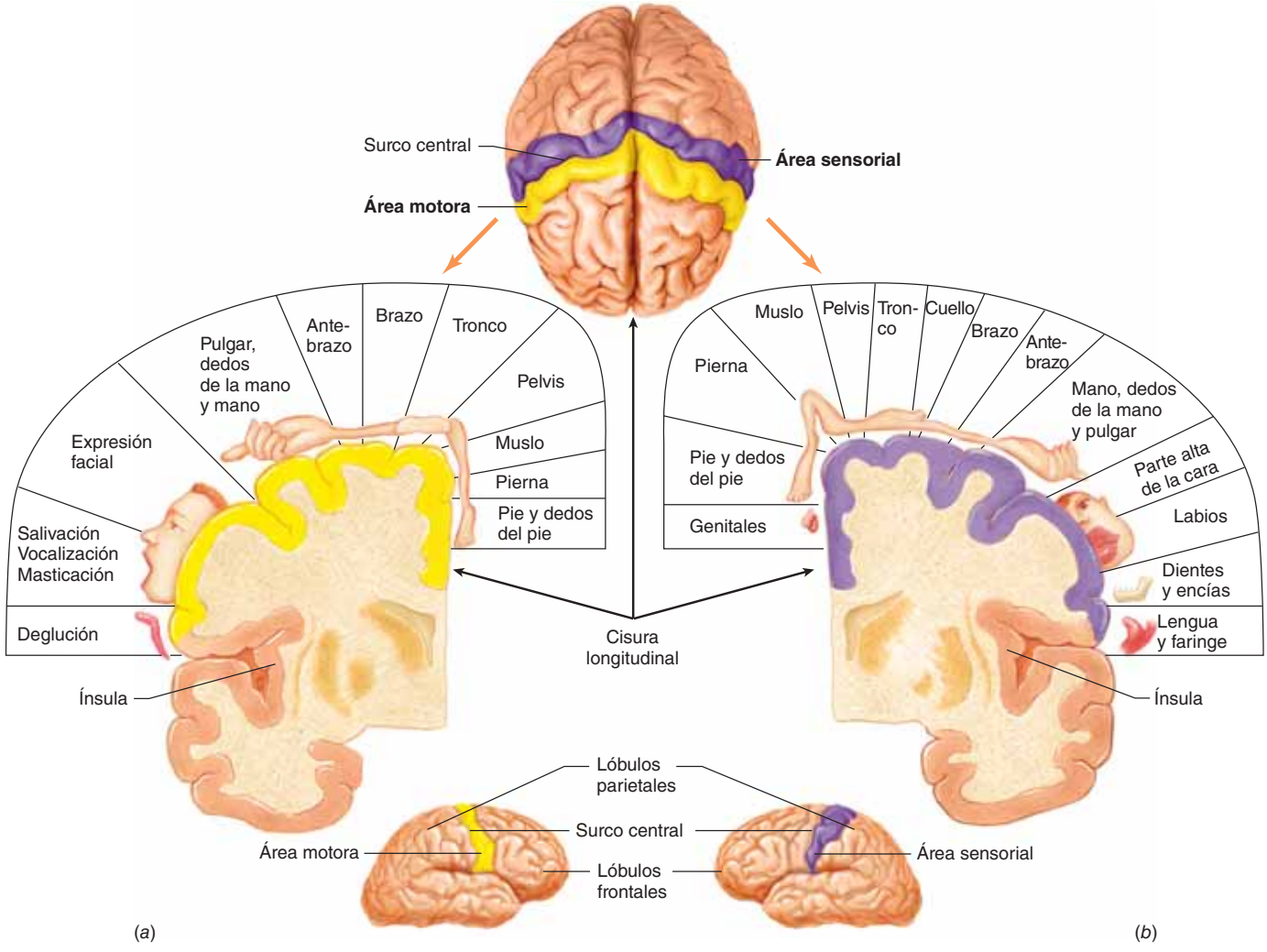


Figura 8-7 Áreas motoras y sensoriales de la corteza cerebral. *a*) Las áreas motoras que controlan músculos esqueléticos se muestran en color amarillo. Esta región se conoce de manera específica como la *corteza motora primaria* (que se comenta más adelante en este capítulo). *b*) Las áreas sensoriales que reciben sensaciones somatoestésicas se muestran en color púrpura. Se ha usado libertad artística para representar la parte *b*), porque el hemisferio izquierdo recibe aferencias que provienen principalmente del lado derecho del cuerpo.

Una característica notoria de estos mapas es que las áreas de la corteza que se encargan de diferentes partes del cuerpo no corresponden al tamaño de las partes del cuerpo a las cuales sirven. En lugar de eso, las regiones del cuerpo con las densidades de receptores más altas están representadas por las áreas de mayor tamaño de la corteza sensorial, en tanto que las regiones del cuerpo con el mayor número de inervaciones motoras están representadas por las áreas de mayor tamaño de la corteza motora. Por ende, áreas de mayor tamaño en las circunvoluciones precentral y poscentral se dedican a las manos y la cara, que tienen una alta densidad de receptores sensitivos e inervación motora, que al resto del cuerpo.

El **lóbulo temporal** contiene centros auditivos que reciben fibras sensitivas desde la cóclea de cada oído; este lóbulo también participa en la interpretación y la asociación de información auditiva y visual. El **lóbulo occipital** es el área primaria de la cual depende la visión y la coordinación de los movimientos oculares. Las funciones de los lóbulos temporal y occipital se considerarán con mayor detalle en el capítulo 10, conjuntamente con las características fisiológicas de la audición y la visión.

La **ínsula** (figura 8-7) está implicada en la codificación de la memoria y en la integración de información sensitiva con respuestas viscerales. Recibe información olfatoria, gustativa, auditiva y somatosensorial (principalmente dolor), y ayuda a controlar respuestas del sistema nervioso autónomo a las vísceras y el sistema cardiovascular. Dado que recibe información sensitiva desde las vísceras, se cree que es importante para evaluar los estados corporales que acompañan a las emociones. Un estudio demostró que las neuronas que se activaron en respuesta al dolor aplicado a la mano también se activaron cuando se dijo al sujeto que se aplicaría dolor a la mano de un ser querido; en otro estudio, las neuronas dentro de la ínsula que mostraron respuesta a un olor desagradable, también se activaron cuando el sujeto vio una expresión de disgusto en otra persona.

Estudios efectuados primero en macacos demostraron activación de neuronas en los lóbulos frontal y parietal cuando los monos efectuaron acciones dirigidas hacia una meta, y cuando observaron a otros (monos y personas) realizar las mismas acciones. Estas neuronas, llamadas **neuronas espejo**, se han identificado usando fMRI (que se comenta a continuación) en ubicaciones similares en el encéfalo humano. Las neuronas espejo en las áreas promotoras de los lóbulos frontales se hacen activas cuando una persona desempeña una acción dirigida hacia un objetivo o ve a otro individuo realizar la misma acción. Otras neuronas espejo involucradas en el procesamiento somatosensorial superior en el lóbulo parietal muestran respuesta cuando una persona es tocada en un sitio del cuerpo o ve a otro individuo ser tocado en el mismo sitio. Las neuronas espejo también tienen conexiones neurales con la ínsula (figura 8-7) y la circunvolución cingulada (figura 8-18), que pueden proporcionar un componente afectivo (emocional) a la experiencia indirecta.

Muchos científicos creen que las neuronas espejo están comprendidas en la capacidad para imitar a otros, entender las intenciones y la conducta de terceros, y mostrar empatía con las emociones desplegadas por otros. Estas capacidades se requieren para la adquisición de habilidades sociales y quizá también del lenguaje, posibilidad apoyada por la observación de que las neuronas espejo del ser humano se encuentran en el área de Broca, necesaria para el lenguaje (figura 8-14). Dado que el *autismo*, mejor denominado *trastorno del espectro autista*, comprende deterioros de las interacciones sociales, la capacidad para imitar a otras personas, la habilidad del lenguaje y la empatía (entre otros síntomas), algunos científicos han propuesto que el autismo quizá se debe al menos en parte a deterioro de la función de neuronas espejo.

Visualización del encéfalo

Varias técnicas de imágenes relativamente nuevas permiten observar con detalle el encéfalo de personas vivas para propósitos médicos y de investigación. La primera de ellas fue la **tomografía computarizada** (**CT**, del inglés *computed tomography*) **con rayos X**. La CT comprende manipulación compleja por computadora de datos que se obtienen a partir de absorción de rayos X por tejidos de diferentes densidades. Usando esta técnica, los tejidos blandos como el encéfalo pueden observarse a diferentes profundidades.

La siguiente técnica que se creó fue la **tomografía por emisión de positrones** (**PET**, del inglés *positron emission tomography*); en esta técnica se inyectan hacia el torrente sanguíneo radioisótopos que emiten positrones. Los positrones son como los electrones, pero tienen una carga positiva. La colisión de un positrón y un electrón da por resultado su aniquilación mutua, y la emisión de rayos gamma, que se pueden

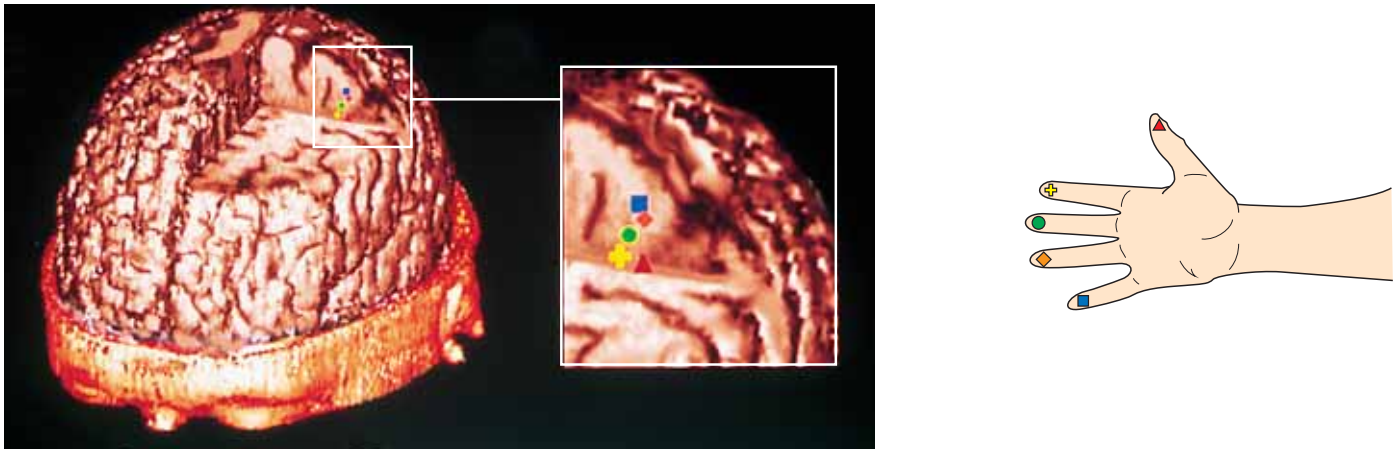


Figura 8-8 **Una MRI del encéfalo revela la corteza sensorial.** La integración de la información de la MRI y el EEG muestra la ubicación de la corteza sensorial que corresponde a cada uno de los dedos de la mano.

detectar y usar para identificar con precisión células cerebrales que son más activas. En medicina, la PET se usa para determinar la etapa de un cáncer y para vigilar las respuestas del paciente a tratamientos de dicha enfermedad. Los científicos han usado PET para estudiar el metabolismo cerebral, la distribución de fármacos en el encéfalo, y cambios en el flujo sanguíneo como resultado de actividad cerebral. Por ejemplo, se usó PET en un estudio reciente de voluntarios en quienes se inyectó (^{18}F)fluorodesoxiglucosa para medir cómo el uso de un teléfono celular afectó el metabolismo de glucosa del cerebro: el metabolismo estuvo aumentado en regiones más cercanas a la antena después de exposición prolongada.

Una técnica más nueva para visualizar el encéfalo vivo es la de **imágenes por resonancia magnética (MRI)**. Esta técnica se basa en el concepto de que los protones (H^+), dado que tienen carga y giran, son como imanes pequeños. Un imán externo potente puede alinear una proporción de los protones. Casi todos los protones forman parte de moléculas de agua, y la composición química de diferentes tejidos proporciona diferencias en las respuestas de los protones alineados a un pulso de frecuencia de radio. Esto permite hacer distinciones claras entre la sustancia gris, la sustancia blanca y el CSF (figuras 8-8 y 8-9). Además, a veces se usan sustancias químicas exógenas conocidas como medios de contraste para MRI, a fin de aumentar o disminuir la señal en diferentes tejidos para mejorar la imagen.

Los científicos pueden estudiar el encéfalo funcionando en una persona viva con el uso de una técnica conocida como **resonancia magnética funcional** (**fMRI**, del inglés *functional magnetic resonance imaging*). Esta técnica visualiza de manera indirecta la actividad neuronal incrementada dentro de una región del encéfalo, mediante el flujo sanguíneo aumentado hacia la región encefálica más activa (figura 14-22). Esto ocurre debido a una mayor liberación del neurotransmisor glutamato, que causa vasodilatación e incremento del flujo sanguíneo en las regiones del encéfalo más activas. Como resultado, las regiones del encéfalo activas reciben más oxihemoglobina (y, así, menos desoxihemoglobina, que afecta el campo magnético) que cuando están en reposo. Esto se conoce como la *respuesta BOLD* ("contraste dependiente de la magnitud de oxigenación de la sangre" ["*blood oxygenation level dependent contrast*"]).

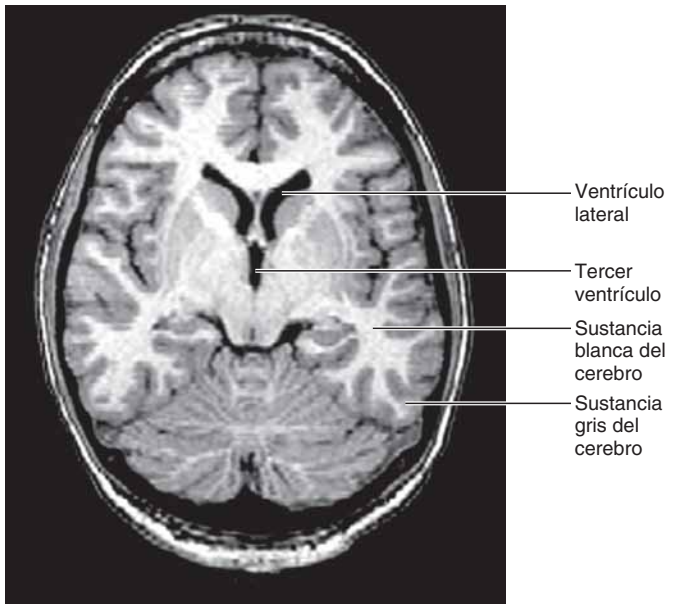


Figura 8-9 **MRI del encéfalo.** Las sustancias gris y blanca se distinguen con facilidad, al igual que los ventrículos que contienen líquido cefalorraquídeo. AP R

Los registros de **magnetoencefalogramas (MEG)** proporcionan imágenes de la actividad del encéfalo en una escala de tiempo de milisegundos, que pueden ser más exactos que los registros EEG (que se comentan a continuación). Dado que las corrientes postsinápticas producen campos magnéticos débiles, miles de estas juntas generan campos magnéticos que pueden ser detectados por detectores colocados alrededor de la cabeza. Los detectores son cientos de SQUIDS (dispositivos superconductores de interferencia cuántica [*superconducting quantum interference devices*]) enfriados en helio líquido a 4°K. Las técnicas para visualizar el encéfalo en funcionamiento se resumen en el cuadro 8-2.

Cuadro 8-2 | Técnicas para visualizar la función del encéfalo

Abreviatura	Nombre de la técnica	Principio que subyace a la técnica
EEG	Electroencefalograma	La actividad neuronal se mide como mapas con electrodos en el cuero cabelludo
fMRI	Resonancia magnética funcional	El aumento de la actividad neuronal incrementa el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno en áreas locales. Esto se detecta por los efectos de cambios de las proporciones entre oxihemoglobina y desoxihemoglobina en la sangre
MEG	Magnetoencefalograma	La actividad magnética neuronal se mide usando bobinas magnéticas y gráficos matemáticos
PET	Tomografía por emisión de positrones	La actividad neuronal aumentada incrementa el flujo sanguíneo y el consumo de metabolitos en áreas locales del cerebro. Esto se mide usando desoxiglucosa con marcado radiactivo
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único	El aumento de la actividad neuronal incrementa el flujo sanguíneo cerebral. Esto se mide usando emisores de fotones únicos, como tecnecio
CT	Tomografía computarizada	Se envían varios haces de rayos X a través del encéfalo u otra región del cuerpo, y se detectan mediante muchos detectores; una computadora usa esta información para producir imágenes que aparecen como rebanadas a través del encéfalo

Fuente: Burkhart Bromm "Brain images of pain." *News in Physiological Sciences 16* (Feb. 2001): 244-249.

Electroencefalograma

Los potenciales sinápticos (sección 7.3) producidos en los cuerpos celulares y las dendritas de la corteza cerebral crean corrientes eléctricas que pueden medirse mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo. Un registro de estas corrientes eléctricas se llama **electroencefalograma**, o **EEG**. Las desviaciones desde los patrones EEG normales pueden usarse en clínica para diagnosticar epilepsia y otros estados anormales, y la ausencia de un trazo EEG puede usarse como un indicio de muerte cerebral.

En circunstancias normales hay cuatro tipos de patrones EEG (figura 8-10). Las **ondas alfa** se registran mejor a partir de las regiones parietal y occipital mientras una persona está despierta y relajada pero con los ojos cerrados; estas ondas son oscilaciones rítmicas de 10 a 12 ciclos/segundo. El ritmo alfa de un niño de menos de ocho años de edad ocurre a una frecuencia un poco más baja de 4 a 7 ciclos/segundo.

Las **ondas beta** son más intensas a partir de los lóbulos frontales, especialmente en el área cerca de la circunvolución precentral; estas ondas se producen por estímulos visuales y actividad mental. Dado que muestran respuesta a estímulos provenientes de receptores, y están superpuestas sobre los patrones de actividad continuos, constituyen *actividad evocada*. Las ondas beta ocurren a una frecuencia de 13 a 25 ciclos/segundo.

Las **ondas theta** provienen de los lóbulos temporal y occipital. Tienen una frecuencia de 5 a 8 ciclos/segundo, y son comunes en recién nacidos, y en adultos que están durmiendo. El registro de las ondas theta en adultos despiertos por lo general indica estrés emocional intenso y puede ser un precursor de una crisis nerviosa.

Las **ondas delta** al parecer se emiten en un patrón general a partir de la corteza cerebral. Estas ondas tienen una frecuencia de 1 a 5 ciclos/segundo, y son comunes durante el sueño y en un lactante despierto. La presencia de ondas delta en un adulto despierto indica daño cerebral.

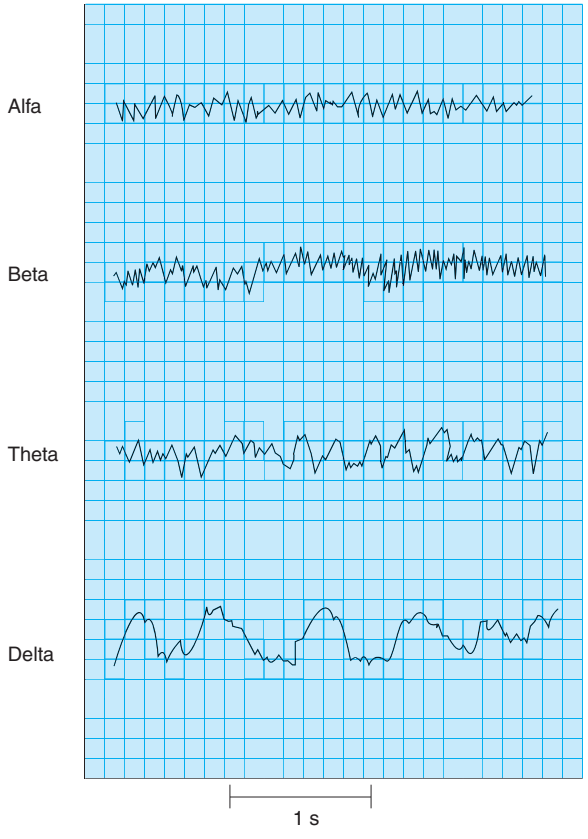


Figura 8-10 Diferentes tipos de ondas en un electroencefalograma (EEG). Note que las ondas delta (*abajo*) tienen la amplitud más alta y la frecuencia más baja.

Sueño

Aunque factores ambientales afectan el sueño, hay evidencia de que el sueño está controlado genéticamente. Lo anterior se muestra por trastornos del sueño que afectan a varios miembros de una familia y por la heredabilidad de los patrones de sueño. La histamina y varios otros neurotransmisores promueven la vigilia, mientras que la adenosina y el GABA promueven el sueño. Los efectos de la serotonina son más complicados; reduce el sueño REM (que se comenta a continuación), mientras que puede estimular el sueño no REM.

Se reconocen dos categorías de sueño. Los sueños —al menos los que son suficientemente vívidos como para que se recuerden al despertarse— ocurren durante el **sueño de movimientos oculares rápidos** (**REM**, del inglés *rapid eye movement*). El nombre describe los movimientos característicos de los ojos que ocurren durante esta fase del sueño. El resto del tiempo de sueño se pasa en **sueño no REM**, o **sueño en reposo**. Estas dos fases del sueño también pueden distinguirse por sus patrones EEG. El patrón EEG durante el sueño REM consta de ondas theta (5 a 8 ciclos/segundo), aunque el EEG a menudo está desincronizado como en la vigilia. El sueño no REM se divide en cuatro fases con base en los patrones EEG; las fases 3 y 4 también se conocen como **sueño de ondas lentas**, debido a sus ondas delta (1 a 5 ciclos/segundo) características.

Cuando las personas concilian por vez primera el sueño, entran en sueño no REM de cuatro diferentes fases y después ascienden de regreso por estas fases al sueño REM. Después del sueño REM, vuelven a descender por las fases de sueño no REM y de nuevo hacia sueño REM. Cada uno de estos ciclos dura alrededor de 90 minutos, y una persona típicamente puede pasar por alrededor de cinco ciclos de REM a no REM en una noche. Gran parte de la primera mitad de un sueño nocturno se pasa en sueño de onda lenta; esto cede el sitio a sueño en su mayor parte REM durante la segunda mitad del sueño. Cuando se permite que las personas se despierten de manera natural, generalmente se despiertan de sueño REM.

Casi todas las neuronas disminuyen su índice de activación en la transición desde la vigilia hacia el sueño no REM. Esto se correlaciona con un metabolismo de energía y flujo sanguíneo disminuidos, según revelan estudios de PET. En contraste, el sueño REM se acompaña de un metabolismo encefálico total más alto y de un flujo sanguíneo más alto hacia regiones seleccionadas del encéfalo que en el estado de vigilia. Es de interés que el sistema límbico (que se describirá en breve) está activado durante el sueño REM. El sistema límbico está involucrado en las emociones y parte del mismo, la amígdala, ayuda a mediar el temor y la ansiedad. Dado que estas son emociones comunes durante los sueños, tiene sentido que el sistema límbico estaría activo durante el sueño REM.

Durante el sueño no REM, las frecuencias respiratoria y cardiaca tienden a ser muy regulares; en contraste, durante el sueño REM son tan irregulares como lo son durante la vigilia. Esto puede relacionarse con sueños y con la activación de las regiones del encéfalo involucradas en las emociones durante el sueño REM.

Dado que los animales de menor tamaño (que tienen un metabolismo más rápido) necesitan más sueño que los de mayor tamaño (que tienen un metabolismo más lento), algunos científicos creen que el sueño no REM quizá se necesita para reparar el daño metabólico de las células producido por radicales libres (capítulos 5 y 19). Otra hipótesis respecto a la importancia del sueño no REM es que ayuda a la plasticidad neural necesaria para el aprendizaje. Por ejemplo, los sujetos a quienes se permitió que tuvieran sueño no REM después de un intento de aprendizaje tuvieron desempeño mejorado en comparación con aquellos a quienes no se les permitió tener sueño no REM. En otro estudio, la actividad de ondas lentas en un EEG (indicativas de sueño no REM) aumentó en sujetos entrenados, y la magnitud de ese aumento se correlacionó con qué tan bueno fue el desempeño de los sujetos a la mañana siguiente en la tarea aprendida.

Estos estudios y otros demuestran que, si bien la memoria a corto plazo se forma mientras una persona está despierta, el sueño promueve la consolidación de la memoria a corto plazo hacia memoria a largo plazo. El sueño de onda lenta beneficia en particular la consolidación de recuerdos espaciales y declarativos (los que pueden verbalizarse). Se ha mostrado que el sueño REM beneficia la consolidación de recuerdos no declarativos, pero la evidencia sugiere que ambas etapas del sueño tal vez participen en la consolidación de recuerdos declarativos y no declarativos. De hecho, la consolidación de la memoria es mejor cuando las fases de sueño de onda lenta y REM siguen una a otra de manera natural.

Núcleos basales

Los **núcleos basales** (o **ganglios basales**) son masas de sustancia gris compuestas de cuerpos celulares de neuronas ubicados en planos profundos dentro de la sustancia blanca del cerebro

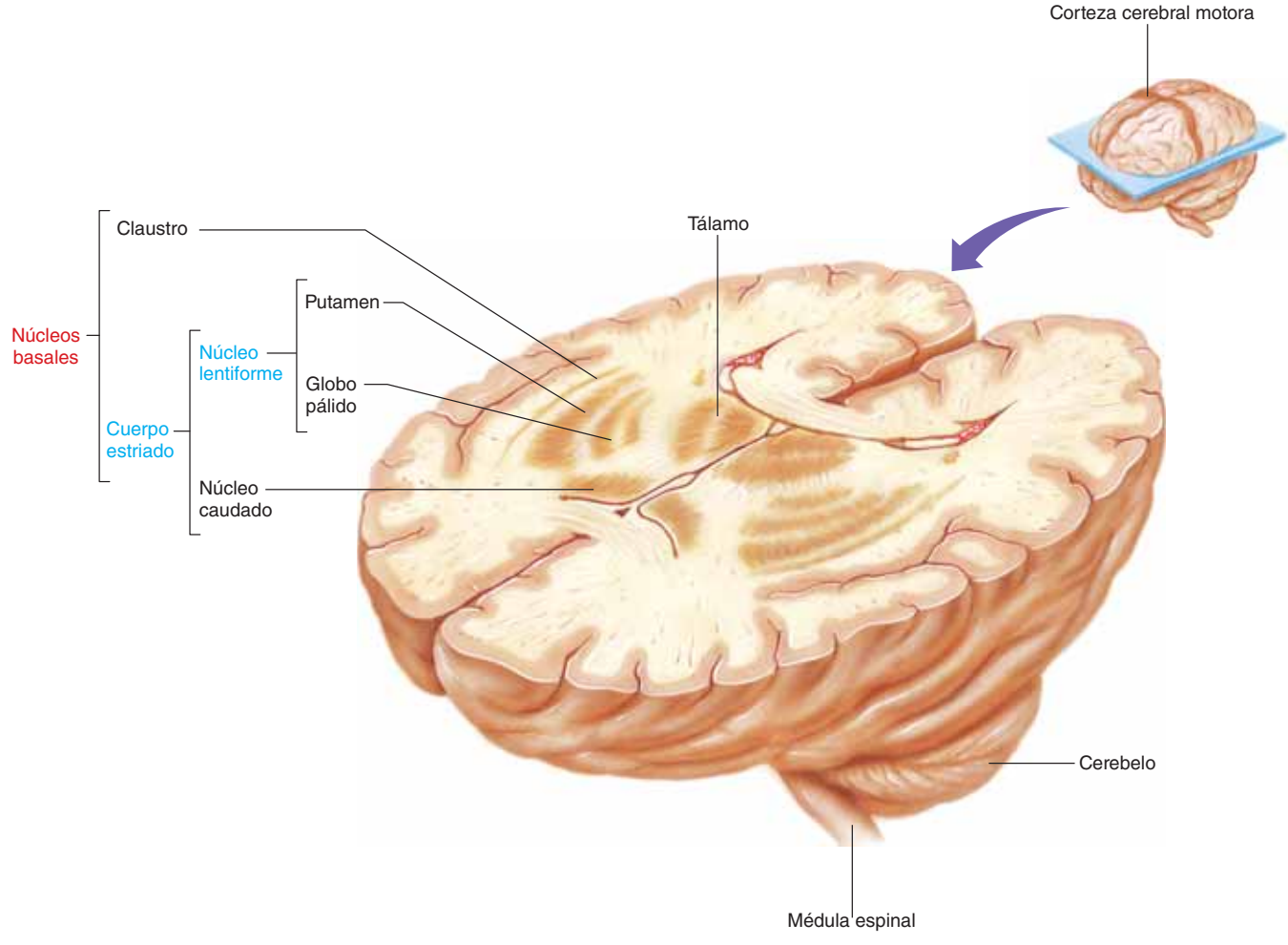


Figura 8-11 **Núcleos basales.** Son estructuras del cerebro que contienen neuronas involucradas en el control de los músculos esqueléticos (neuronas motoras superiores). El tálamo es un centro de retransmisión entre la corteza cerebral motora y otras áreas del encéfalo. AP|R

(figura 8-11). Si bien estos se llaman más comúnmente **ganglios basales**, el término "núcleos basales" es más correcto desde el punto de vista anatómico (núcleos y ganglios se refieren a agrupaciones de cuerpos celulares en el CNS y PNS, respectivamente) y es el que se usa en este libro.

El más prominente de los núcleos basales es el **cuerpo estriado**, que consta de varias masas de núcleos (un *núcleo* es un conjunto de cuerpos celulares en el CNS). La masa superior, llamada *núcleo caudado*, está separada de dos masas inferiores, denominadas en conjunto *núcleos lentiformes.* Estos últimos constan de una porción lateral, el *putamen,* y una medial, el *globo pálido.* Los núcleos basales (ganglios basales) funcionan en el control de los movimientos voluntarios.

Las áreas de la corteza cerebral que controlan el movimiento (incluso la corteza motora precentral, figura 8-6) envían axones a los núcleos basales, principalmente el putamen. Tales axones corticales liberan el neurotransmisor excitador glutamato, que estimula neuronas en el putamen. Esas neuronas, a su vez, envían axones desde el putamen hacia otros núcleos basales; estos axones son inhibidores por medio de su liberación del neurotransmisor GABA. El globo pálido y la sustancia negra (una parte del mesencéfalo que se comentará en breve) envían axones inhibidores que liberan GABA hacia el tálamo. El tálamo, a su vez, envía axones excitadores hacia las áreas motoras de la corteza cerebral, lo que completa un *circuito motor* (figura 8-12). El circuito motor permite que ocurran movimientos voluntarios mientras que inhibe movimientos involuntarios.

El *núcleo subtalámico* del diencéfalo y la *sustancia negra* del mesencéfalo a menudo se incluyen entre los ganglios basales. La sustancia negra es en particular notoria porque la degeneración de neuronas dopaminérgicas (que liberan dopamina) que se proyectan desde la sustancia negra hacia el cuerpo estriado —el *tracto nigroestriatal*— causa enfermedad de Parkinson.

APLICACIÓN CLÍNICA

La degeneración del núcleo caudado (como en la *enfermedad de Huntington*) produce **corea**, trastorno hipercinético que se caracteriza por movimientos rápidos, incontrolados, espasmódicos. La degeneración de las neuronas dopaminérgicas que van hacia el núcleo caudado desde la sustancia negra, un pequeño núcleo en el mesencéfalo, produce la mayor parte de los síntomas de la enfermedad de Parkinson. No se entienden por completo las causas de la **enfermedad de Parkinson**. Se cree que un agente ambiental, como la exposición a largo plazo a un plaguicida, quizá combinada con una susceptibilidad genética (aunque la enfermedad de Parkinson rara vez afecta a varios miembros de una familia), desencadena procesos que dan lugar a neurodegeneración. Estos procesos inducen defectos en las mitocondrias, que llevan a la liberación de radicales libres, producción de proteínas llamadas *α-sinucleína*, que se pegan una a otra para formar fibrillas delgadas de *cuerpos de Lewy* en las neuronas afectadas, y otros. La enfermedad de Parkinson se relaciona con rigidez, temblor en reposo y dificultad para iniciar movimientos voluntarios. Se trata con L-dopa (el precursor de la dopamina) o con agonistas de dopamina (capítulo 7). Lamentablemente, hay complicaciones que pueden limitar el tratamiento con L-dopa, entre ellas *discinesia* —movimientos involuntarios que pueden ocurrir cuando se administran fármacos dopaminérgicos—. Algunos pacientes con enfermedad de Parkinson se benefician a partir de la *estimulación cerebral profunda*, en la cual se implanta un electrodo en el núcleo subtalámico o globo pálido. Otros pueden beneficiarse a partir de fármacos que se encuentran en diferentes etapas de práctica de pruebas. Entre ellos se cuenta la *coenzima Q10* (un componente de la cadena de transporte de electrones en las mitocondrias, que promueve mitocondrias más sanas); un inhibidor de la monoaminooxidasa, que disminuye la desintegración de dopamina y el estrés oxidativo causado por los metabolitos de la dopamina, y un fármaco que aumenta la sensibilidad de receptores de dopamina.

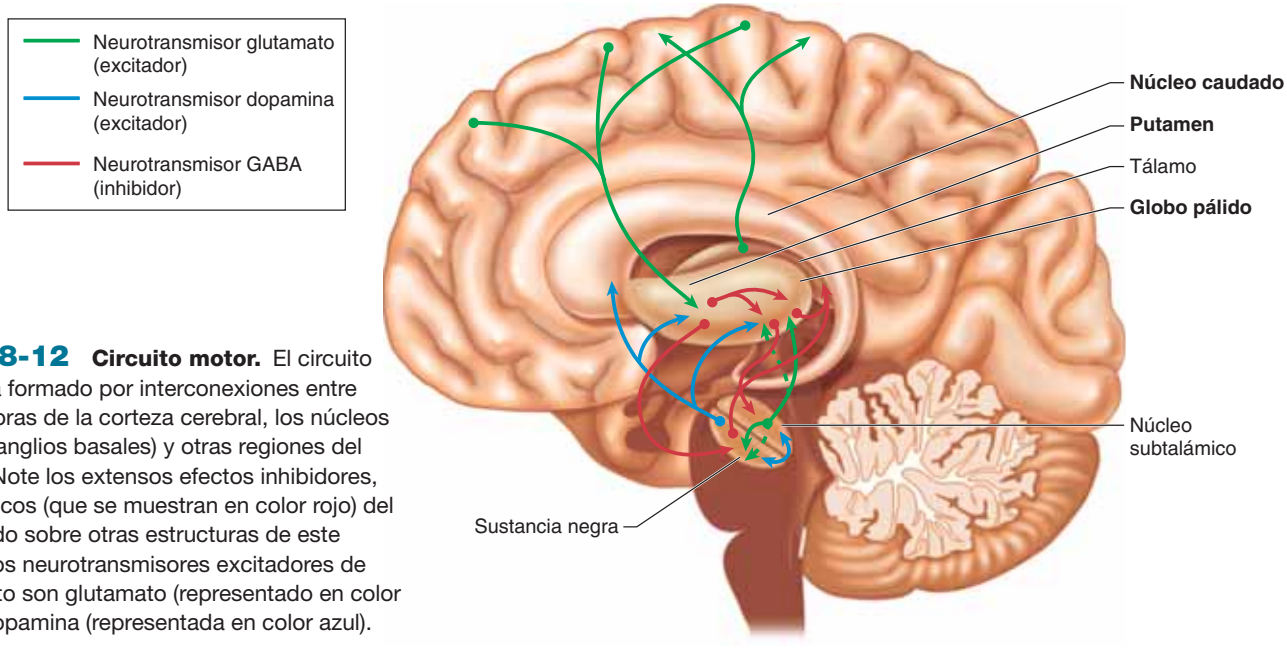


Figura 8-12 **Circuito motor.** El circuito motor está formado por interconexiones entre áreas motoras de la corteza cerebral, los núcleos basales (ganglios basales) y otras regiones del encéfalo. Note los extensos efectos inhibidores, GABA-érgicos (que se muestran en color rojo) del globo pálido sobre otras estructuras de este circuito. Los neurotransmisores excitadores de este circuito son glutamato (representado en color verde) y dopamina (representada en color azul).

Lateralización cerebral

Por medio de fibras motoras que se originan en la circunvolución precentral, cada corteza cerebral controla los movimientos del lado contralateral (opuesto) del cuerpo. Al mismo tiempo, la sensación somatoestésica proveniente de cada lado del cuerpo se proyecta hacia la circunvolución poscentral contralateral como resultado de *decusación* (entrecruzamiento) de fibras. De manera similar, las imágenes que caen en la mitad izquierda de cada retina se proyectan hacia el lóbulo occipital derecho y las imágenes en la mitad derecha de cada retina se proyectan hacia el lóbulo occipital izquierdo. Sin embargo, cada hemisferio cerebral recibe información proveniente de ambos lados del cuerpo porque los dos hemisferios se comunican entre sí por medio del **cuerpo calloso**, un tracto grande compuesto de alrededor de 200 millones de fibras.

En un intento de aliviar sus síntomas, el cuerpo calloso ha sido removido quirúrgicamente en algunas personas que padecen epilepsia grave. Estos *procedimientos que dividen el encéfalo* aíslan cada hemisferio uno de otro pero, de manera muy sorprendente, para un observador casual los pacientes con encéfalo dividido no muestran evidencia de minusvalidez como resultado de la operación. Empero, experimentos diseñados de manera especial en los cuales se presentan por separado imágenes sensoriales a cada hemisferio, y se pide al paciente que desempeñe tareas (habla o escritura o dibujo con la mano contralateral), han revelado que cada hemisferio es bueno en ciertas categorías de tareas y no tan eficiente en otras (figura 8-13).

En un experimento típico, la imagen de un objeto puede presentarse al hemisferio derecho o al izquierdo (al presentarla sólo al campo visual izquierdo o al derecho; figura 10-32), y se puede solicitar a la persona que diga el nombre del objeto. Los datos indican que, en la mayoría de las personas, el hemisferio izquierdo puede efectuar de manera exitosa la tarea, no así el derecho. Experimentos similares han mostrado que el hemisferio izquierdo por lo general es aquel en el cual residen casi todas las habilidades de lenguaje y analíticas.

Estos datos han llevado al concepto de *dominancia cerebral,* que es análoga al concepto de la mano dominante —las personas por lo general tienen mayor competencia motora con una mano que con la otra—. Dado que la mayoría de las personas es diestra y la mano derecha también está controlada por el hemisferio izquierdo, este último naturalmente se consideró que es el hemisferio dominante en la mayoría de las personas. Con todo, experimentos adicionales han mostrado que el hemisferio derecho está especializado en líneas diferentes, menos obvias: en lugar de que un hemisferio sea dominante y el otro subordinado, los dos hemisferios parecen tener funciones complementarias. Así, ahora se prefiere el término **lateralización cerebral**, o especialización de función en un hemisferio o el otro, en lugar del término **dominancia cerebral**, aunque ambos están en uso actual.

Se ha mostrado en experimentos que el hemisferio derecho tiene habilidad verbal limitada; es más notable la observación de que dicho hemisferio es más adepto a las *tareas visuoespaciales.* Por ejemplo, el hemisferio derecho puede reconocer rostros mejor que el izquierdo, pero no puede describir el aspecto del rostro tan bien como el izquierdo. En pacientes con encéfalo dividido se ha encontrado que el hemisferio derecho, al actuar por medio de su control de la mano izquierda, es mejor que el izquierdo (que controla la mano derecha) para ordenar bloques o dibujar cubos. Los pacientes con daño del hemisferio derecho, como podría predecirse a partir de los resultados de la investigación del encéfalo dividido, tienen dificultades para encontrar su camino en una casa y para leer mapas.

Quizá como resultado del papel del hemisferio derecho en la comprensión de patrones y relaciones entre parte y conjunto, la capacidad para componer música, pero no para entenderla de manera crítica, parece depender del hemisferio derecho. Despierta interés que el daño del hemisferio derecho puede causar graves problemas de lenguaje, mientras que no afecta la capacidad para cantar.

La lateralización de funciones que acaba de describirse —el hemisferio izquierdo especializado para la habilidad de lenguaje y analítica, y el hemisferio derecho especializado para la habilidad visuoespacial— es verdadera para 97% de las personas. Es verdadera para todas las personas diestras (que constituyen 90% de las personas) y para 70% de los zurdos. Los zurdos

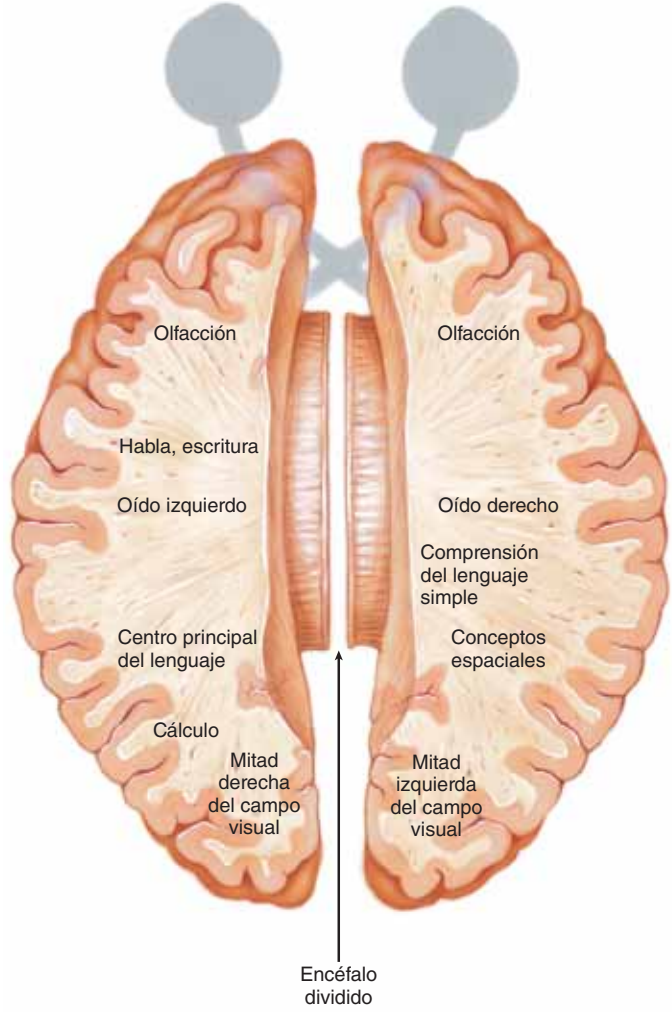


Figura 8-13 **Diferentes funciones de los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo.** Estas diferencias fueron reveladas por experimentos con personas cuyo cuerpo calloso —el tracto que conecta los dos hemisferios— se dividió quirúrgicamente. APR

restantes se dividen casi por igual en los que tienen habilidad de lenguaje-analítica en el hemisferio derecho, y aquellos en quienes esta habilidad está presente en ambos hemisferios.

Es interesante especular que la habilidad creativa de una persona tal vez se relacione con la interacción de información entre los hemisferios derecho e izquierdo. Los resultados de un estudio —que el número de zurdos entre estudiantes de arte universitarios es desproporcionadamente más alto que el número de zurdos en la población general— sugiere que esta interacción puede ser mayor con personas zurdas. La observación de que Leonardo da Vinci y Miguel Ángel eran zurdos es interesante a este respecto, pero obviamente no constituye una prueba científica de esta sugerencia. Investigación adicional respecto a la lateralización de la función de los hemisferios cerebrales puede revelar mucho más acerca de la función encefálica y el proceso creativo.

PISTAS de investigación clínica

Frank tenía parálisis del lado derecho del cuerpo. Una MRI reveló que Frank tenía una apoplejía causada por bloqueo de la arteria cerebral media, que proporciona sangre a gran parte del encéfalo.

- ¿Qué es una MRI y cuáles regiones del encéfalo están involucradas en el control motor?
- ¿Cuál hemisferio cerebral quedó dañado por la apoplejía de Frank?

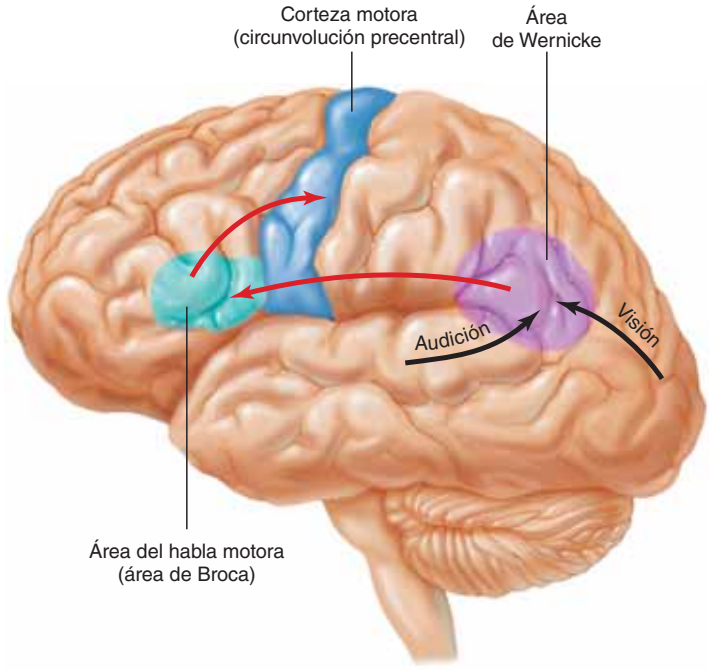


Figura 8-14 Áreas del encéfalo involucradas en el control del habla. El daño de estas áreas produce déficit del habla, conocidos como afasias. El área de Wernicke, que se requiere para la comprensión del lenguaje, recibe información proveniente de muchas áreas del encéfalo, entre ellas la corteza auditiva (para escuchar palabras), la corteza visual (para leer palabras), y otras áreas del encéfalo. Para que una persona sea capaz de hablar de manera inteligible, el área de Wernicke debe enviar mensajes hacia el área de Broca, que controla los aspectos motores del habla por medio de sus aferencias hacia la corteza motora.

Lenguaje

El conocimiento de las regiones del encéfalo involucradas en el lenguaje se ha obtenido principalmente mediante el estudio de las *afasias* —trastornos del habla y el lenguaje causados por daño del encéfalo como consecuencia de lesión encefálica o apoplejía—. En la mayoría de las personas, las áreas del lenguaje del encéfalo están ubicadas principalmente en el hemisferio izquierdo de la corteza cerebral, como se describió. Incluso en el siglo XIX, dos áreas de la corteza, el área de Broca y el área de Wernicke (figura 8-14), se reconocieron como áreas de importancia particular en la producción de afasias.

La *afasia de Broca* es el resultado del daño del **área de Broca**, que se encuentra en la circunvolución frontal inferior izquierda y áreas circundantes. Los síntomas comunes son debilidad en el brazo derecho y en el lado derecho de la cara. Las personas con afasia de Broca se muestran renuentes a hablar, y cuando tratan de hacerlo su lenguaje es lento y mal articulado. Aun así, la comprensión del habla no está alterada. Las personas con esta afasia pueden entender una oración pero tienen dificultad para repetirla. Cabe hacer notar que esto no se debe simplemente a un problema del control motor, porque el control neural sobre la musculatura de la lengua, los labios, la laringe, etc., no está afectado.

La *afasia de Wernicke* se origina por daño del **área de Wernicke**, ubicada (en la mayoría de las personas) en la circunvolución temporal superior del hemisferio izquierdo. Esto da por resultado lenguaje rápido y fluido pero carente de significado. Las personas con afasia de Wernicke producen habla que se ha descrito como "ensalada de palabras". Las palabras que se usan pueden ser palabras reales mezcladas de manera caótica, o palabras inventadas. La comprensión del lenguaje está destruida; las personas con afasia de Wernicke no pueden entender lenguaje hablado o escrito.

Parece ser que el concepto de palabras se origina en el área de Wernicke. Así, para entender las palabras que se leen, la información de la corteza visual (en el lóbulo occipital) debe proyectarse hacia el área de Wernicke. De modo similar, para entender palabras habladas, la corteza auditiva (en el lóbulo temporal) debe enviar información al área de Wernicke.

Para hablar de manera inteligible, el concepto de palabras que se origina en el área de Wernicke debe comunicarse al área de Broca; esto se logra mediante un tracto de fibras llamado **fascículo arqueado**. El área de Broca, a su vez, envía fibras hacia la corteza motora (circunvolución precentral), que controla de manera directa la musculatura del habla. El daño del fascículo arqueado produce *afasia de conducción,* que es habla fluida pero sin sentido como en la afasia de Wernicke, aun cuando las áreas tanto de Broca como de Wernicke están intactas.

Se cree que la **circunvolución angular**, ubicada en la unión de los lóbulos parietal, temporal y occipital, es un centro para la integración de información auditiva, visual y somatoes-

tésica. El daño de la circunvolución angular produce afasias, lo que sugiere que esta área se proyecta hacia el área de Wernicke. Algunos pacientes con daño de la circunvolución angular izquierda pueden hablar y entender el lenguaje hablado, pero no leer o escribir. Otros pacientes pueden escribir una oración, mas no pueden leerla, probablemente debido a daño de las proyecciones desde el lóbulo occipital (involucrado en la visión) hacia la circunvolución angular.

APLICACIÓN CLÍNICA

La recuperación de la capacidad de lenguaje, mediante transferencia hacia el hemisferio derecho después de daño del hemisferio izquierdo, es muy buena en niños, pero disminuye después de la adolescencia. Se informa que la recuperación es más rápida en los zurdos, posiblemente porque en ellos la habilidad del lenguaje está dividida de manera más uniforme entre los dos hemisferios. Por lo general hay algo de recuperación después de daño del área de Broca, pero el daño del área de Wernicke produce afasias más graves y permanentes.

PISTAS de investigación clínica

Frank hablaba con lentitud y con gran dificultad, pero era coherente.

- ¿El daño de cuál región del encéfalo es probablemente la causa de la afasia que presenta Frank?
- Si el habla de Frank era fluida pero carecía de sentido, ¿qué región del encéfalo probablemente se habría dañado?

Sistema límbico y emoción

Las partes del encéfalo que parecen tener importancia trascendental en la fase neural de estados emocionales son el hipotálamo (en el diencéfalo) y el **sistema límbico**; este último consta de un grupo de núcleos del prosencéfalo y tractos de fibras que forman un anillo alrededor del tronco encefálico (*limbus*, "anillo"). Entre los componentes del sistema límbico están la circunvolución cingulada (parte de la corteza cerebral), el *núcleo amigdaloide* (o *amígdala*), el *hipocampo* y los *núcleos septales* (figuras 8-15 y 8-18). La circunvolución cingulada es un área gruesa de corteza que rodea el cuerpo calloso y está involucrada en las emociones (en particular emociones negativas asociadas con dolor y temor) y la motivación. Los estudios también demuestran que la *ínsula anterior* se activa junto con la corteza cingulada anterior durante experiencias emocionales.

El sistema límbico alguna vez se llamó el *rinencéfalo*, o "parte del encéfalo especializada en el olfato", porque participa en el procesamiento central de la información olfatoria. Quizá esa sea su función primaria en vertebrados inferiores cuyo sistema límbico puede constituir todo el prosencéfalo. De cualquier modo, ahora se sabe que el sistema límbico en humanos es un centro para impulsos emocionales básicos. El sistema límbico se derivó al principio de la evolución de los vertebrados, y este tejido es filogenéticamente más antiguo que la corteza cerebral. Así, hay pocas conexiones sinápticas entre esta última y las estructuras del sistema límbico, lo que parece ayudar a explicar por qué el ser humano tiene tan poco control consciente sobre sus emociones.

Hay un circuito cerrado de flujo de información entre el sistema límbico y el tálamo y el hipotálamo (figura 8-15) llamado *circuito de Papez*. (El tálamo y el hipotálamo forman parte del diencéfalo, que se describe en una sección más adelante.) En el circuito de Papez, un tracto de fibras, el *fórnix*, conecta el hipocampo a los cuerpos mamilares del hipotálamo que, a su vez, se proyecta hacia los núcleos anteriores del tálamo. Los núcleos del tálamo, por su parte, envían fibras hacia la circun-

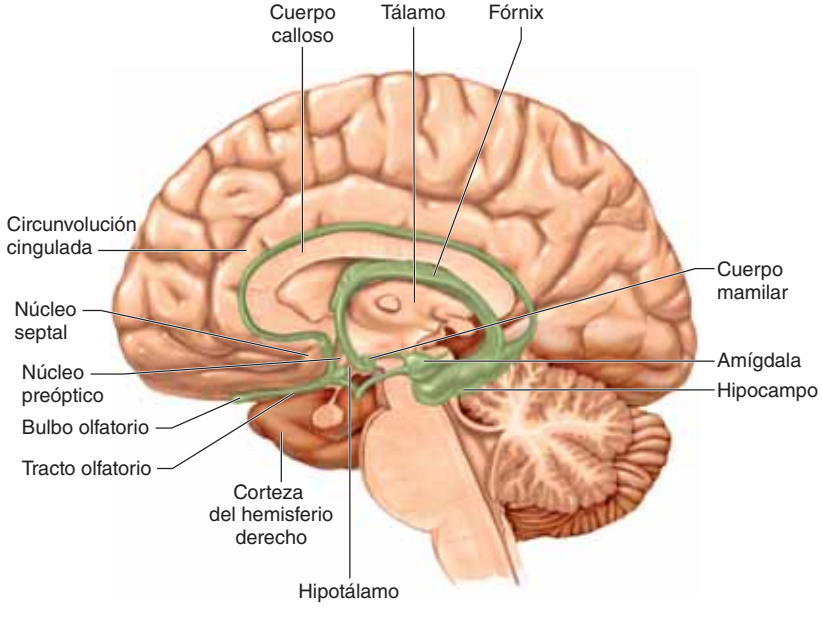


Figura 8-15 **Sistema límbico.** El lóbulo temporal izquierdo se ha eliminado en esta figura para mostrar las estructuras del sistema límbico (representadas en color verde). El sistema límbico consiste en núcleos (agregaciones de cuerpos celulares de neuronas) y tractos de axones del cerebro, particulares, que cooperan en la generación de emociones. El hipotálamo, aunque forma parte del diencéfalo más que del cerebro (telencéfalo), participa con el sistema límbico en las emociones. APR

volución cingulada, que entonces completa el circuito al enviar fibras hacia el hipocampo. Por medio de estas interconexiones, el sistema límbico y el hipotálamo parecen cooperar en la base neural de los estados emocionales.

Los estudios de las funciones de estas regiones comprenden estimulación eléctrica de sitios específicos, destrucción de tejido (que produce *lesiones*) en sitios particulares, y extirpación quirúrgica, o *ablación*, de estructuras específicas. Estos estudios sugieren que el hipotálamo y el sistema límbico participan en los sentimientos y las conductas que siguen:

1. **Agresión.** La estimulación de ciertas áreas de la amígdala produce ira y agresión, y la estimulación de áreas particulares del hipotálamo puede producir efectos similares.
2. **Temor.** El temor puede producirse por estimulación eléctrica de la amígdala y el hipocampo, y la extirpación quirúrgica del sistema límbico puede dar por resultado ausencia de temor. Por ejemplo, en circunstancias normales las serpientes aterrorizan a los monos, pero si se extirpa el sistema límbico a estos últimos, manejarán serpientes sin temor. Los humanos con daño de las amígdalas han demostrado deterioro de la capacidad para reconocer expresiones faciales de temor y enojo. Estos estudios y otros sugieren que la amígdala se necesita para el condicionamiento de temor.
3. **Alimentación.** El hipotálamo contiene tanto un *centro de la alimentación* como un *centro de la saciedad.* La estimulación eléctrica de la primera causa consumo excesivo de alimentos y la estimulación de la segunda suspenderá la conducta de alimentación en animales de experimentación.
4. **Sexo.** El hipotálamo y el sistema límbico están involucrados en la regulación del impulso sexual y de la conducta sexual, como se muestra por estudios con estimulación y con ablación en animales de experimentación. No obstante, la corteza cerebral también tiene importancia crucial para el impulso sexual en animales inferiores y la función del cerebro es aún más importante para el impulso sexual en humanos.
5. **Conducta dirigida hacia objetivo (sistema de recompensa y castigo).** Electrodos colocados en sitios particulares entre la corteza frontal y el hipotálamo pueden suministrar descargas eléctricas que funcionan como una recompensa. En ratas, esta recompensa es más potente que los alimentos o el sexo para motivar la conducta. Se han efectuado estudios similares en humanos, quienes reportan sensaciones de relajación y alivio de la tensión, pero no de éxtasis. Electrodos colocados en posiciones un poco diferentes al parecer estimulan un sistema de castigo en animales de experimentación, quienes abandonan su conducta cuando se estimulan en estas regiones.

Memoria

Regiones del encéfalo en la memoria

Estudios clínicos de *amnesia* (pérdida de la memoria) sugieren que varias regiones del encéfalo están involucradas en el almacenamiento y la recuperación de la memoria. Se ha encontrado que la amnesia se produce por daño del lóbulo temporal de la corteza cerebral, el hipocampo, la cabeza del núcleo caudado (en la enfermedad de Huntington) o la parte dorsomedial del tálamo (en alcohólicos que sufren síndrome de Korsakoff con deficiencia de tiamina). Varios investigadores ahora creen que hay diversos sistemas de almacenamiento de información en el encéfalo. Un sistema se relaciona con el aprendizaje simple de estímulo-respuesta que incluso los invertebrados pueden efectuar hasta cierto grado. Las personas con amnesia retienen esto, junto con el aprendizaje de habilidades y diferentes clases de acondicionamiento y hábitos.

Hay diferentes categorías de memoria, según se revela por pacientes con tipos particulares de daño encefálico y por muchas investigaciones científicas. Los científicos distinguen entre **memoria a corto plazo** y **memoria a largo plazo**. La memoria a largo plazo, no así la memoria a corto plazo, depende de la síntesis de RNA y proteína nuevos, de modo que los fármacos que alteran la transcripción o la traducción genética interfieren con la memoria a largo plazo (pero no con la memoria a corto plazo). Las personas con traumatismo encefálico y los pacientes que reciben terapia electroconvulsiva con descargas eléctricas, pueden perder la memoria de eventos recientes, pero retener sus recuerdos más antiguos. La conversión de una memoria a corto plazo en una memoria a largo plazo más estable se llama **consolidación de la memoria**. La consolidación de la memoria requiere la activación de genes, la producción de proteínas nuevas y la formación de nuevas sinapsis. Ahora hay evidencia (en roedores) de que la consolidación de la memoria en el hipocampo también requiere glucogenólisis y producción de lactato en astrocitos alrededor del momento del entrenamiento.

La memoria a largo plazo se clasifica como **memoria no declarativa** (o **implícita**) y **declarativa** (o **explícita**). La memoria no declarativa se refiere a la memoria de habilidades y acondicionamiento simples (como recordar cómo amarrarse las agujetas del calzado). La memoria declarativa es la memoria que puede verbalizarse; se subdivide en **memoria semántica** (hecho) y **episódica** (evento). Una memoria semántica sería recordar los nombres de los huesos; una memoria episódica sería recordar la experiencia de hacer un examen práctico sobre el sistema esquelético.

Las personas con amnesia tienen alteración de la memoria declarativa. Los científicos han descubierto que la consolidación de la memoria declarativa a corto plazo hacia memoria declarativa a largo plazo es una función del **lóbulo temporal medial**, en particular del *hipocampo* y la *amígdala* (figura 18-15). Aunque el hipocampo es importante para mantener recuerdos recientes, ya no se necesita una vez que la memoria se ha consolidado hacia una forma más estable, a largo plazo. Por ejemplo, "E.P.", un paciente amnésico con daño bilateral de los lóbulos temporales mediales, logró recordar bien el vecindario del cual se había mudado 50 años antes, pero no tenía conocimiento de su vecindario actual.

Al usar fMRI de sujetos a quienes se solicitó que recuerden palabras, los científicos detectaron más actividad del encéfalo en el lóbulo temporal medial y en el lóbulo frontal izquierdo para palabras que se recordaron en comparación con palabras que después se olvidaron. La actividad de fMRI aumentada en estas regiones del encéfalo parece indicar la codificación de los recuerdos. De hecho, las lesiones del lóbulo temporal medial izquierdo alteran la memoria verbal, mientras que las del lóbu-

lo temporal medial derecho alteran los recuerdos no verbales, como la capacidad para recordar rostros.

En el paciente "H.M." se efectuó extirpación quirúrgica de los lóbulos temporales mediales derecho e izquierdo en un esfuerzo por tratar su epilepsia. Después de la operación fue incapaz de consolidar memoria alguna a corto plazo: podía repetir un número telefónico y llevar a cabo una conversación normal, sin embargo, si se distraía en forma momentánea no podía recordar el número telefónico, y si la persona a quien estaba hablando salía de la habitación y regresaba algunos minutos más tarde, H.M. no recordaba haber visto a esa persona o haber conversado con ella antes. Si bien su memoria de eventos que ocurrieron antes de la operación estaba intacta, todos los eventos subsiguientes de su vida parecieron estar sucediendo por vez primera.

El déficit de H.M. estaba en la *memoria declarativa*. Su *memoria no declarativa* —habilidades basadas en percepción y motoras, por ejemplo, cómo conducir un automóvil— permanecían intactas. Los efectos de la extirpación bilateral de los lóbulos temporales mediales de H.M. se debieron al hecho de que el hipocampo y el núcleo amigdaloide (figura 8-15) también se extirparon en el proceso. La extirpación quirúrgica del lóbulo temporal medial izquierdo altera la consolidación de los recuerdos verbales a corto plazo hacia memoria a largo plazo, en tanto que la extirpación del lóbulo temporal medial derecho altera la consolidación de recuerdos no verbales.

Con base en la experiencia clínica adicional, parece ser que el **hipocampo** es un componente crucial del sistema de memoria. La MRI a menudo revela disminución de tamaño del hipocampo en pacientes amnésicos vivos. No obstante, el grado de deterioro de la memoria está aumentado cuando otras estructuras, así como el hipocampo, están dañadas. De este modo, el hipocampo y estructuras relacionadas del lóbulo temporal medial se necesitan para la adquisición de nueva información acerca de hechos y eventos, y para la consolidación de memoria a corto plazo hacia memoria a largo plazo, que se almacena en la corteza cerebral. El sueño, en particular el sueño de ondas lentas (no REM), pero quizá también el sueño REM, se necesita para la consolidación óptima de la memoria por el hipocampo. La excitación emocional, al actuar por medio de las estructuras del sistema límbico, puede aumentar el almacenamiento de memoria a largo plazo o inhibirlo. Por ejemplo, se ha mostrado que el estrés produce déficit del aprendizaje y la memoria dependientes del hipocampo.

La **amígdala** es particularmente importante en la memoria de respuestas de temor. Los estudios demuestran aumento de la actividad neural de la amígdala del humano durante el procesamiento visual de rostros espantosos y los pacientes con daño bilateral de la amígdala fueron incapaces de leer peligro cuando se les mostraron imágenes amenazadoras.

Se cree que la corteza cerebral almacena información factual; los recuerdos verbales se lateralizan al hemisferio izquierdo y la información visuoespacial al hemisferio derecho. El neurocirujano Wilder Penfield fue el primero en estimular con corriente eléctrica diversas regiones del encéfalo de pacientes despiertos y a menudo evocó recuerdos visuales o auditivos que fueron en extremo vívidos. La estimulación eléctrica de puntos específicos en el lóbulo temporal evocó recuerdos específicos tan detallados que los pacientes sintieron como si estuvieran volviendo a vivir la experiencia. Empero, las regiones mediales de los lóbulos temporales no pueden ser el sitio donde se almacena la memoria a largo plazo porque la destrucción de estas áreas como tratamiento para epilepsia no destruyó la memoria de eventos previos a la operación. Por otro lado, los **lóbulos temporales inferiores** parecen ser sitios para el almacenamiento de recuerdos visuales a largo plazo.

A últimas fechas se ha mostrado que el *lóbulo frontal inferior izquierdo* participa en la realización de cálculos matemáticos exactos. Los científicos han especulado que esta región del encéfalo puede estar involucrada porque almacena hechos codificados verbalmente acerca de números. Al usar fMRI, los investigadores a últimas fechas han demostrado que la resolución de problemas complejos comprende la porción más anterior de los lóbulos frontales, área llamada **corteza prefrontal**. Algunas de las otras funciones atribuidas a esta última comprenden la memoria a corto plazo (como para un número telefónico que debe tenerse en mente para marcar, pero que después se olvida con rapidez), la planeación (recordar llevar a cabo acciones secuenciales) y la inhibición de acciones inapropiadas (como contestar una llamada a un teléfono ajeno). Hay evidencia de que la corteza prefrontal envía señales a los lóbulos temporales inferiores, donde se almacenan recuerdos visuales a largo plazo. Las lesiones de la corteza prefrontal interfieren con la memoria de una manera menos notoria que las lesiones del lóbulo temporal medial.

La cantidad de memoria destruida por ablación (extirpación) de tejido del encéfalo parece depender más de la cantidad de tejido que se extirpa que del sitio de la intervención quirúrgica. Con base en estas observaciones, en el pasado se creía que la memoria estaba localizada de manera difusa en el encéfalo; la estimulación del lugar correcto de la corteza después recuperó el recuerdo. Con todo, de acuerdo con el pensamiento actual, aspectos particulares de la memoria —visual, auditiva, olfatoria, espacial, etc.— se almacenan en áreas particulares y la cooperación de todas estas áreas se requiere para recuperar el recuerdo completo.

Como un ejemplo de la localización difusa de los recuerdos, la **memoria de trabajo** —la capacidad para mantener información en la mente de manera consciente durante un tiempo breve— se almacena de manera diferente dependiendo de si comprende mantener varios números en la mente hasta que los escribe, o si comprende información espacial, como volverse atrás para tomar un artículo que ha omitido mientras estaba mirando en una nueva tienda. Aun así, ambos tipos de memoria de trabajo requieren la corteza prefrontal. También hay ciertas generalidades que pueden hacerse acerca de la memoria declarativa a largo plazo y la localización en el encéfalo. Por ejemplo, la capacidad para recordar nombres y categorías (memoria semántica) está ubicada en los lóbulos temporales inferiores; parecen requerirse diferentes lugares para almacenar recuerdos episódicos. De este modo, en la enfermedad de Alzheimer, la memoria episódica y semántica declinan de manera independiente una de otra.

Queda mucho por aprender acerca de los sitios del encéfalo relacionados con diferentes sistemas de memoria (cuadro 8-3). Investigaciones científicas continuas, incluso estudios de fMRI, observaciones de pacientes y otros, proporcionarán nueva e importante información acerca del vínculo entre diferentes regiones anatómicas del encéfalo y sus funciones en el almacenamiento, la consolidación y la recuperación de memoria.

Cuadro 8-3 | Categorías de recuerdos y las principales regiones del encéfalo involucradas

Categoría de recuerdo	Principales regiones del encéfalo involucradas	Duración del almacenamiento de la memoria	Ejemplos
Memoria episódica (explícita, declarativa)	Lóbulos temporales mediales, tálamo, fórnix, corteza prefrontal	Minutos a años	Recordar lo que desayunó y adónde fue de vacaciones el último verano
Memoria semántica (explícita, declarativa)	Lóbulos temporales inferiores	Minutos a años	Conocer hechos como qué ciudad es la capital, el nombre de soltera de su madre, y los diferentes usos de un martillo y una sierra
Memoria de procedimientos (explícita o implícita; no declarativa)	Ganglios basales, cerebelo, áreas motoras complementarias	Minutos a años	Saber cómo cambiar neumáticos en un automóvil y cómo amarrarse las agujetas del calzado
Memoria de trabajo	Palabras y números: corteza prefrontal, área de Broca, área de Wernicke Espacial: corteza prefrontal, áreas de asociación visuales	Segundos a minutos	Palabras y números: mantener en la mente un nuevo número de teléfono hasta que lo marca Espacial: seguir mentalmente una ruta

Fuente: Modificado de: Budson, Andrew E. y Bruce H. Price."Memory dysfunction." *New England Journal of Medicine 352* (2005): 692-698.

Enfermedad de Alzheimer

La **enfermedad de Alzheimer** es la forma más común de demencia; su incidencia aumenta con la edad a más de 1 en 3 después de los 85 años de edad. Las personas que lo padecen tienen: 1) pérdida de neuronas colinérgicas y de otros tipos en el hipocampo y la corteza cerebral; 2) una acumulación de depósitos de proteína extracelulares llamados *placas seniles*, y 3) una acumulación de proteínas intracelulares que forman *marañas neurofibrilares.*

En la enfermedad de Alzheimer, una *proteína precursora amiloide* (que se abrevia *APP*) puede ser desintegrada por la β-*secretasa* y después por la γ-*secretasa* hacia péptidos llamados **amiloide β (Aβ)**. Los péptidos Aβ pueden asociarse hacia dímeros y oligómeros, y después crecer hacia fibras en forma de láminas con plegamiento β (figura 2-28*c*) que componen las placas seniles amiloides. La evidencia sugiere que son los dímeros y oligómeros solubles de la forma de Aβ de 42 aminoácidos de largo, más que las placas, lo que causa el padecimiento. Una proporción pequeña (menos de 1%) de las personas con enfermedad de Alzheimer de inicio temprano tiene mutaciones en el gen que codifica para APP o en genes *presenilina* que codifican para la porción catalítica de la enzima γ-secretasa. La mayoría de las personas con este padecimiento tiene la forma "esporádica", causada por interacciones que no se entienden por completo entre influencias ambientales y genéticas.

Aunque los oligómeros Aβ son tóxicos por sí mismos, su capacidad completa para causar enfermedad de Alzheimer quizá dependa de otra proteína, llamada **tau**. Las proteínas tau normales se unen a microtúbulos en axones y los estabilizan. En la enfermedad de Alzheimer quedan excesivamente fosforiladas y redistribuidas hacia el cuerpo celular de la neurona y las dendritas; ahí se agregan entre sí y se hacen insolubles, lo cual forma las marañas neurofibrilares. Estos cambios parecen ser impulsados por Aβ. Evidentemente no son las marañas neurofibrilares, sino más bien las formas intermedias más solubles de tau las que tal vez produzcan los efectos tóxicos. Los cambios tóxicos en la enfermedad de Alzheimer comprenden la pérdida de sinapsis y espinas dendríticas, capacidad reducida para producir potenciación a largo plazo (LTP), excitotoxicidad (sección 7.7) que causa apoptosis de neurona, así como liberación mitocondrial de especies reactivas de oxígeno que producen estrés oxidativo y apoptosis.

Por razones que no se entienden por completo, las personas con un alelo (forma) particular del gen que codifica para la *apolipoproteína E* (una proteína transportadora de colesterol activa en el cerebro) tienen más probabilidades de presentar enfermedad de Alzheimer. Una copia única de este alelo —conocido como *AP0ε4*— incrementa el riesgo por un factor de 4 y dos copias de este alelo aumentan el riesgo por un factor de 19. Más de 60% de las personas con enfermedad de Alzheimer tiene al menos una copia del alelo AP0ε4.

Los fármacos disponibles actualmente para tratar este mal son: 1) inhibidores de la acetilcolinesterasa (de modo que la ACh liberada por las neuronas colinérgicas sobrevivientes pueda ser más eficaz); 2) un antagonista del glutamato (a fin de reducir su capacidad para promover excitotoxicidad), y 3) fármacos para tratar depresión. Varios otros medicamentos que explotan el entendimiento creciente de la enfermedad de Alzheimer se encuentran en estudios clínicos. Entretanto, se recomienda a las personas que tengan actividad tanto mental como física (para construir una "reserva cognitiva" y para promover la salud neuronal), que consuman una dieta con restricción de calorías y grasa (porque la obesidad, el colesterol plasmático alto y la diabetes tipo 2 son factores de riesgo para enfermedad de Alzheimer) y que consuman una dieta rica en frutas y verduras para proporcionar antioxidantes.

Cambios sinápticos en la memoria

La memoria a corto plazo puede comprender el establecimiento de **circuitos recurrentes** (o **reverberantes**) de actividad

neuronal. Es aquí donde las neuronas hacen sinapsis entre sí para formar una vía circular, de modo que la última neurona en activarse a continuación estimula la primera neurona. Así, un circuito neuronal de actividad recurrente, o reverberante, puede mantenerse durante un periodo. Estos circuitos reverberantes se han usado para explicar la base neuronal de la memoria de trabajo, la capacidad para mantener un recuerdo (por ejemplo, de una lista para el supermercado) en mente durante un periodo relativamente breve.

La terapia con descargas electroconvulsivas no altera la memoria a largo plazo (a diferencia de la memoria a corto plazo), lo que sugiere que la consolidación de la memoria depende de cambios relativamente permanentes en neuronas y sinapsis. Esto es apoyado por evidencia de que se requiere síntesis de proteína para la consolidación del "rastro de memoria". La naturaleza de los cambios sinápticos involucrados en el almacenamiento de memoria se ha estudiado en el hipocampo usando los procesos de potenciación a largo plazo (LTP, del inglés *long-term potentiation*) y depresión a largo plazo (LTD, del inglés *long-term depression*) (sección 7.7). El receptor NMDA para glutamato es fundamental para estos procesos y para la formación de recuerdos que dependen del hipocampo.

En la *LTP* las sinapsis que son estimuladas a frecuencia alta muestran excitabilidad aumentada subsiguiente. La LTP se ha estudiado extensamente en el hipocampo, donde casi todos los axones usan glutamato como un neurotransmisor. Ahí, la LTP es inducida por la activación de los receptores NMDA para glutamato (sección 7.6). Al potencial de membrana en reposo, el poro de NMDA es bloqueado por un ion Mg^{2+} que no permite la entrada de Ca^{2+}, incluso en presencia de glutamato. Para que el glutamato active sus receptores NMDA, la membrana también debe quedar parcialmente despolarizada, lo cual hace que el Mg^{2+} abandone el poro. Esta despolarización podría ser producida por unión de glutamato a sus receptores AMPA (figura 8-16), pero un reporte reciente sugiere que la D-serina liberada a partir de astrocitos también podría desempeñar esta función y ser necesaria para la LTP. En estas circunstancias, la unión de glutamato a su receptor NMDA hace que el canal de NMDA sea abierto de modo que el Ca^{2+} pueda difundirse hacia la célula.

El Ca^{2+} que entra por medio de los receptores NMDA se une a **calmodulina**, una proteína reguladora importante para la función de segundo mensajero del Ca^{2+}. Este complejo de Ca^{2+}-calmodulina a continuación activa una enzima previamente inactiva llamada *CaMKII (proteína cinasa dependiente de calmodulina II)*. La CaMKII hace que receptores AMPA para glutamato adicionales se muevan hacia la membrana plasmática de la neurona postsináptica. Esto fortalece la transmisión en esta sinapsis; a continuación, una cantidad dada de glutamato liberado a partir de la terminal de axón presináptica produce una mayor despolarización postsináptica (EPSP).

El aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} también causa cambios a plazo más largo en la neurona postsináptica. Estos cambios más persistentes necesarios para la plasticidad sináptica y la formación de recuerdos a largo plazo requiere de entrada de Ca^{2+} al núcleo y, unido a calmodulina, activa una proteína cinasa diferente. Esta enzima, a su vez, activa un factor de transcripción conocido como **CREB** (que significa "proteína de unión al elemento de respuesta a AMP cíclico", del inglés *"cyclic AMP response element binding protein"*). El CREB y otros factores de transcripción activan genes que producen mRNA y proteínas nuevos. Esto puede involucrar cambios epigenéticos (acetilación de histona y metilación de DNA; sección 3.5) en la estructura de la cromatina, que se ha mostrado que ocurre más tarde en la LTP. Los científicos estiman que las neuronas tienen alrededor de 200 genes regulados por Ca^{2+} nuclear.

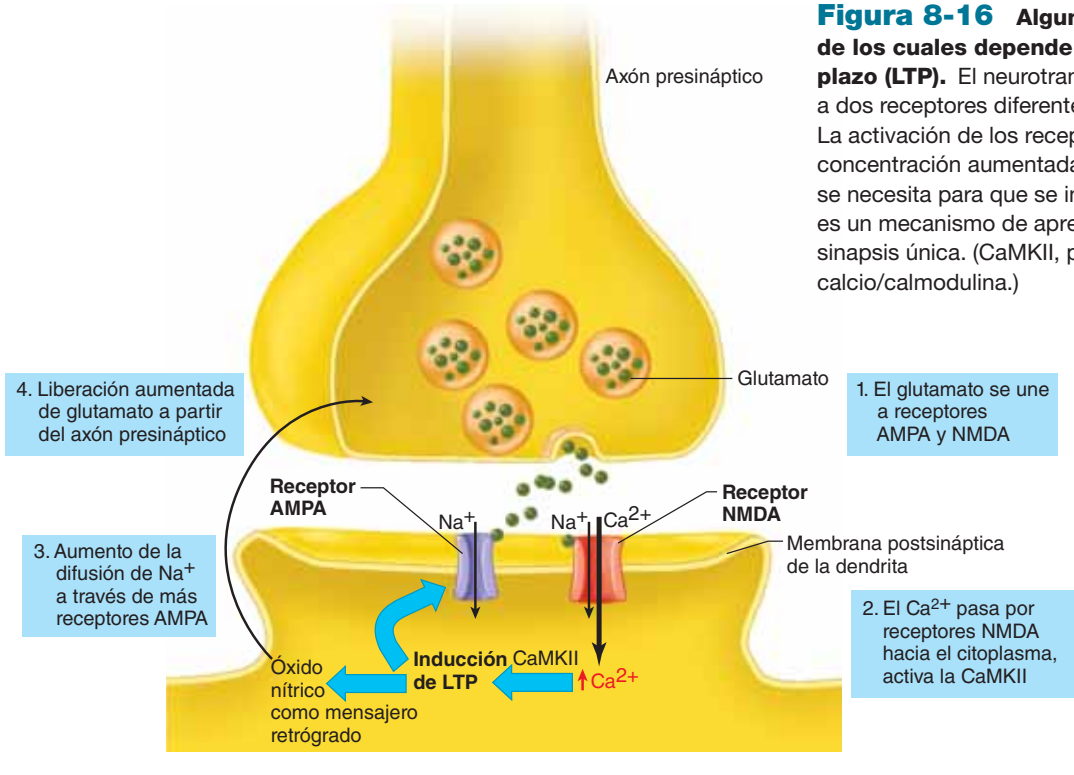
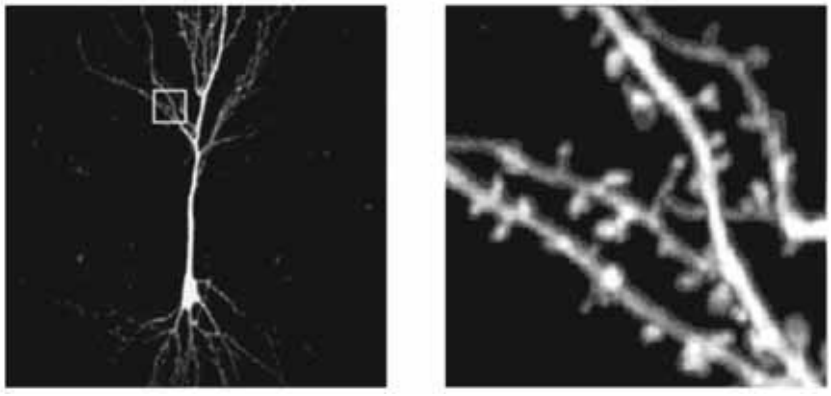


Figura 8-16 Algunos mecanismos propuestos de los cuales depende la potenciación a largo plazo (LTP). El neurotransmisor glutamato puede unirse a dos receptores diferentes, designados AMPA y NMDA. La activación de los receptores NMDA promueve una concentración aumentada de Ca^{2+} en el citoplasma, que se necesita para que se induzca LTP. Se cree que la LTP es un mecanismo de aprendizaje en el ámbito de la sinapsis única. (CaMKII, proteína cinasa II dependiente de calcio/calmodulina.)

En parte, las nuevas proteínas pueden necesitarse para la producción de extensiones parecidas a espina desde las dendritas llamadas **espinas dendríticas** (figura 8-17). Las *neuronas piramidales* (un tipo de neurona característica de la corteza cerebral, el hipocampo y la amígdala) tienen miles de espinas dendríticas, donde se produce la mayor parte de los EPSP en respuesta al glutamato. Se ha observado que las espinas dendríticas se agrandan y cambian de forma durante LTP, y esos cambios —así como la inserción de receptores AMPA adicionales hacia las espinas— tal vez promuevan una mejora prolongada de la transmisión sináptica. En contraste, durante la *LTD*, se ha observado que las espinas dendríticas disminuyen de tamaño o desaparecen. Esto se acompaña por pérdida de receptores AMPA de la membrana postsináptica, que principalmente explica la transmisión sináptica reducida en la LTD.



(*a*) (*b*)

Figura 8-17 **Espinas dendríticas.** *a*) Microfotografía de una neurona del hipocampo humano. Las dendritas están aumentadas en una neurona diferente *b*) para mostrar las espinas. Reimpresa, con autorización, del Annual Review of Physiology, Volume 64 © 2002 por Annual Reviews www.annualreviews.org. APR

En algunos casos, la LTP también cambia en el axón presináptico. Estos cambios promueven un aumento de la concentración de Ca^{2+} dentro de las terminales de axón, lo que lleva a mayor liberación del neurotransmisor mediante exocitosis de vesículas sinápticas. La liberación aumentada de neurotransmisor durante LTP puede producirse por la liberación de moléculas mensajeras *retrógradas*, las producidas por dendritas que viajan en dirección retrógrada hacia las terminales de axón presinápticas. Hay evidencia de que el óxido nítrico (NO) puede actuar como un mensajero retrógrado de esta manera, lo que promueve LTP al aumentar la cantidad de glutamato liberado a partir de la terminal de axón presináptica (figura 8-16).

La neurona postsináptica también puede recibir aferencias desde otras neuronas presinápticas, muchas de las cuales pueden liberar GABA como un neurotransmisor. Por medio de la liberación de GABA, estas neuronas inhibirían la neurona postsináptica. La liberación de GABA y, así, la inhibición de la neurona postsináptica, puede estar reducida por otro mensajero retrógrado producido por la neurona postsináptica. El mensajero retrógrado en este caso es un *endocannabinoide,* un tipo de neurotransmisor lípido (sección 7.6). La liberación de los endocannabinoides desde la neurona postsináptica es estimulada por despolarización, que se produce en una sinapsis excitadora por unión de glutamato a sus receptores en la neurona postsináptica. Los endocannabinoides entonces suprimen la liberación de GABA en una sinapsis inhibidora diferente. Este proceso, llamado *supresión de la inhibición inducida por despolarización,* quizá también contribuya al aprendizaje sináptico de LTP.

Células madre neurales en el aprendizaje y la memoria

Como se mencionó, la *neurogénesis* (la formación de nuevas neuronas a partir de células madre neurales) ocurre en dos sitios en el cerebro de mamífero después del nacimiento. La neurogénesis ocurre: 1) en la zona subventricular de los ventrículos laterales, desde los cuales las neuronas recién nacidas migran hacia el bulbo olfatorio y se convierten en interneuronas funcionales, y 2) en la zona subgranular del hipocampo. Neuronas nuevas formadas en la zona subgranular se desarrollan hacia neuronas maduras y se integran en las redes neurales del núcleo dentado del hipocampo. Esto es en particular interesante porque el hipocampo se requiere para la consolidación de ciertos tipos de memoria, como las memorias episódica y espacial.

La neurogénesis en la zona subventricular de los ventrículos laterales está implicada en la memoria y el aprendizaje olfatorios en roedores. Sin embargo, en seres humanos hay cierta evidencia de que la neurogénesis en esta ubicación quizá cese después de los 18 meses de edad. La neurogénesis en la zona subgranular del hipocampo es estimulada en ratones por ejercicio físico y por un ambiente enriquecido, cambios que en otros estudios se ha demostrado que mejoran la memoria. En contraste, el estrés crónico reduce la neurogénesis en la zona subgranular y el envejecimiento reduce la neurogénesis en las zonas tanto subgranular como subventricular.

Estudios en roedores muestran que la neurogénesis en adultos en la zona subgranular acompaña al aprendizaje de tareas particulares dependiente del hipocampo, como la capacidad de los ratones para aprender un laberinto de agua. La producción de nuevas neuronas en el núcleo dentado del hipocampo contribuye al aprendizaje espacial, la memoria y otras tareas cognitivas en roedores, pero la importancia de la neurogénesis para la función cerebral en el aprendizaje y la memoria en general, particularmente en humanos, aún es controvertida.

Emoción y memoria

Sistema límbico

Las emociones influyen sobre la memoria, en algunos casos al fortalecer, y en otros al obstaculizar, la formación de memoria. La amígdala está involucrada en la mejora de la memoria cuando esta última tiene un contenido emocional. Esto se ilustra por la observación de que los pacientes que tienen daño de ambos núcleos amigdaloides pierden el incremento habitual de la memoria por las emociones.

Aunque las emociones fuertes aumentan la codificación de memoria dentro de la amígdala, el estrés puede alterar la consolidación de la memoria por el hipocampo, y las funciones cogni-

tivas y la memoria de trabajo desempeñadas por la corteza prefrontal (que se comenta a continuación). Como resultado, el estrés puede promover el almacenamiento de recuerdos fuertes desde el punto de vista emocional, pero obstaculizar la recuperación de esos recuerdos y la memoria de trabajo. A este respecto, los investigadores han demostrado que las personas con *trastorno de estrés postraumático* a menudo tienen atrofia del hipocampo. No se entienden por completo los mecanismos por los cuales el estrés afecta el encéfalo, pero se sabe que durante el estrés hay aumento de la secreción de "hormonas de estrés" (principalmente cortisol a partir de la corteza suprarrenal; sección 11.4), y que el hipocampo y la amígdala son ricos en receptores para estas hormonas. Así, el hipocampo y la amígdala son blancos para estas hormonas, y se ha mostrado que los corticosteroides (incluso el cortisol) suprimen la neurogénesis en el hipocampo.

Corteza prefrontal

Como se mencionó, la corteza prefrontal participa en funciones cognitivas superiores, entre ellas la memoria, la planeación y el juicio. También se requiere para la motivación normal y las habilidades interpersonales y la conducta social. Para desempeñar esas tareas variadas, la corteza prefrontal tiene muchas conexiones con otras regiones del encéfalo y diferentes regiones de la corteza prefrontal están especializadas a lo largo de líneas diferentes. Como lo revelan los pacientes con daño de estas áreas, las funciones del área prefrontal lateral pueden distinguirse de las funciones del área prefrontal orbitofacial.

El *área orbitofrontal* de la corteza prefrontal (figura 8-18) parece conferir la capacidad para experimentar de manera consciente placer y recompensa. Recibe aferencias provenientes de todas las modalidades sensoriales —gusto, olfato, visión, sonido, tacto y otras— y tiene conexiones con muchas regiones del sistema límbico. Como se comentó, este último sistema incluye varias áreas del encéfalo que participan en la emoción y la motivación. Las conexiones entre la corteza orbitofrontal, la amígdala y la circunvolución cingulada (figura 8-18) tienen notable importancia para la recompensa emocional de conducta dirigida hacia objetivo.

Las personas con daño del *área prefrontal lateral* de la corteza precentral muestran falta de motivación y de deseo sexual, y tienen funciones cognitivas deficientes. En contraste, las personas con daño del área orbitofrontal de la corteza prefrontal (figura 8-18), tienen sus funciones de memoria y cognitiva en su mayor parte preservadas, pero experimentan conducta impulsiva grave, que raya en lo sociopático.

Un ejemplo famoso de daño del área orbitofrontal de la corteza prefrontal fue el primer caso que se describió en 1848. Un capataz de ferrocarril de 25 años de edad llamado Phineas P. Gage introducía polvo explosivo en un orificio en una roca con una barra de metal, cuando el polvo explosivo explotó. La barra —de 1 m (3 pies 7 pulgadas) de largo y 3 cm (1¼ pulgadas) de grosor— le atravesó el ojo izquierdo y el encéfalo, y salió por la parte superior del cráneo.

Después de algunos minutos de convulsiones, Gage se incorporó, cabalgó 1.2 km (¾ de milla) a un pueblo y subió una larga escalera para ver a un médico. Se recuperó bien, sin déficit sensoriales o motores notables. No obstante, sus asociados notaron cambios acentuados de la personalidad. Antes del accidente, Gage era un hombre responsable, capaz y prudente desde el punto de vista financiero. Después, pareció haber perdido sus inhibiciones sociales; por ejemplo, blasfemaba vulgarmente, cosa que no hacía antes de su accidente. Era impulsivo y presa de caprichos aparentemente ciegos. Finalmente fue despedido de su empleo y sus viejos amigos comentaron que él "ya no era Gage".

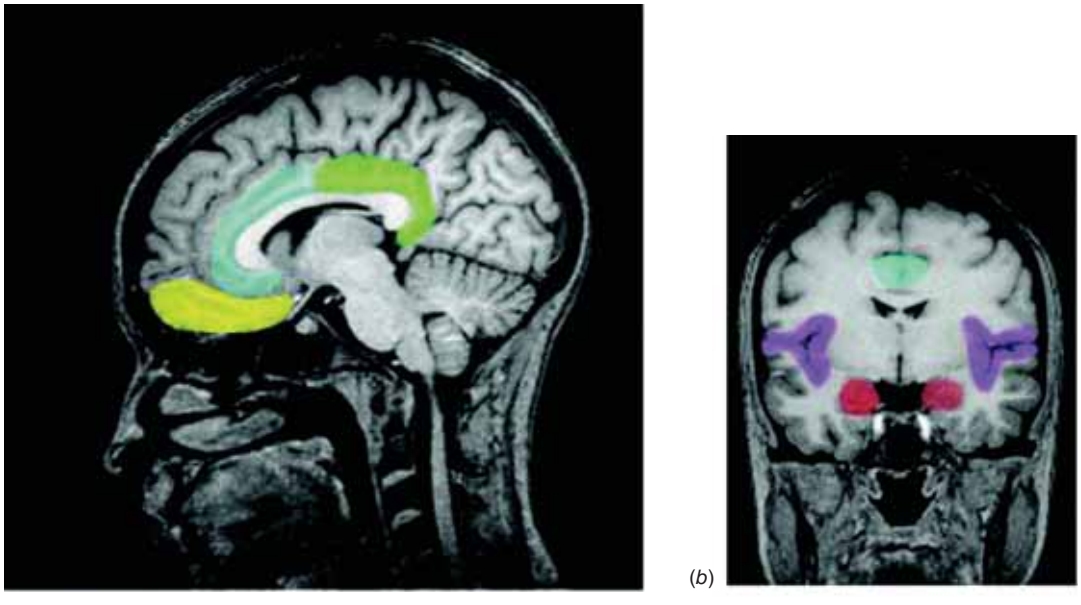


Figura 8-18 **Algunas áreas del encéfalo involucradas en la emoción.** *a*) El área orbitofrontal de la corteza prefrontal se muestra en color amarillo, y la circunvolución cingulada del sistema límbico se muestra en color azul-verde (porción anterior) y verde (porción posterior). *b*) La ínsula de la corteza se muestra en color púrpura, la circunvolución cingulada anterior del sistema límbico en color azul-verde, y la amígdala en color rojo. Reimpresa con autorización de RJ Dolan, SCIENCE 298:1191-1194. Copyright 2002 AAAS, figura 2 (primer y tercer paneles).

PUNTOS DE CONTROL

3a. Describa las ubicaciones de las áreas sensoriales y motoras de la corteza cerebral, y explique cómo están organizadas estas áreas.

3b. Describa los sitios y las funciones de los núcleos basales. ¿De qué estructuras están compuestos?

4a. Identifique las estructuras del sistema límbico y explique la importancia funcional de este sistema.

4b. Explique la diferencia de la función de los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo.

5. Describa las funciones de las áreas del encéfalo involucradas en la comprensión del habla y el lenguaje.

6. Describa las áreas del encéfalo implicadas en la memoria y sus posibles funciones.

8.3 DIENCÉFALO

El diencéfalo es la parte del prosencéfalo que contiene el epitálamo, el tálamo, el hipotálamo y parte de la glándula hipófisis. El hipotálamo desempeña muchas funciones vitales, la mayor parte de las cuales se relaciona de manera directa o indirecta con la regulación de actividades viscerales por medio de otras regiones del encéfalo y el sistema nervioso autónomo.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

7. Describir las ubicaciones y funciones del tálamo y el hipotálamo.

El **diencéfalo**, junto con el telencéfalo (cerebro) antes comentado, constituye el prosencéfalo y está rodeado casi por completo por los hemisferios cerebrales. El *tercer ventrículo* es una estrecha cavidad en la línea media dentro del diencéfalo.

Tálamo y epitálamo

El **tálamo** comprende alrededor de cuatro quintas partes del diencéfalo, y forma la mayor parte de las paredes del tercer ventrículo (figura 8-19). Consta de masas pareadas de sustancia gris, cada una situada inmediatamente por debajo del ventrículo lateral de su hemisferio cerebral respectivo. El tálamo actúa principalmente como un centro de retransmisión a través del

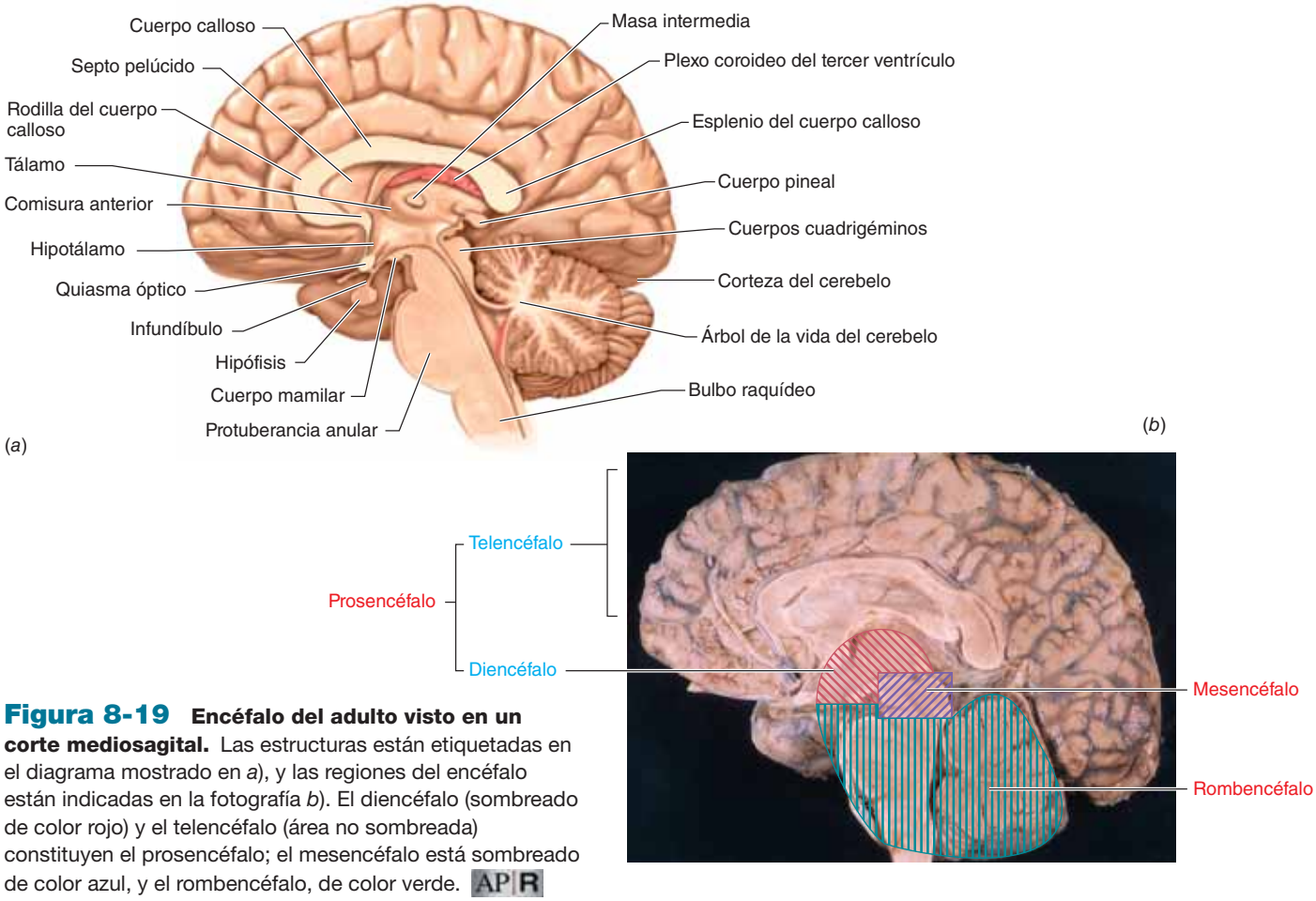


Figura 8-19 Encéfalo del adulto visto en un corte mediosagital. Las estructuras están etiquetadas en el diagrama mostrado en *a*), y las regiones del encéfalo están indicadas en la fotografía *b*). El diencéfalo (sombreado de color rojo) y el telencéfalo (área no sombreada) constituyen el prosencéfalo; el mesencéfalo está sombreado de color azul, y el rombencéfalo, de color verde. AP R

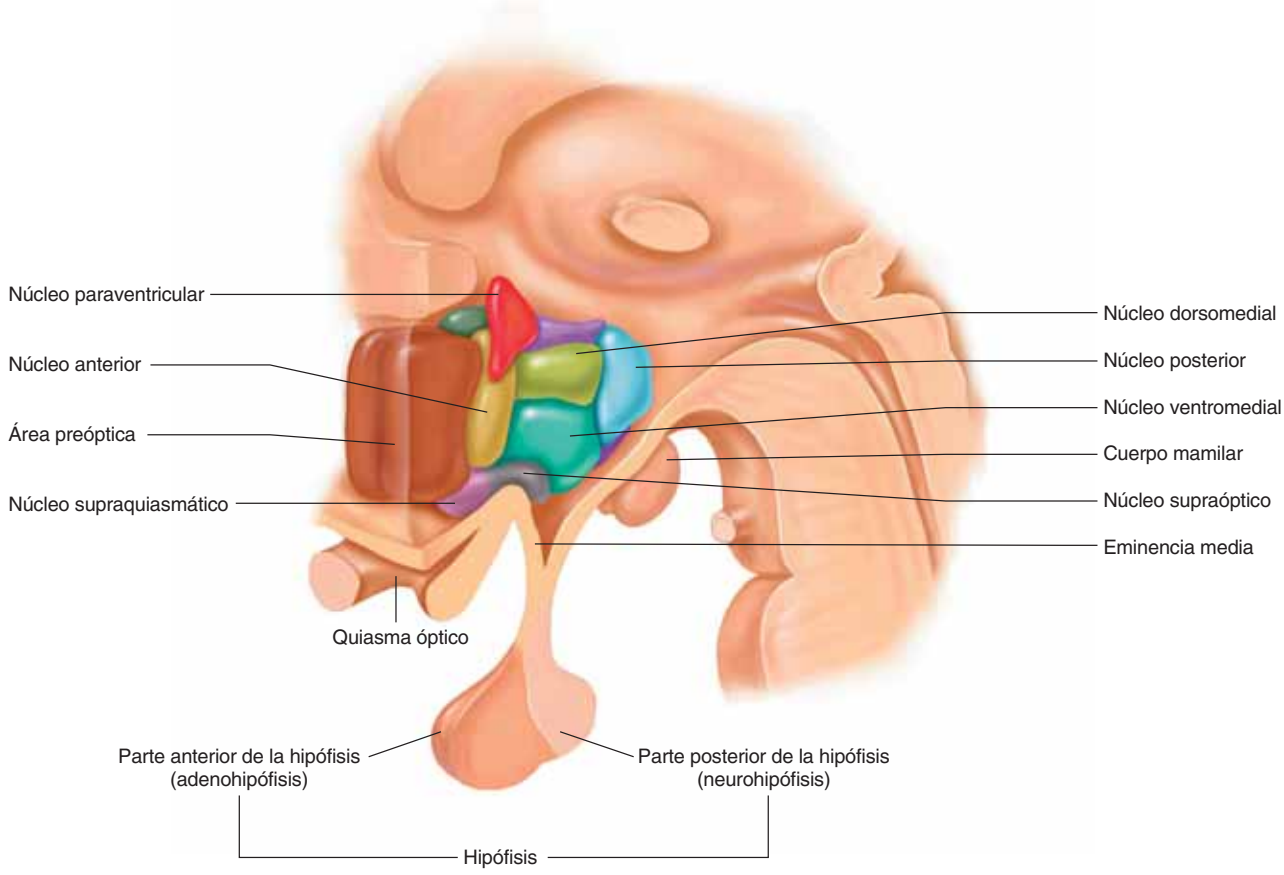


Figura 8-20 **Diagrama de algunos de los núcleos dentro del hipotálamo.** Los núcleos hipotalámicos, compuestos de cuerpos celulares de neuronas, tienen diferentes funciones. AP|R

cual toda la información sensorial (excepto el olfato) pasa en su camino hacia el cerebro. Por ejemplo, los *núcleos geniculados laterales* retransmiten información visual y los *núcleos geniculados mediales* retransmiten información auditiva, desde el tálamo hacia los lóbulos occipital y temporal, respectivamente, de la corteza cerebral. Los *núcleos intralaminares* del tálamo son activados por muchas modalidades sensoriales diferentes y, a su vez, se proyectan hacia muchas áreas de la corteza cerebral. Esto es parte del sistema que promueve un estado de alerta y causa despertamiento desde el sueño en respuesta a cualquier estímulo sensorial suficientemente fuerte.

El **epitálamo** es el segmento dorsal del diencéfalo; contiene un *plexo coroideo* sobre el tercer ventrículo, donde se forma el líquido cefalorraquídeo. El epitálamo también contiene la *glándula pineal (epífisis)*, que secreta la hormona *melatonina,* que ayuda a regular los ritmos circadianos (diarios) (sección 11.6).

Hipotálamo y glándula hipófisis

El **hipotálamo** es la porción más inferior del diencéfalo. Localizado por debajo del tálamo, forma el piso y parte de las paredes laterales del tercer ventrículo. Esta región del encéfalo pequeña pero en extremo importante contiene centros neurales para el hambre y la sed, la regulación de la temperatura corporal y la secreción de hormona desde la hipófisis (figura 8-20). Además, centros en el hipotálamo contribuyen a la regulación del sueño, el despertamiento, la excitación y el desempeño sexuales, y emociones como enojo, temor, dolor y placer. Al actuar por medio de sus conexiones con el bulbo raquídeo (médula oblongada) del tronco encefálico, el hipotálamo ayuda a evocar las respuestas viscerales a diversos estados emocionales. En su regulación de la emoción, el hipotálamo trabaja junto con el sistema límbico.

Regulación del sistema nervioso autónomo

La estimulación experimental de diferentes áreas del hipotálamo puede evocar las respuestas autonómicas características de agresión, conducta sexual, hambre o saciedad. La estimulación crónica del hipotálamo lateral, por ejemplo, puede hacer que un animal coma y se haga obeso, mientras que la estimulación del hipotálamo medial inhibe el consumo de alimentos. Otras áreas contienen osmorreceptores que estimulan la sed y la liberación de hormona antidiurética (ADH) a partir de la parte posterior de la hipófisis.

El hipotálamo también es el sitio donde está ubicado el "termostato" del cuerpo. El enfriamiento experimental del hipotálamo preóptico-anterior causa estremecimiento (una respuesta motora somática) y termogénesis sin estremecimien-

to (una respuesta motora). El calentamiento experimental de esta área del hipotálamo da por resultado hiperventilación (estimulada por nervios motores somáticos), vasodilatación, salivación y secreción de las glándulas sudoríparas (regulada por nervios simpáticos). Estas respuestas sirven para corregir las desviaciones de temperatura por retroacción negativa.

Así, la coordinación de reflejos simpáticos y parasimpáticos está integrada con el control de respuestas somáticas y endocrinas por el hipotálamo. A su vez, las actividades del hipotálamo están influidas por centros cerebrales superiores.

Regulación de la glándula hipófisis

La **hipófisis** está situada inmediatamente por debajo del hipotálamo. De hecho, la parte posterior de la hipófisis se deriva desde el punto de vista embrionario de un crecimiento descendente del diencéfalo, y toda la hipófisis permanece conectada al diencéfalo mediante un tallo (sección 11.3). Las neuronas dentro de los *núcleos supraóptico* y *paraventricular* del hipotálamo (figura 8-20) producen dos hormonas: **hormona antidiurética (ADH)**, que también se conoce como *vasopresina*, y **oxitocina**. Estas dos hormonas se transportan en axones del *tracto hipotálamo-hipofisario* hacia la **neurohipófisis** (parte posterior de la hipófisis), donde se almacenan y liberan en respuesta a la estimulación del hipotálamo. La oxitocina estimula las contracciones del útero durante el trabajo de parto y la ADH estimula los riñones para que resorban agua y, así, para que excreten un menor volumen de orina. Las neuronas en el hipotálamo también producen hormonas que se conocen como **hormonas liberadoras** y **hormonas inhibidoras** que son transportadas por la sangre hacia la **adenohipófisis** (parte anterior de la hipófisis). Estas hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibidoras regulan las secreciones de la parte anterior de la hipófisis y, por este medio, regulan las secreciones de otras glándulas endocrinas (sección 11.3).

Regulación de los ritmos circadianos

Dentro del hipotálamo anterior (figura 8-20) están ubicados a ambos lados los **núcleos supraquiasmáticos** (**SCN**, del inglés *suprachiasmatic nuclei*). Estos núcleos contienen alrededor de 20 000 neuronas que funcionan como "células reloj", con actividad eléctrica que oscila de manera automática en un patrón que se repite aproximadamente cada 24 horas. Se cree que el SCN es la principal región del encéfalo involucrada en la regulación de los **ritmos circadianos** (del latín *circa*, "casi"; *dia*, "día") del cuerpo. Sin embargo, para que estos relojes neuronales funcionen de manera apropiada, sus actividades se deben sincronizar entre sí y con los ciclos de día/noche.

Los vertebrados no mamíferos —peces, anfibios, reptiles y aves— tienen células fotosensibles en el encéfalo que pueden detectar luz que pasa a través del cráneo. Empero, en mamíferos los ciclos diarios de luz y oscuridad influyen sobre el SCN mediante tractos desde la retina (la capa neural de los ojos) hacia el hipotálamo (figura 11-33). Estos *tractos retinohipotalámicos* no son activados por los fotorreceptores involucrados en la visión (los bastones y conos), sino más bien por una población de células ganglionares retinianas que contienen su propio pigmento fotosensible, la *melanopsina*. Estas células ganglionares fotosensibles en la retina actúan, por medio de los tractos retinohipotalámicos, para ajustar y sincronizar los relojes circadianos del SCN a ciclos diarios de luz y oscuridad. También se encargan de la constricción refleja pupilar en respuesta a la luz (figura 10-28).

Los científicos han descubierto *genes que codifican para relojes circadianos* en neuronas del SCN y otras áreas del cerebro, así como en las células del corazón, el hígado, los riñones, músculos esqueléticos, el tejido adiposo y otros órganos. Los genes que codifican para reloj son transcritos hacia mRNA, que a continuación es traducido hacia proteína como otros genes. Empero, parece haber redes complejas de asas de retroacción negativa que suprimen la transcripción del gen que codifica para reloj después de un retraso, lo que da lugar a oscilaciones circadianas de la actividad de gen. Aunque los "relojes periféricos" (los relojes fuera del SCN) tienen ciclos de actividad diarios, no estarían sincronizados con otros relojes periféricos ni con el ciclo de luz/oscuridad ambiental sin la influencia de los núcleos supraquiasmáticos. Debido a esto, los SCN son considerados los reguladores primarios del ritmo circadiano del organismo.

El SCN recibe información fótica (sobre luz) proveniente de los tractos retinohipotalámicos, y tiene eferencias neuronales hacia otros núcleos del hipotálamo, así como al tálamo, el núcleo arqueado, la amígdala, y otras regiones del cerebro. Por medio de estas eferencias neurales, el SCN influye sobre los ritmos circadianos de temperatura corporal, alimentación, actividad locomotora (movimientos), el sistema nervioso autónomo y las secreciones de glándulas endocrinas. Por medio de nervios del sistema nervioso autónomo, el SCN puede regular ritmos circadianos en el hígado y otros órganos viscerales. Al influir de modo indirecto sobre las secreciones de la parte anterior de la hipófisis, el SCN ajusta y sincroniza las glándulas suprarrenales para que produzcan ritmos circadianos en la secreción de cortisol. La secreción de *melatonina* a partir de la *glándula pineal* es más alta por la noche debido a regulación por el SCN mediante nervios simpáticos (figura 11-33). La melatonina es un regulador importante de los ritmos circadianos (sección 11.6). Por ejemplo, la presencia de receptores de melatonina en los islotes pancreáticos sugiere que la melatonina tal vez influya sobre la secreción de insulina, que de igual modo sigue un ritmo circadiano.

PUNTOS DE CONTROL

7a. Liste las funciones del hipotálamo e indique las otras regiones del encéfalo que cooperan con el primero en el desempeño de estas funciones.

7b. Explique las relaciones estructurales y funcionales entre el hipotálamo y la hipófisis.

8.4 MESENCÉFALO Y ROMBENCÉFALO

El mesencéfalo y el rombencéfalo contienen muchos centros de retransmisión para vías sensoriales y motoras, y son en particular importantes en el control de los movimientos musculoesqueléticos por el encéfalo. El bulbo raquídeo (médula oblongada) contiene centros para el control de la respiración y la función cardiovascular.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

8. Identificar las estructuras y funciones del mesencéfalo y el rombencéfalo.
9. Describir la estructura y la función del sistema activador reticular.

Mesencéfalo

El *mesencéfalo*, o **cerebro medio**, se ubica entre el diencéfalo y la protuberancia anular (puente de Varolio). Los **cuerpos cuadrigéminos** son cuatro elevaciones redondeadas de la superficie dorsal del mesencéfalo (figura 8-19). Los dos montículos superiores, los *colículos superiores*, participan en reflejos visuales; los *colículos inferiores*, inmediatamente por debajo, son centros de retransmisión para información auditiva.

El mesencéfalo también contiene los pedúnculos cerebrales, el núcleo rojo, la sustancia negra y otros núcleos. Los **pedúnculos cerebrales** son un par de estructuras compuestas de tractos de fibras ascendentes y descendentes. El **núcleo rojo**, un área de sustancia gris que se encuentra en planos profundos del mesencéfalo, mantiene conexiones con el cerebro y el cerebelo, y participa en la coordinación motora.

El mesencéfalo tiene dos sistemas de neuronas dopaminérgicas (que liberan dopamina) que se proyectan hacia otras áreas del encéfalo (sección 7.5). El *sistema nigroestriatal* se proyecta desde la **sustancia negra** hacia el cuerpo estriado de los núcleos basales; este sistema se requiere para la coordinación motora, y es la degeneración de estas fibras lo que produce la enfermedad de Parkinson.

Otras neuronas dopaminérgicas en el **área tegmental ventral (VTA)** del mesencéfalo, adyacentes a la sustancia negra, forman parte del *sistema mesolímbico* que proyecta aferencias dopaminérgicas hacia el sistema límbico del prosencéfalo (figura 8-21). Este sistema participa en la recompensa conductual (conducta dirigida a objetivo reforzadora), y ha quedado implicado en la drogadicción y en alteraciones psiquiátricas. Así, las recompensas habituales para animales de investigación en tareas conductuales se hacen ineficaces cuando su sistema

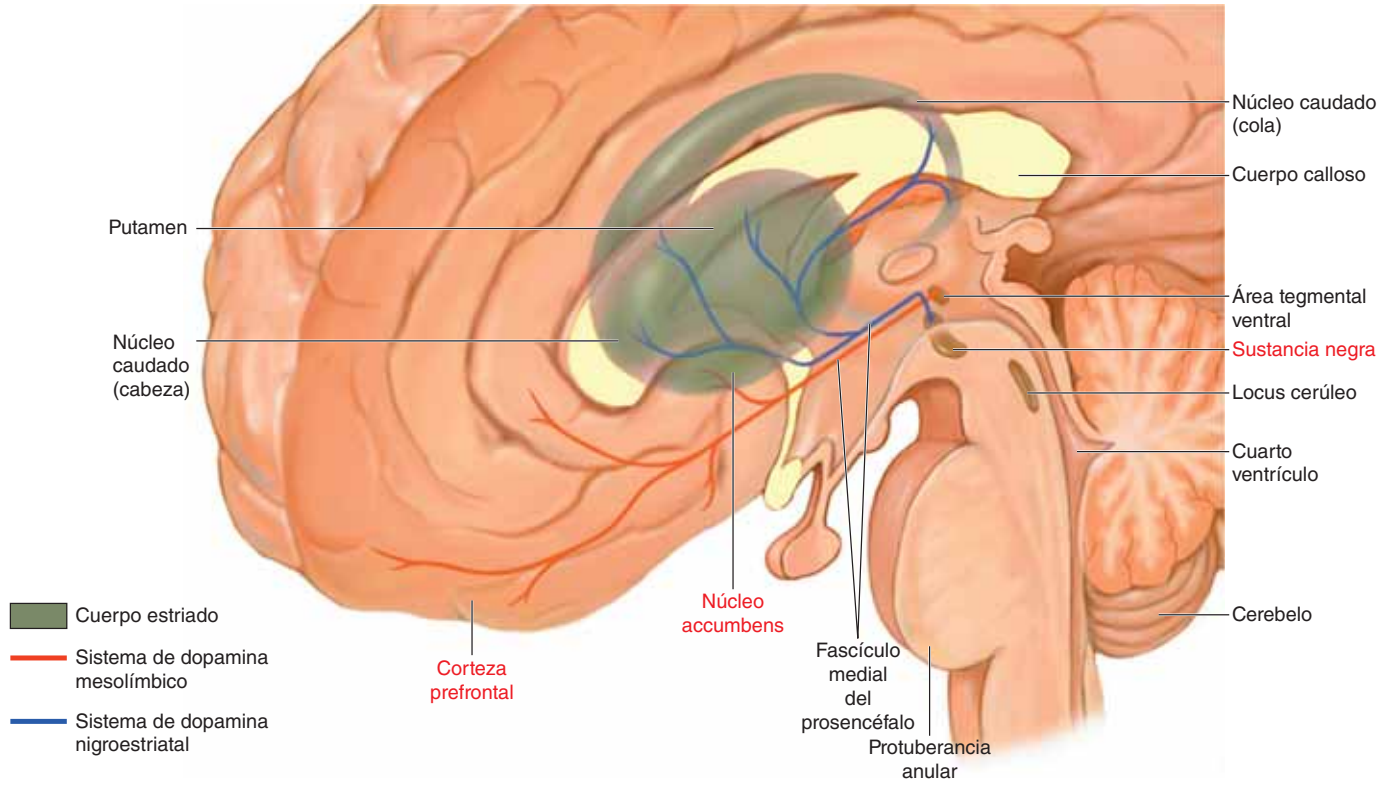


Figura 8-21 **Vías dopaminérgicas en el encéfalo.** Los axones que usan dopamina como un neurotransmisor (que son dopaminérgicos) salen de la sustancia negra del mesencéfalo y hacen sinapsis en el cuerpo estriado. Este es el sistema nigroestriatal, que se usa para el control motor. Los axones dopaminérgicos que van del área tegmental ventral del mesencéfalo hacia el núcleo accumbens y la corteza prefrontal constituyen el sistema mesolímbico, que funciona en la recompensa emocional.

de dopamina se bloquea experimentalmente. Las drogas de abuso promueven la liberación de dopamina en el **núcleo accumbens** en el prosencéfalo (figura 8-21).

Los efectos inmediatamente gratificantes de las drogas adictivas parecen estar mediados por dopamina liberada en el núcleo accumbens y esta recompensa refuerza la conducta de búsqueda de drogas. El núcleo accumbens recibe información respecto a emociones desde otras estructuras del sistema límbico (amígdala, hipocampo y corteza frontal) y tiene eferencias hacia el cuerpo estriado (núcleo caudado y globo pálido). Esto le da una capacidad para relacionar emociones con acciones motivadas.

La suspensión del uso de una droga adictiva (como la nicotina) puede producir síntomas de abstinencia que causan ansiedad y estrés. A fin de aliviar esto la persona puede *reincidir*, es decir, reanudar el uso de la droga a pesar del deseo de abandonar el hábito de consumirla y el conocimiento de sus consecuencias negativas. Por ejemplo, pese a saber que fumar causa 1 de cada 5 muertes por año en EUA (más de cinco millones de muertes en todo el mundo por año), cada año sólo 3% de los fumadores que intentan abandonar el hábito sin ayuda tiene éxito. La evidencia sugiere que la recaída puede producirse por algún fracaso de los axones liberadores de glutamato que se proyectan desde la corteza prefrontal hacia el núcleo accumbens y otras estructuras del sistema límbico para ejercer control sobre la conducta de búsqueda de droga.

APLICACIÓN CLÍNICA

El reforzamiento positivo desencadenado por **drogas de abuso** comprende la liberación de dopamina por axones del sistema mesolímbico. Estos axones se originan en el mesencéfalo y terminan en el núcleo accumbens del prosencéfalo, en planos profundos del lóbulo frontal. La *nicotina* del tabaco estimula a las neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo por medio de receptores de ACh nicotínicos. La exposición crónica a la nicotina desensibiliza los receptores de ACh nicotínicos en el mesencéfalo, lo que contribuye a la tolerancia a la nicotina y la dependencia aumentada de la misma. Los opiáceos (*heroína* y *morfina*) estimulan los receptores de opioides y los *cannabinoides* (de la marihuana) estimulan los receptores de endocannabinoides en el mesencéfalo. Esto conduce a actividad reducida de las neuronas inhibidoras liberadoras de GABA que hacen sinapsis sobre las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral. Las benzodiacepinas (*diacepam* y *zolpidem*) pueden reducir de manera similar la inhibición de estas neuronas dopaminérgicas, lo cual aumenta la liberación de dopamina por el sistema de dopamina mesolímbico. La *cocaína* y la *anfetamina* promueven la estimulación por dopamina en el núcleo accumbens al inhibir la recaptación de dopamina hacia los axones presinápticos. Irónicamente, el abuso de drogas puede desensibilizar a las neuronas a la dopamina y, así, disminuir los efectos gratificantes de la liberación de dopamina.

El *etanol (alcohol)* estimula las vías de dopamina mesolímbicas, particularmente en el núcleo accumbens, pero también afecta receptores para otros neurotransmisores; éstos incluyen receptores NMDA (de glutamato), de GABA, de serotonina, de ACh nicotínicos, de opioides y de endocannabinoides. Al influir sobre estos receptores, el etanol afecta la función de diversas regiones del encéfalo, entre ellas la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala y otras estructuras del sistema límbico. Algunos cambios en el abuso crónico de alcohol son permanentes, quizá debido a efectos epigenéticos (capítulo 3) que se han demostrado recientemente.

Rombencéfalo

El *rombencéfalo*, o **cerebro posterior**, está compuesto de dos regiones: el metencéfalo y el mielencéfalo, las cuales se comentan por separado.

Metencéfalo

El *metencéfalo* está compuesto de la protuberancia anular (puente de Varolio) y el cerebelo. La **protuberancia anular** puede observarse como un abultamiento redondeado en el lado inferior del encéfalo, entre el mesencéfalo y el bulbo raquídeo (figura 8-22). Las fibras de superficie en la protuberancia anular se conectan con el cerebelo, y fibras más profundas forman parte de tractos motores y sensoriales que pasan desde el bulbo raquídeo, a través de la protuberancia anular, y siguen hasta el mesencéfalo. Dentro de la protuberancia anular hay varios

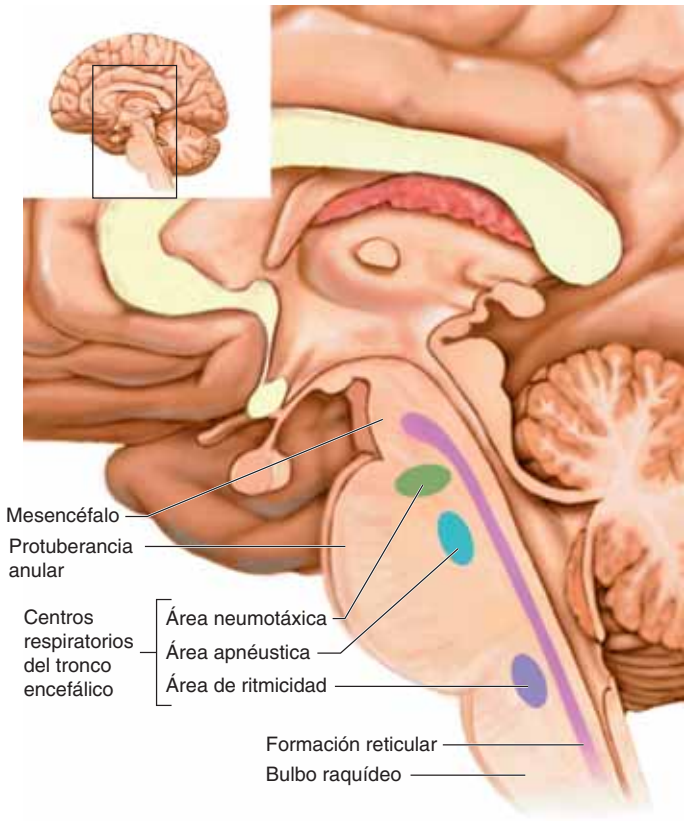


Figura 8-22 Centros de control respiratorio en el tronco encefálico. Son núcleos dentro de la protuberancia anular y el bulbo raquídeo que controlan los nervios motores requeridos para la respiración. También se muestra la ubicación de la formación reticular. APR

núcleos relacionados con pares craneales específicos: el trigémino (V), motor ocular externo (VI), facial (VII) y vestibulococlear (VIII). Otros núcleos de la protuberancia anular cooperan con núcleos en el bulbo raquídeo para regular la respiración. Los dos centros del control respiratorio en la protuberancia anular se conocen como los *centros apnéustico* y *neumotáxico*. El daño de la parte ventral de la protuberancia anular puede producir una rara enfermedad llamada *síndrome de enclaustramiento*, caracterizado por parálisis de casi todos los músculos voluntarios de modo que la comunicación por la persona consciente y despierta sólo es posible mediante parpadeos.

El **cerebelo**, que contiene alrededor de 50 mil millones de neuronas, es la segunda estructura de mayor tamaño del encéfalo. Al igual que el cerebro, contiene sustancia gris externa y sustancia blanca interna. Las fibras del cerebelo pasan a través del núcleo rojo hacia el tálamo, y después hacia las áreas motoras de la corteza cerebral. Otros tractos de fibras conectan el cerebelo con la protuberancia anular, el bulbo raquídeo y la médula espinal. El cerebelo recibe aferencias provenientes de *propioceptores* (receptores articulares, tendinosos y musculares) y, al trabajar junto con los núcleos basales y áreas motoras de la corteza cerebral, participa en la coordinación del movimiento.

El cerebelo se necesita para el aprendizaje motor y para coordinar el movimiento de diferentes articulaciones durante una acción. También se requiere para la cronología y la fuerza apropiadas requeridas para los movimientos de las extremidades. El cerebelo, por ejemplo, se necesita para ordenar tocar la nariz con un dedo, llevar un tenedor de alimento a la boca, o encontrar las llaves al palpar en el bolsillo o bolso.

Despierta interés que estas funciones deben operar por medio de neuronas cerebelosas específicas conocidas como *células de Purkinje*, que proporcionan la única referencia desde el cerebelo hacia otras regiones del encéfalo. Además, las células de Purkinje sólo producen efectos inhibidores sobre las áreas motoras de la corteza cerebral. Al actuar por medio de esta inhibición, el cerebelo ayuda en la coordinación de habilidades motoras complejas y participa en el aprendizaje motor.

La investigación actual sugiere que el cerebelo quizá tenga funciones variadas y sutiles más allá de la coordinación motora. Diferentes investigaciones han implicado al cerebelo en la adquisición de datos sensoriales, memoria, emoción y otras funciones superiores. El cerebelo quizá también tenga participaciones en la esquizofrenia y el autismo. El modo en que se logran estas posibles funciones del cerebelo y la forma en que se relacionan con el control de la coordinación motora, en la actualidad se entienden de manera incompleta y son controvertidos.

APLICACIÓN CLÍNICA

El daño del cerebelo produce **ataxia** —falta de coordinación originada por errores de la rapidez, la fuerza y la dirección del movimiento—. Los movimientos y el lenguaje de las personas que padecen ataxia pueden semejar a los de alguien que está intoxicado (de hecho, se ha mostrado que el alcohol afecta la función del cerebelo.) Esta afección también se caracteriza por temblor de intención, que difiere del temblor de reposo de la enfermedad de Parkinson por cuanto sólo ocurre cuando se hacen movimientos intencionales. Las personas con daño cerebeloso pueden intentar alcanzar un objeto y errar en el intento al colocar la mano demasiado lejos a la izquierda o a la derecha; después intentarán compensar al mover la mano en la dirección opuesta. Este movimiento de un lado a otro puede dar por resultado oscilaciones de la extremidad.

Mielencéfalo

El *mielencéfalo* está compuesto de sólo una estructura, el **bulbo raquídeo (médula oblongada)**. De alrededor de 3 cm (una pulgada) de largo, el bulbo raquídeo es continuo con la protuberancia anular en posición superior y con la médula espinal en posición inferior. Todos los tractos de fibras descendentes y ascendentes que proporcionan comunicación entre la médula espinal y el encéfalo deben pasar por el bulbo raquídeo. Muchos de estos tractos de fibras cruzan hacia el lado contralateral en estructuras triangulares elevadas en el bulbo raquídeo, llamadas **pirámides**. Así, el lado izquierdo del encéfalo recibe información sensorial proveniente del lado derecho del cuerpo y viceversa. De modo similar, debido a la decusación de fibras, el lado derecho del encéfalo controla la actividad motora en el lado izquierdo del cuerpo y viceversa.

Muchos núcleos importantes están contenidos dentro del bulbo raquídeo. Varios núcleos participan en el control motor, lo que da lugar a acciones dentro de los pares craneales VIII, IX, X, XI y XII. Los *núcleos del vago* (hay uno en cada cara lateral del bulbo raquídeo), por ejemplo, dan lugar a los muy importantes nervios vagos (X). Otros núcleos retransmiten información sensorial hacia el tálamo y después hacia la corteza cerebral.

El bulbo raquídeo contiene agrupaciones de neuronas necesarias para la regulación de la respiración y de respuestas cardiovasculares; por ende, se conocen como los *centros vitales*. El **centro vasomotor** controla la inervación autonómica de los vasos sanguíneos; el **centro del control cardiaco**, estrechamente relacionado con el centro vasomotor, regula el control del corazón por nervios del sistema nervioso autónomo, en tanto que el **centro respiratorio** del bulbo raquídeo actúa junto con centros en la protuberancia anular para controlar la respiración.

Sistema activador reticular

A fin de conciliar el sueño es necesario tener la capacidad para "ajustar los receptores de modo que no reciban" la estimulación sensorial que asciende a la corteza cerebral. Por el contrario, el despertamiento luego de estar dormido ocurre de manera más bien rápida cuando se alerta a la corteza cerebral respecto a información sensorial que está llegando. Estas habilidades y los ciclos normales de sueño y vigilia que se producen, dependen de la activación y la inhibición de vías neurales que van desde la protuberancia anular a través de la **formación reticular** del mesencéfalo, un grupo interconectado de neuronas (del latín *rete*, "red"). Esto constituye un sistema de despertamiento ascendente conocido como **sistema activador reticular** (**RAS**, del inglés *reticular activating system*).

El RAS incluye grupos de neuronas colinérgicas (neuronas que liberan ACh) en el tronco encefálico, que se proyectan hacia el tálamo; estas neuronas aumentan la transmisión de información sensorial desde el tálamo hacia la corteza cerebral. Otros grupos de neuronas RAS ubicados en el hipotálamo y el prosencéfalo basal liberan neurotransmisores monoamina

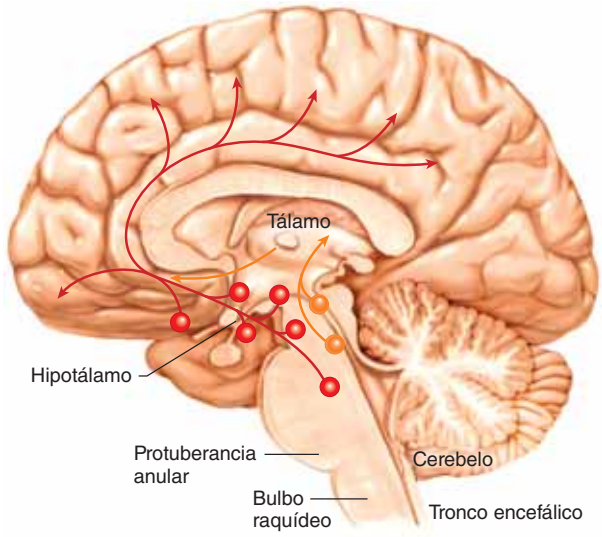


Figura 8-23 **Sistema activador reticular (RAS).** Los grupos de neuronas que se muestran en color anaranjado se proyectan hacia el tálamo, donde aumentan el despertamiento de la corteza cerebral ante información sensorial retransmitida desde el tálamo. Los grupos de neuronas que se muestran en color rojo se proyectan hacia varios sitios en la corteza cerebral y despiertan de manera más directa la corteza cerebral ante información sensorial ascendente. La actividad del RAS promueve la vigilia, y la inhibición del RAS promueve el sueño.

(dopamina, noradrenalina, histamina y serotonina) y se proyectan hacia diversas ubicaciones de la corteza cerebral (figura 8-23). Estas vías neurales de despertamiento, del RAS, son inhibidas por otro grupo de neuronas situadas en el *núcleo preóptico ventrolateral* (*VLPO*, del inglés *ventrolateral preoptic nucleus*) del hipotálamo, que liberan el neurotransmisor inhibidor GABA. La actividad del VLPO y otras neuronas que liberan GABA aumenta con la profundidad del sueño, y se cree que estas neuronas causan el sueño y lo estabilizan. Se piensa que las neuronas inhibidoras del VLPO y las neuronas de despertamiento que liberan neurotransmisores monoamina se inhiben mutuamente, lo que crea un conmutador que controla la conciliación del sueño y el despertamiento.

Hay otras neuronas del RAS, ubicadas en el *área hipotalámica lateral* (*LHA*, del inglés *lateral hypothalamic area*), que liberan polipéptidos como neurotransmisores que promueven el despertamiento. Se ha mostrado que algunas de estas neuronas están afectadas en la **narcolepsia**, un trastorno neurológico (que afecta a alrededor de 1 de cada 2 000 personas) en el cual el individuo tiende a quedar dormido de manera inapropiada durante el día a pesar de haber tenido cantidades adecuadas de sueño. Cerca del final del siglo xx, los científicos demostraron que las personas con narcolepsia tienen una pérdida de neuronas LHA que liberan un neurotransmisor polipeptídico particular que promueve el despertamiento. Este neurotransmisor fue descubierto por dos grupos de investigación que propusieron dos nombres para él: *orexina* e *hipocretina-1*. La narcolepsia tiene una base genética, que quizá promueva la destrucción autoinmunitaria de las aproximadamente 70 000 neuronas de orexina en el hipotálamo lateral. Mediante conexiones extensas entre el hipotálamo lateral y otras áreas hipotalámicas, así como con el sistema límbico y otras áreas corticales, las neuronas orexina funcionan para promover la vigilia, las ansias por consumir alimento (y por consumir drogas de abuso) y la actividad física.

APLICACIÓN CLÍNICA

Muchos fármacos actúan sobre el RAS para promover el sueño o la vigilia; por ejemplo, las anfetaminas aumentan la acción de la dopamina al inhibir el transportador de recaptación de dopamina, lo cual inhibe la capacidad de los axones presinápticos para eliminar dopamina de la hendidura sináptica. Esto aumenta la eficacia de las neuronas liberadoras de monoamina del RAS, lo que aumenta el despertamiento. El antihistamínico *difenhidramina*, que puede cruzar la barrera hematoencefálica, causa somnolencia al inhibir neuronas liberadoras de histamina del RAS. (Los antihistamínicos que no causan somnolencia, como la *loratadina*, no pueden cruzar la barrera hematoencefálica.) La somnolencia causada por las benzodiacepinas (como el *diacepam*), los barbitúricos, el alcohol y casi todos los gases anestésicos se debe a la capacidad de estos agentes para aumentar la actividad de los receptores de GABA. La capacidad aumentada del GABA para inhibir el RAS entonces reduce el despertamiento y promueve la somnolencia.

PUNTOS DE CONTROL

8a. Liste las estructuras del mesencéfalo y describa sus funciones.

8b. Describa las funciones del bulbo raquídeo y la protuberancia anular.

9. Identifique las partes del encéfalo involucradas en el sistema activador reticular. ¿Cuál es la función de este sistema? ¿Cómo se inhibe?

8.5 TRACTOS DE LA MÉDULA ESPINAL

La información sensorial proveniente de casi todo el cuerpo se retransmite hacia el encéfalo por medio de tractos de fibras ascendentes que conducen impulsos por la médula espinal. Cuando el encéfalo dirige actividades motoras, da instrucciones en forma de impulsos nerviosos que viajan por la médula espinal en tractos de fibras descendentes.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

10. Describir las vías sensoriales y motoras hacia los hemisferios cerebrales y desde estos últimos.

11. Describir la estructura y función de los tractos motores piramidal y extrapiramidal.

La médula espinal se extiende desde el nivel del agujero occipital del cráneo hasta la primera vértebra lumbar. A diferencia del encéfalo, en el cual la sustancia gris forma una corteza sobre la sustancia blanca, la sustancia gris de la médula espinal está localizada en posición central, rodeada por sustancia blanca. La sustancia gris central de la médula espinal está dispuesta en forma de H, con dos *astas dorsales* y dos *astas ventrales* (también llamadas astas posterior y anterior, respectivamente). La sustancia blanca de la médula espinal está compuesta de tractos de fibras ascendentes y descendentes. Éstos se encuentran dispuestos en seis columnas de sustancia blanca llamadas *funículos*.

Los tractos de fibras dentro de la sustancia blanca de la médula espinal se nombran para indicar si son ascendentes (sensoriales) o descendentes (motores). Los nombres de los tractos ascendentes por lo general empiezan con el prefijo *espino-* y terminan con el nombre de la región del encéfalo donde las fibras de la médula espinal hacen sinapsis por vez primera. Por ejemplo, el tracto espinotalámico anterior transporta impulsos que transmiten el sentido de tacto y presión, y hace sinapsis en el tálamo. Desde ahí se retransmite hacia la corteza cerebral. Por el contrario, los nombres de los tractos motores descendentes empiezan con un prefijo que denota la región del encéfalo que da lugar a las fibras y terminan con el sufijo *-espinal.* Por ejemplo, los tractos corticoespinales laterales empiezan en la corteza cerebral y descienden por la médula espinal.

Tractos ascendentes

Los tractos de fibras ascendentes transportan información sensorial desde receptores cutáneos, propioceptores (receptores musculares y articulares) y receptores viscerales (cuadro 8-4). Casi toda la información sensorial que se origina en el lado derecho del cuerpo se entrecruza para finalmente llegar a la región en el lado izquierdo del encéfalo que analiza esta información. De modo similar, la información que surge en el lado izquierdo del cuerpo finalmente es analizada por el lado derecho del encéfalo. Para algunas modalidades sensoriales, esta decusación sucede en el bulbo raquídeo (figura 8-24), y para otras, en la médula espinal. Estas vías neurales se comentan con mayor detalle en la sección 10.2.

Tractos descendentes

Los tractos de fibras descendentes que se originan en el encéfalo constan de dos grupos principales: los tractos **corticoespinales**, o **piramidales**, y los tractos extrapiramidales (cuadro 8-5). Los tractos piramidales descienden de manera directa, sin interrupción sináptica, desde la corteza cerebral hasta la médula espinal. Los cuerpos celulares que contribuyen con fibras a estos tractos piramidales están localizados principalmente en la *circunvolución precentral*, y forman la **corteza motora primaria**. Con todo, la **corteza motora complementaria**, ubicada en la circunvolución frontal superior en posición justo anterior a la región "correspondiente a la pierna" de la corteza motora primaria (figura 8-7), contribuye con alrededor de 10% de las fibras en los tractos corticoespinales.

De las fibras corticoespinales, 80 a 90% se decusa en las pirámides del bulbo raquídeo (de ahí el nombre "tractos piramidales") y descienden como los *tractos corticoespinales laterales.* Las fibras no cruzadas restantes forman los *tractos corticoespinales anteriores,* que se decusan en la médula espinal. Debido al entrecruzamiento de fibras, el hemisferio cerebral derecho controla la musculatura del lado izquierdo del cuerpo (figura 8-25), mientras que el hemisferio izquierdo controla la del lado derecho del cuerpo. Los tractos corticoespinales se

PISTAS de investigación clínica

Frank presentó parálisis del lado derecho del cuerpo.

- ¿Cuál tracto del CNS, que se origina en cuál hemisferio cerebral, probablemente quedó dañado y originó la parálisis de Frank?

Cuadro 8-4 | Principales tractos ascendentes en la médula espinal

Tracto	Origen	Terminación	Función
Espinotalámico anterior	Asta posterior en un lado de la médula espinal, pero cruza hacia el lado opuesto	Tálamo, después corteza cerebral	Conduce impulsos sensitivos para tacto y presión brutos
Espinotalámico lateral	Asta posterior en un lado de la médula espinal, pero cruza hacia el lado opuesto	Tálamo, después corteza cerebral	Conduce impulsos de dolor y temperatura que se interpretan dentro de la corteza cerebral
Fascículo gracilis y fascículo cuneatus	Neuronas aferentes periféricas; asciende sobre el lado ipsolateral de la médula espinal pero se entrecruza en el bulbo raquídeo	Núcleo gracilis y núcleo cuneatus del bulbo raquídeo; finalmente el tálamo, después corteza cerebral	Conduce impulsos sensoriales desde la piel, los músculos, los tendones y articulaciones, que se interpretan como sensaciones de tacto fino, presiones precisas y movimientos del cuerpo
Espinocerebeloso posterior	Asta posterior; no se entrecruza	Cerebelo	Conduce impulsos sensoriales desde un lado del cuerpo hacia el mismo lado del cerebelo; necesario para las contracciones musculares coordinadas
Espinocerebeloso anterior	Asta posterior; algunas fibras se entrecruzan, no así otras	Cerebelo	Conduce impulsos sensoriales desde ambos lados del cuerpo hacia el cerebelo; necesario para contracciones musculares coordinadas

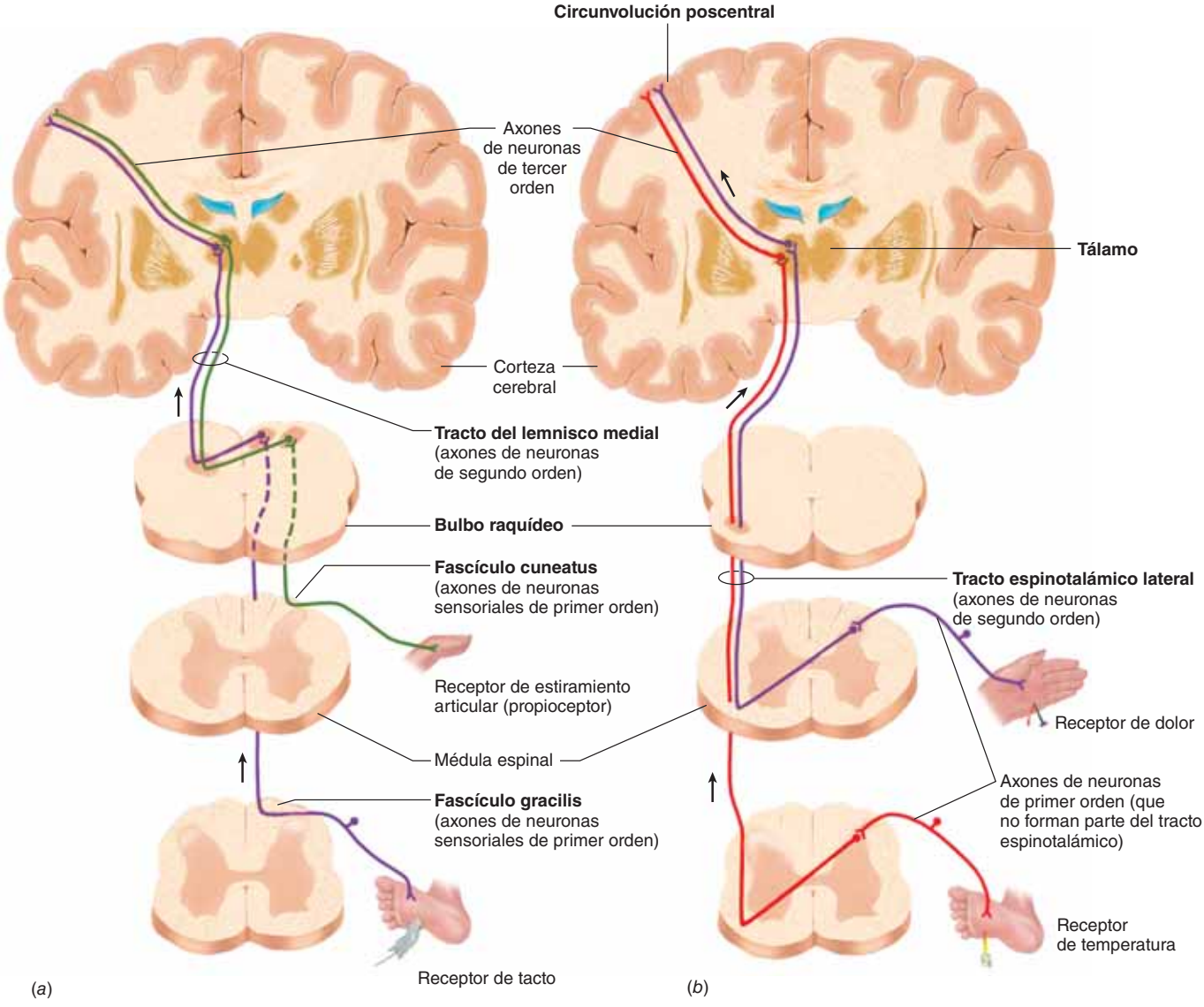


Figura 8-24 **Tractos ascendentes que transportan información sensorial.** Esta información es suministrada por neuronas de tercer orden a la corteza cerebral. *a*) Tracto del lemnisco medial; *b*) tracto espinotalámico lateral.

Cuadro 8-5 | Tractos motores descendentes hacia interneuronas y neuronas motoras espinales

Tracto	Categoría	Origen	Entrecruzado/no entrecruzado
Corticoespinal lateral	Piramidal	Corteza cerebral	Entrecruzado
Corticoespinal anterior	Piramidal	Corteza cerebral	No entrecruzado
Rubroespinal	Extrapiramidal	Núcleo rojo (mesencéfalo)	Entrecruzado
Tectoespinal	Extrapiramidal	Colículo superior (mesencéfalo)	Entrecruzado
Vestibuloespinal	Extrapiramidal	Núcleos vestibulares (bulbo raquídeo)	No entrecruzado
Reticuloespinal	Extrapiramidal	Formación reticular (bulbo raquídeo y protuberancia anular)	Entrecruzado

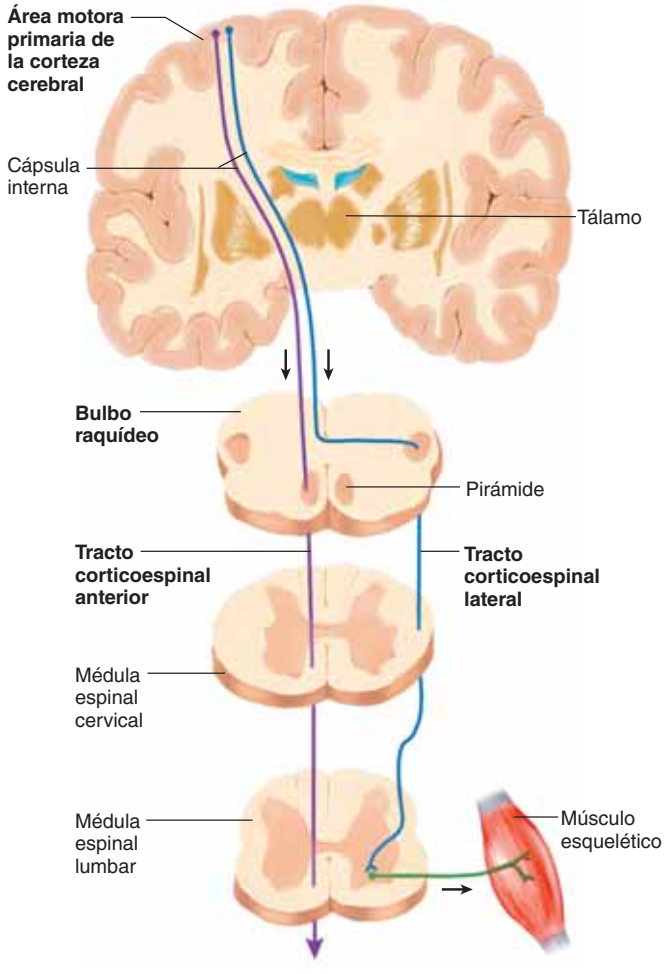


Figura 8-25 **Tractos motores corticoespinales (piramidales) descendentes.** Estos tractos contienen axones que pasan desde la circunvolución precentral de la corteza cerebral por la médula espinal para hacer sinapsis con interneuronas espinales y neuronas motoras inferiores.

dedican principalmente al control de los movimientos finos que requieren destreza.

Debido a la decusación de tractos motores descendentes, las personas que tienen daño del hemisferio cerebral derecho (en particular del lóbulo parietal) tienen déficit motores en su mayor parte en el lado izquierdo del cuerpo. Aun así, los pacientes con lesiones en el lóbulo parietal del hemisferio izquierdo suelen tener alteración de la habilidad motora fina de ambas manos. Estas observaciones y otras han llevado a los científicos a creer que el hemisferio izquierdo está especializado en el control motor fino de ambas manos. El hemisferio izquierdo parece controlar la mano izquierda de manera indirecta, por medio de proyecciones hacia el hemisferio derecho a través del cuerpo calloso. Se cree que el hemisferio derecho también tiene comunicación con el izquierdo en el control de la conducta motora, aunque sus contribuciones se entienden menos bien.

Los tractos descendentes restantes son **tractos motores extrapiramidales**, los cuales se originan en el tronco encefálico (cuadro 8-5) y están en su mayor parte controlados por las estructuras del circuito motor del cuerpo estriado —núcleo caudado, putamen y globo pálido (figuras 8-11 y 8-12)— así como por la sustancia negra y el tálamo. Tal es la razón por la cual los síntomas de enfermedad de Parkinson, producida por liberación inadecuada de dopamina por la vía nigroestriatal (como se comentó), a menudo se denominan médicamente "síntomas extrapiramidales". Estos síntomas demuestran que el sistema extrapiramidal se necesita para el inicio de los movimientos corporales, el mantenimiento de la postura, el control de los músculos de la expresión facial y otras funciones.

El término *extrapiramidal* puede entenderse en términos del experimento que sigue: si se cortan los tractos piramidales de un animal de experimentación, la estimulación eléctrica de la corteza cerebral, el cerebelo y los núcleos basales aún puede producir movimientos. Las fibras descendentes que producen estos movimientos deben, por definición, ser tractos motores extrapiramidales. Las regiones de la corteza cerebral, los núcleos basales y el cerebelo que participan en este control motor tienen muchas interconexiones sinápticas, y pueden influir sobre el movimiento sólo de manera indirecta por medio de estimulación o inhibición de los núcleos que dan lugar a los tractos extrapiramidales. Note que este control motor difiere del ejercido por neuronas de la circunvolución precentral, que envían fibras de manera directa en dirección descendente por la médula espinal en los tractos piramidales.

Los *tractos reticuloespinales* son las principales vías descendentes del sistema extrapiramidal; se originan en la formación reticular del tronco encefálico, que recibe aferencias estimuladoras o inhibidoras desde el cerebro y el cerebelo. No hay tractos descendentes que provengan del cerebelo; el cerebelo puede influir sobre la actividad motora sólo de manera indirecta por su efecto sobre los núcleos vestibulares, el núcleo rojo y los núcleos basales (que envían axones hacia la formación reticular). Estos núcleos, a su vez, envían axones por la médula espinal mediante los *tractos vestibuloespinales*, los *tractos rubroespinales* y los tractos reticuloespinales, respectivamente (figura 8-26). El control neural del músculo esquelético se explica con mayor detalle en el capítulo 12.

APLICACIÓN CLÍNICA

Los tractos corticoespinales parecen ser en particular importantes en los movimientos voluntarios que requieren interacciones complejas entre aferencias sensoriales y la corteza motora. Por ejemplo, el habla se altera cuando los tractos corticoespinales quedan dañados en la región torácica de la médula espinal, mientras que la respiración involuntaria continúa. El daño del sistema motor piramidal puede detectarse en clínica por la presencia del **reflejo de Babinski**, en el cual la estimulación de la planta del pie causa extensión del dedo gordo hacia arriba y separación de los otros dedos del pie a manera de abanico. (En adultos normales esa estimulación causa el reflejo plantar, una flexión hacia abajo de los dedos del pie.) El reflejo de Babinski normalmente se encuentra en lactantes porque el control neural todavía no está por completo desarrollado.

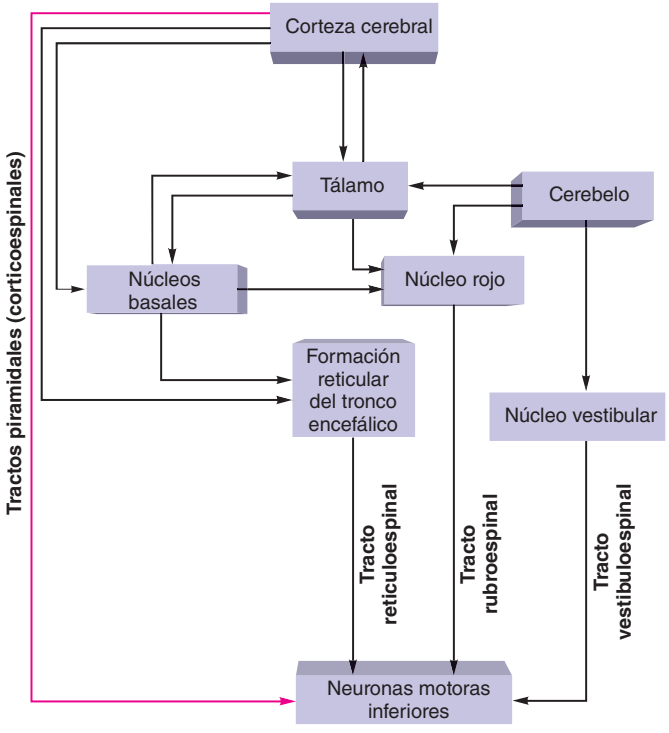


Figura 8-26 Control de músculos esqueléticos por neurona motora superior. Los tractos piramidales (corticoespinales) se muestran en color rosado y las vías motoras descendentes que provienen del tronco encefálico que están controladas por el sistema extrapiramidal se muestran en color negro.

PUNTOS DE CONTROL

10. Explique por qué cada hemisferio cerebral recibe aferencias sensoriales desde el lado contralateral del cuerpo, y dirige eferencias motoras hacia dicho lado.

11a. Liste los tractos del sistema motor piramidal y describa la función del sistema piramidal.

11b. Liste los tractos del sistema extrapiramidal y explique cómo este sistema difiere del sistema motor piramidal.

8.6 PARES CRANEALES Y NERVIOS ESPINALES

El CNS se comunica con el cuerpo por medio de nervios que salen del CNS desde el encéfalo (pares craneales) y desde la médula espinal (nervios espinales). Estos nervios, junto con agregaciones de cuerpos celulares ubicados fuera del CNS, constituyen el PNS.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

12. Identificar las estructuras de un nervio espinal y describir las vías neurales de un arco reflejo.

Como se mencionó en el capítulo 7, el PNS consta de nervios (conjuntos de axones) y sus ganglios (conjuntos de cuerpos celulares) relacionados. Aunque este capítulo se dedica al CNS, este último no puede funcionar sin el PNS. De este modo, esta sección sirve para completar la exposición sobre el CNS, e introduce conceptos relacionados con el PNS que se explorarán más a fondo en capítulos posteriores (en particular los capítulos 9, 10 y 12).

Pares craneales

De los 12 **pares craneales**, dos pares surgen a partir de cuerpos celulares neuronales ubicados en el prosencéfalo y 10 pares surgen a partir del mesencéfalo y el rombencéfalo. Los pares craneales se designan mediante números romanos y por nombres. Los números romanos se refieren al orden en el cual los nervios están colocados desde la parte delantera del encéfalo hacia atrás. Los nombres indican las estructuras inervadas por estos nervios (p. ej., facial) o la principal función de los nervios (p. ej., motor ocular común). El cuadro 8-6 presenta un resumen de los pares craneales.

Casi todos los pares craneales se clasifican como *nervios mixtos*; este término indica que el nervio contiene fibras tanto sensitivas como motoras. De cualquier modo, los pares craneales relacionados con los sentidos especiales (p. ej., olfatorio, óptico) sólo constan de fibras sensoriales. Los cuerpos celulares de estas neuronas sensoriales no están ubicados en el encéfalo, sino en ganglios cerca del órgano sensorial.

Nervios espinales

Hay 31 pares de nervios espinales; estos nervios están agrupados en ocho cervicales, 12 torácicos, cinco lumbares, cinco sacros y un coccígeo de acuerdo con la región de la columna vertebral desde la cual surgen (figura 8-27).

Cada nervio espinal es un nervio mixto compuesto de fibras sensoriales y motoras. Estas fibras están juntas en el nervio, pero se separan cerca de la fijación del nervio a la médula espinal, lo cual produce dos "raíces" para cada nervio. La **raíz dorsal** está compuesta de fibras sensoriales, y la **raíz ventral**, de fibras motoras (figura 8-28). Un agrandamiento de la raíz dorsal, el **ganglio de la raíz dorsal**, contiene los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales. La neurona motora que se muestra en la figura 8-28 es una neurona motora somática que inerva músculos esqueléticos; su cuerpo celular no está localizado en un ganglio sino que está contenido dentro de la sustancia gris de la médula espinal. Como quiera que sea, los cuerpos celulares de algunas neuronas motoras autonómicas (que iner-

Cuadro 8-6 | Resumen de pares craneales

Número y nombre	Composición	Función
I Olfatorio	Sensorial	Olfacción
II Óptico	Sensorial	Visión
III Motor ocular común	Motor	Impulsos motores hacia el elevador del párpado superior y los músculos extrínsecos del ojo, excepto el oblicuo superior y el recto lateral; inervación de los músculos que regulan la cantidad de luz que entra al ojo y que enfocan el cristalino
	Sensorial: propiocepción	Propiocepción proveniente de músculos inervados con fibras motoras
IV Troclear (patético)	Motor	Impulsos motores hacia el músculo oblicuo superior del globo ocular
	Sensorial: propiocepción	Propiocepción proveniente del músculo oblicuo superior del globo ocular
V Trigémino		
División oftálmica	Sensorial	Impulsos sensoriales desde la córnea, la piel de la nariz, la frente y el cuero cabelludo
División maxilar	Sensorial	Impulsos sensoriales desde la mucosa nasal, los dientes y las encías superiores, el paladar, el labio superior y la piel de las mejillas
División mandibular	Sensorial	Impulsos sensoriales provenientes de la región temporal, la lengua, los dientes y las encías inferiores, la piel de la barbilla y el maxilar inferior
	Sensorial: propiocepción	Propiocepción proveniente de músculos de la masticación
	Motor	Impulsos motores hacia músculos de la masticación y el músculo tensor del tímpano
VI Motor ocular externo	Motor	Impulsos motores hacia el músculo recto lateral del globo ocular
	Sensorial: propiocepción	Propiocepción proveniente del músculo recto lateral del globo ocular
VII Facial	Motor	Impulsos motores hacia músculos de la expresión facial y el músculo que tensa el estribo
	Motor: parasimpático	Secreción de lágrimas desde la glándula lagrimal, y salivación desde las glándulas salivales sublingual y submandibular
	Sensorial	Impulsos sensoriales desde papilas gustativas en los dos tercios anteriores de la lengua; sensación de la nariz y el paladar
	Sensorial: propiocepción	Propiocepción proveniente de músculos de la expresión facial
VIII Vestibulococlear	Sensorial	Impulsos sensoriales relacionados con el equilibrio
		Impulsos sensoriales relacionados con la audición
IX Glosofaríngeo	Motor	Impulsos motores hacia músculos de la faringe usados en la deglución
	Sensorial: propiocepción	Propiocepción proveniente de músculos de la faringe
	Sensorial	Impulsos sensoriales provenientes de la faringe, la cavidad del oído medio, el seno carotídeo y papilas gustativas sobre el tercio posterior de la lengua
	Motor: parasimpático	Salivación desde la glándula salival parótida
X Vago	Motor	Contracción de músculos de la faringe (deglución) y de la laringe (fonación)
	Sensorial: propiocepción	Propiocepción desde músculos viscerales
	Sensorial	Impulsos sensoriales desde papilas gustativas en la parte posterior de la lengua; sensaciones desde el pabellón de la oreja; sensaciones viscerales generales
	Motor: parasimpático	Regulación de muchas funciones viscerales
XI Accesorio	Motor	Movimiento laríngeo; paladar blando
		Impulsos motores hacia los músculos trapecio y esternocleidomastoideo para el movimiento de la cabeza, el cuello y los hombros
	Sensorial: propiocepción	Propiocepción proveniente de músculos que mueven la cabeza, el cuello y los hombros
XII Hipogloso	Motor	Impulsos motores hacia músculos intrínsecos y extrínsecos de la lengua y los músculos infrahioideos
	Sensorial: propiocepción	Propiocepción proveniente de músculos de la lengua

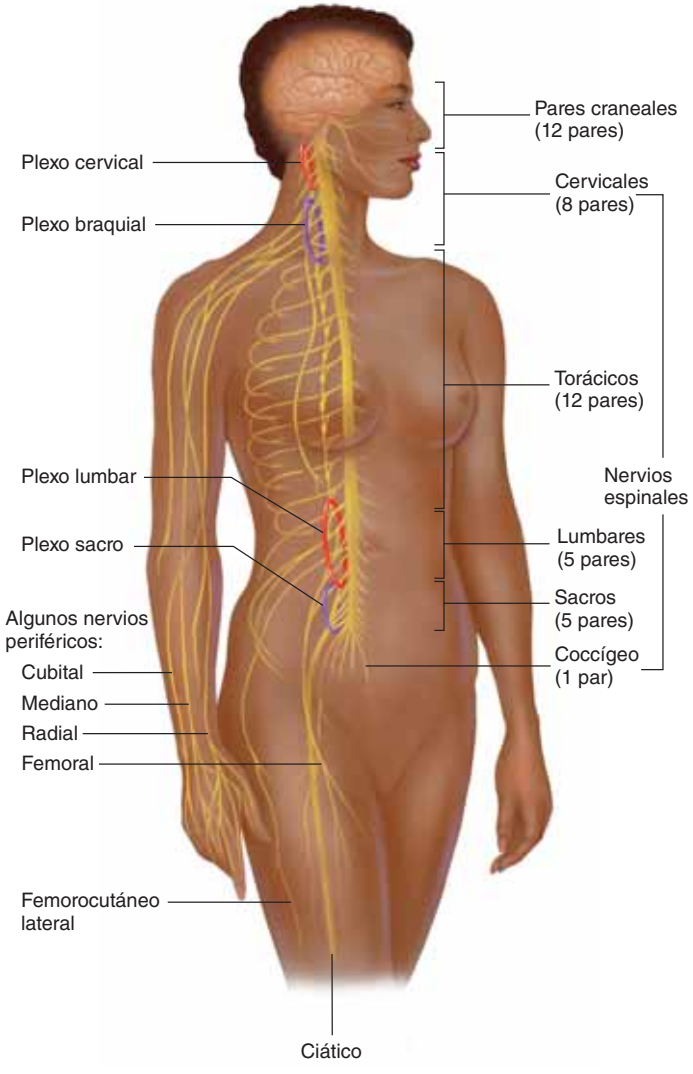


Figura 8-27 Distribución de los nervios espinales. Se interconectan en plexos (que se muestran a la izquierda) y forman nervios periféricos específicos. AP|R

van efectores involuntarios), están ubicados en ganglios fuera de la médula espinal (el sistema nervioso autónomo se comenta por separado en el capítulo 9).

Arco reflejo

Las funciones de los componentes sensorial y motor de un nervio espinal pueden entenderse con mayor facilidad al examinar un reflejo simple; es decir, una respuesta motora inconsciente a un estímulo sensorial. La figura 8-28 muestra la vía neural involucrada en un **arco reflejo**. La estimulación de receptores sensoriales evoca potenciales de acción que se conducen hacia la médula espinal mediante neuronas sensoriales. En el ejemplo que se muestra, una neurona sensorial hace sinapsis con una neurona de asociación (o interneurona) que, a su vez, hace sinapsis con una neurona motora somática. Esta última a continuación conduce impulsos hacia afuera de la médula espinal, hacia el músculo, y estimula una contracción refleja. Note que el encéfalo no está directamente involucrado en esta respuesta refleja a la estimulación sensorial. Algunos arcos reflejos incluso son más simples que éste; en un reflejo de estiramiento muscular (p. ej., el *reflejo rotuliano*), la neurona sensorial hace sinapsis de manera directa con una neurona motora. Otros reflejos son más complejos; comprenden varias neuronas de asociación y dan por resultado respuestas motoras en ambos lados de la médula espinal a diferentes niveles. Estos reflejos del músculo esquelético se describen junto con el control muscular en el capítulo 12, y los reflejos del sistema nervioso autónomo, que comprenden músculo liso y cardiaco, se describen en el capítulo 9.

PISTAS de investigación clínica

Frank produjo un reflejo rotuliano normal con ambas piernas.

- ¿Cómo se produce un reflejo rotuliano?
- ¿Por qué Frank produciría un reflejo rotuliano normal pese a su apoplejía?

PUNTOS DE CONTROL

12a. Defina los términos *raíz dorsal, ganglio de la raíz dorsal, raíz ventral* y *nervio mixto.*

12b. Describa las vías y estructuras neurales involucradas en un arco reflejo.

RESUMEN de investigación clínica

Frank evidentemente sufrió un accidente vascular cerebral, también conocido como *apoplejía*. La obstrucción del flujo sanguíneo en una arteria cerebral dañó parte de la circunvolución precentral (corteza motora) en el hemisferio izquierdo. Puesto que la mayor parte de los tractos corticoespinales se decusan en las pirámides, esto causó parálisis en el lado derecho de su cuerpo. Sus nervios espinales no quedaron dañados, de modo que su reflejo rotuliano quedó intacto. El daño del hemisferio cerebral izquierdo al parecer incluyó daño del área de Broca, lo que produjo una afasia característica que acompañó a la parálisis del lado derecho del cuerpo.

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 8 sobre *Ataxia* en el sitio de Connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.

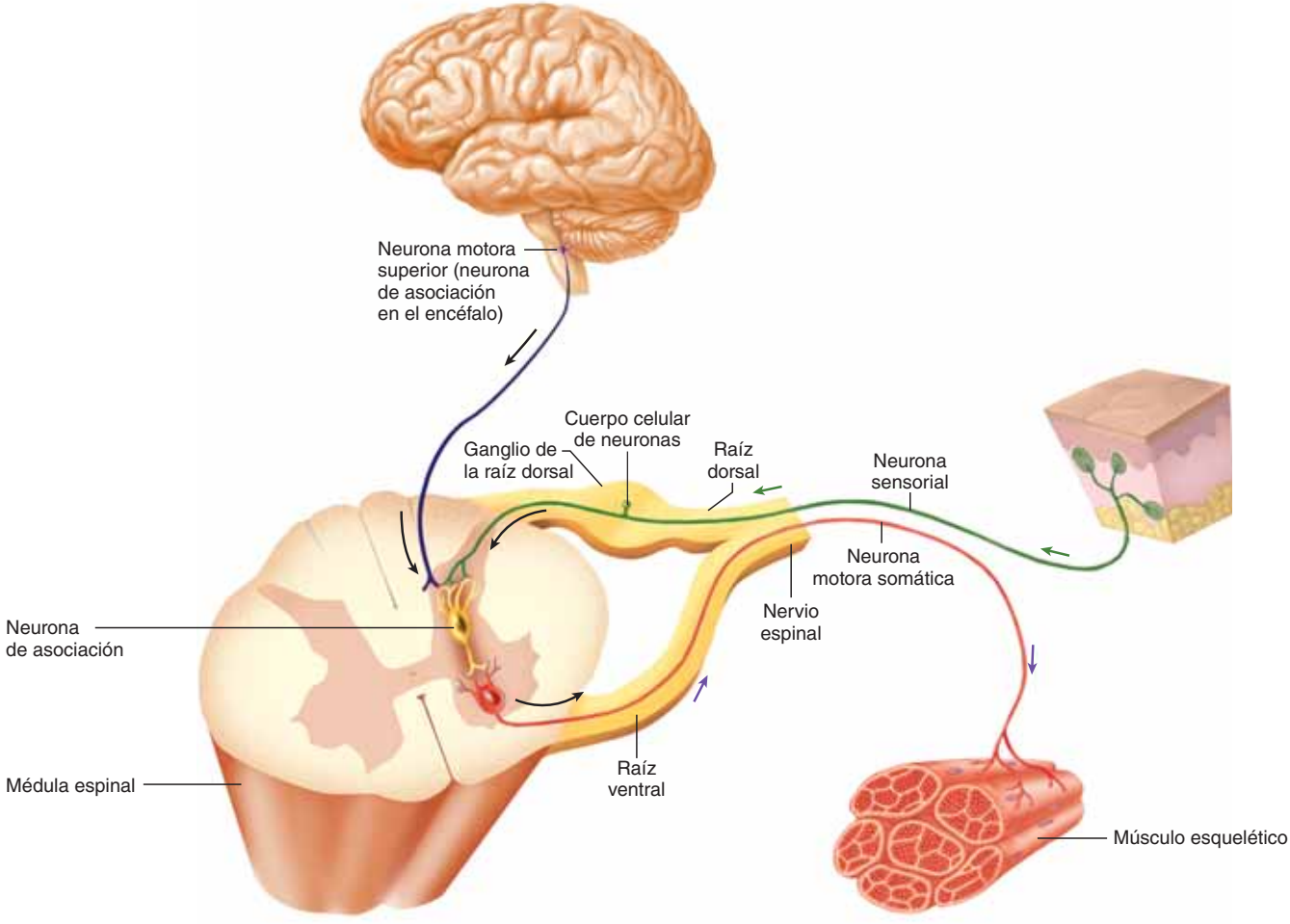


Figura 8-28 **Activación de neuronas motoras somáticas.** Las neuronas motoras somáticas pueden ser estimuladas por neuronas de asociación espinales, como se muestra aquí, o de manera directa por neuronas sensoriales, en un arco reflejo que no comprende el encéfalo. Las neuronas de asociación y las neuronas motoras espinales también pueden ser estimuladas por neuronas de asociación (llamadas neuronas motoras superiores) en las áreas motoras del encéfalo. Esto proporciona control voluntario de músculos esqueléticos. AP|R

connect
ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0 —simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN

8.1 Organización estructural del encéfalo 207

A. Durante el desarrollo embrionario, se forman cinco regiones en el encéfalo: telencéfalo, diencéfalo, mesencéfalo, metencéfalo y mielencéfalo.
1. El telencéfalo y el diencéfalo constituyen el prosencéfalo; el mesencéfalo es el cerebro medio, y el rombencéfalo está compuesto por el metencéfalo y el mielencéfalo.
2. El CNS empieza como un tubo hueco y, así, el encéfalo y la médula espinal son huecos. Las cavidades del encéfalo se conocen como ventrículos.

8.2 Cerebro 209

A. El cerebro consta de dos hemisferios conectados por un tracto de fibras grande llamado cuerpo calloso.
1. La parte externa del cerebro, la corteza cerebral, consta de sustancia gris.
2. Bajo la sustancia gris está la sustancia blanca, pero los núcleos de la sustancia gris, conocidos como los núcleos basales, yacen en planos profundos dentro de la sustancia blanca del cerebro.
3. Los potenciales sinápticos dentro de la corteza cerebral producen la actividad eléctrica que se observa en un electroencefalograma (EEG).

B. Los dos hemisferios cerebrales muestran cierta especialización de función, fenómeno llamado lateralización cerebral.
1. En la mayoría de las personas, el hemisferio izquierdo es dominante en la habilidad de lenguaje y analítica, mientras que el hemisferio derecho es más importante en el reconocimiento de patrón, la composición musical, el canto y el reconocimiento de rostros.
2. Los dos hemisferios cooperan en sus funciones; esta cooperación es auxiliada por la comunicación entre ambos por medio del cuerpo calloso.

C. Regiones particulares de la corteza cerebral izquierda parecen ser importantes en la habilidad de lenguaje; cuando estas áreas quedan dañadas, sobrevienen tipos característicos de afasias.
1. El área de Wernicke está involucrada en la comprensión del lenguaje, mientras que el área de Broca se requiere para el desempeño mecánico del habla.
2. Se cree que el área de Wernicke controla el área de Broca por medio del fascículo arqueado.
3. Se cree que la circunvolución angular integra diferentes fuentes de información sensorial, y se proyecta hacia el área de Wernicke.

D. El sistema límbico y el hipotálamo son regiones del encéfalo que han quedado implicadas como centros para diversas emociones.

E. La memoria puede dividirse en categorías a corto plazo y a largo plazo.
1. Los lóbulos temporales mediales —en particular el hipocampo y quizá el núcleo amigdaloide— parecen requerirse para la consolidación de memoria a corto plazo hacia memoria a largo plazo.
2. Aspectos particulares de un recuerdo pueden almacenarse en muchas regiones del encéfalo.
3. La potenciación a largo plazo es un fenómeno que puede estar involucrado en algunos aspectos de la memoria.

8.3 Diencéfalo 226

A. El diencéfalo es la región del prosencéfalo que incluye el tálamo, epitálamo, hipotálamo y la glándula hipófisis.
1. El tálamo sirve como un importante centro de retransmisión para información sensorial, entre sus otras funciones.
2. El epitálamo contiene un plexo coroideo, donde se forma el líquido cefalorraquídeo. La glándula pineal, que secreta la hormona melatonina, también forma parte del epitálamo.
3. El hipotálamo forma el piso del tercer ventrículo y la hipófisis está ubicada en posición inmediatamente inferior al hipotálamo.

B. El hipotálamo es el principal centro de control para actividades viscerales.
1. El hipotálamo contiene centros para el control de la sed, el hambre, la temperatura corporal y (junto con el sistema límbico) diversas emociones.
2. El hipotálamo regula las secreciones de la glándula hipófisis. Controla la parte posterior de la hipófisis por medio de un tracto de fibras y la parte anterior de la hipófisis mediante hormonas.

8.4 Mesencéfalo y rombencéfalo 229

A. El mesencéfalo contiene los colículos superior e inferior, que están involucrados en reflejos visuales y auditivos, respectivamente, y núcleos que contienen neuronas dopaminérgicas que se proyectan hacia el cuerpo estriado y el sistema límbico del prosencéfalo.

B. El rombencéfalo consta de dos regiones: el metencéfalo y el mielencéfalo.
1. El metencéfalo contiene la protuberancia anular y el cerebelo. La protuberancia anular contiene núcleos para cuatro pares de nervios craneales y el cerebelo desempeña un importante papel en el control de los movimientos musculoesqueléticos.
2. El mielencéfalo consta de sólo una región, el bulbo raquídeo, que contiene centros para la regulación de funciones vitales como la respiración y el control del sistema cardiovascular.

C. El RAS es un sistema de despertamiento ascendente que consta de neuronas interconectadas de la formación reticular que se extienden desde la protuberancia anular hasta el mesencéfalo.
1. El despertamiento se promueve por diferentes tractos neurales del RAS que liberan ACh, diferentes neurotransmisores monoamina y un neurotransmisor polipeptídico conocido como orexina (o hipocretina-1).
2. La actividad del RAS queda inhibida por neuronas que liberan GABA y esta actividad es necesaria para el sueño.

8.5 Tractos de la médula espinal 232

A. Los tractos ascendentes transportan información sensorial desde órganos sensoriales por la médula espinal hacia el encéfalo.

B. Los tractos descendentes son tractos motores y se dividen en dos grupos: los sistemas piramidal y extrapiramidal.

1. Los tractos piramidales son los tractos corticoespinales. Empiezan en la circunvolución precentral y descienden, sin hacer sinapsis, hacia la médula espinal.
2. Casi todas las fibras corticoespinales se decusan en las pirámides del bulbo raquídeo.
3. Regiones de la corteza cerebral, los núcleos basales y el cerebelo controlan los movimientos de manera indirecta al hacer sinapsis con otras regiones que dan lugar a tractos de fibras extrapiramidales descendentes.
4. El principal tracto motor extrapiramidal es el tracto reticuloespinal, que tiene su origen en la formación reticular del mesencéfalo.

8.6 Pares craneales y nervios espinales 236

A. Hay 12 pares craneales. Casi todos éstos son mixtos, pero algunos son exclusivamente sensoriales.

B. Hay 31 pares de nervios espinales; cada par contiene fibras tanto sensoriales como motoras.
1. La raíz dorsal de un nervio espinal contiene fibras sensoriales y los cuerpos celulares de estas neuronas están contenidos en el ganglio de la raíz dorsal.
2. La raíz ventral de un nervio espinal contiene fibras motoras.

C. Un arco reflejo es una vía neural que comprende una neurona sensorial y una neurona motora. En algunos reflejos también pueden estar involucrada una o más neuronas de asociación.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de la circunvolución precentral es *verdadera*?
   a. Está involucrada en el control motor.
   b. Está involucrada en la percepción sensorial.
   c. Está situada en el lóbulo frontal.
   d. Tanto *a* como *c* son verdaderas.
   e. Tanto *b* como *c* son verdaderas.
2. En la mayoría de las personas, el hemisferio derecho controla el movimiento de
   a. el lado derecho del cuerpo principalmente.
   b. el lado izquierdo del cuerpo principalmente.
   c. los lados tanto derecho como izquierdo del cuerpo por igual.
   d. sólo la cabeza y el cuello.
3. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de los núcleos basales es *verdadera*?
   a. Están ubicados en el cerebro.
   b. Contienen el núcleo caudado.
   c. Están involucrados en el control motor.
   d. Forman parte del sistema extrapiramidal.
   e. Todas las anteriores son verdaderas.
4. ¿Cuál de los siguientes actúa como un centro de retransmisión para la sensación somatoestésica?
   a. El tálamo.
   b. El hipotálamo.
   c. El núcleo rojo.
   d. El cerebelo.
5. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca del bulbo raquídeo es *falsa*?
   a. Contiene núcleos para algunos pares craneales.
   b. Contiene el centro apnéustico.
   c. Contiene el centro vasomotor.
   d. Contiene tractos de fibras ascendentes y descendentes.
6. El sistema activador reticular
   a. está compuesto de neuronas que forman parte de la formación reticular.
   b. es una disposición laxa de neuronas con muchas sinapsis que hacen interconexiones.
   c. está localizado en el tronco encefálico y en el mesencéfalo.
   d. funciona para despertar la corteza cerebral para que reciba información sensorial que está llegando.
   e. todas las anteriores lo describen correctamente.
7. En el control de la emoción y la motivación, el sistema límbico funciona junto con
   a. la protuberancia anular.
   b. el tálamo.
   c. el hipotálamo.
   d. el cerebelo.
   e. los núcleos basales.
8. La habilidad verbal predomina en
   a. el hemisferio izquierdo de personas diestras.
   b. el hemisferio izquierdo de la mayoría de las personas zurdas.
   c. el hemisferio derecho de 97% de las personas.
   d. tanto *a* como *b*.
   e. tanto *b* como *c*.
9. La consolidación de la memoria a corto plazo hacia memoria a largo plazo parece ser una función de
   a. la sustancia negra.
   b. el hipocampo.
   c. los pedúnculos cerebrales.
   d. el fascículo arqueado.
   e. la circunvolución precentral.

Para las preguntas 10 a la 12, relacione la naturaleza que presenta la afasia con su causa (las opciones se listan después de la pregunta 12).

10. Buena comprensión; puede hablar y escribir, mas no leer (aunque puede ver).
11. Buena comprensión; el habla es lenta y difícil (pero no hay daño de la habilidad motora).
12. Comprensión inadecuada; el lenguaje es fluido pero sin sentido.
    a. Daño del área de Broca.
    b. Daño del área de Wernicke.
    c. Daño de la circunvolución angular.
    d. Daño de la circunvolución precentral.
13. La hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina se sintetizan en los núcleos supraóptico y paraventricular, que están situados en
    a. el tálamo.
    b. la glándula pineal.
    c. la glándula hipófisis.
    d. el hipotálamo.
    e. la protuberancia anular.

14. Los colículos superiores son cuerpos gemelos dentro de los cuerpos cuadrigéminos del mesencéfalo involucrados en
    a. reflejos visuales.
    b. reflejos auditivos.
    c. la retransmisión de información cutánea.
    d. la liberación de hormonas hipofisarias.
15. La consolidación de la memoria declarativa requiere el _____; la memoria de trabajo requiere el _____.
    a. lóbulo occipital; hipocampo.
    b. lóbulo temporal medial; corteza prefrontal.
    c. lóbulo frontal; amígdala.
    d. hipotálamo; circunvolución precentral.

Pruebe su entendimiento

16. Defina el término *decusación* y explique su importancia en términos del sistema motor piramidal.
17. Describa la ubicación del hipotálamo y liste sus funciones. Explique cómo sirve como un enlace entre los sistemas nervioso y endocrino.
18. El tálamo se ha descrito como un "tablero de mando". Explique por qué, describiendo la vía de la información sensorial somática desde los receptores hasta la corteza cerebral.
19. Distinga entre los diferentes tipos de memoria, e identifique las regiones del encéfalo involucradas en cada tipo.
20. Describa las categorías y los patrones EEG del sueño, y explique los posibles beneficios de esas categorías del sueño.
21. La estimulación eléctrica de los núcleos basales o el cerebelo puede producir movimientos musculoesqueléticos. Describa las vías mediante las cuales estas regiones del encéfalo controlan la actividad motora.
22. Defina el término *ablación*. Dé dos ejemplos de cómo esta técnica experimental se ha usado para aprender acerca de la función de regiones particulares del encéfalo.
23. Explique cómo el estudio de los pacientes con "encéfalo dividido" ha contribuido a la investigación sobre la función de los hemisferios cerebrales. Proponga algunos experimentos que revelarían la lateralización de la función en los dos hemisferios.
24. ¿Qué evidencia se tiene de que el área de Wernicke tal vez controle el área de Broca? ¿Qué evidencia hay que la circunvolución angular envía información al área de Wernicke?
25. Diga dos razones por las cuales los investigadores distinguen entre memoria a corto plazo y a largo plazo.
26. Describa evidencia que muestre que el hipocampo participa en la consolidación de la memoria a corto plazo. Después de que se establece memoria a largo plazo, ¿por qué puede ser innecesaria la participación del hipocampo?
27. ¿Es posible estar consciente de una acción refleja que comprenda los músculos esqueléticos? ¿Esta conciencia se necesita para la respuesta? Explique, identificando las vías neurales involucradas en la respuesta refleja y la conciencia de que hay un estímulo.
28. Describa el sistema activador reticular, y explique cómo las anfetaminas causan despertamiento, y el alcohol causa somnolencia.

Pruebe su habilidad analítica

29. El síndrome alcohólico fetal, producido por consumo excesivo de alcohol durante el embarazo, afecta diferentes aspectos del desarrollo embrionario. Dos regiones del encéfalo que se sabe que quedan en particular dañadas en este síndrome son el cuerpo calloso y los núcleos basales. Especule respecto a qué efectos puede producir el daño de estas áreas.
30. Estudios recientes sugieren que la actividad del lóbulo temporal medial se necesita para la recuperación de la memoria. ¿Cuál es la diferencia entre el almacenamiento y la recuperación de memoria, y qué evidencia científica podría permitir distinguirlos?
31. Se ha hablado mucho (en particular por los zurdos) del hecho de que Leonardo da Vinci era zurdo. ¿Cree que sus logros de alguna manera se relacionan con el hecho de haber sido zurdo? ¿Por qué sí o por qué no?
32. Las personas bajo estrés crónico pueden sufrir atrofia del hipocampo. ¿De qué modo afecta esto su capacidad para aprender, y qué tipo de aprendizaje estaría más afectado? ¿Qué tipo estaría menos afectado? Explique.
33. ¿Qué víctima de apoplejía tiene más probabilidades de presentar alteración del habla, aquella con parálisis del lado derecho, o la que presenta parálisis del lado izquierdo? Explique. Especule acerca de qué cambios podrían ocurrir en el encéfalo para permitir que hubiera ganancias en la recuperación del habla.
34. Los neurólogos han notado que los pacientes con lesiones (daño) en la unión del mesencéfalo y el diencéfalo del prosencéfalo tienen problemas para despertarse luego de estar dormidos. En otros pacientes, las lesiones en el área hipotalámica lateral producen somnolencia grave, incluso coma. Identifique el sistema cerebral alterado por estas lesiones, y explique cómo podrían producirse estos efectos.

Pruebe su habilidad cuantitativa

En el cuadro 7-3 se proporcionan los diámetros del axón y las velocidades de conducción requeridos para responder a las preguntas que siguen.

En un reflejo rotuliano, suponga que el axón sensorial y el axón motor que se extienden entre el músculo y la médula espinal miden, cada uno, 16 pulgadas de largo. El axón sensorial tiene un diámetro de 17 μm, y el axón motor, uno de 9 μm. Dado que una pulgada equivale a 2.54 cm, y que una velocidad de 1 m/s es igual a 2.24 millas por hora, responda las preguntas que siguen.

35. ¿Cuál es la longitud de cada axón en centímetros y metros?
36. ¿Cuál es el índice de conducción del axón sensorial en metros por segundo y millas por hora?
37. ¿Cuál es el índice de conducción del axón motor en metros por segundo y en millas por hora?
38. ¿Cuánto tiempo se requerirá, en segundos y milisegundos, para que un potencial de acción se conduzca en toda la longitud del axón sensorial?
39. ¿Cuánto tiempo se requerirá, en segundos y milisegundos, para que un potencial de acción se conduzca en toda la longitud del axón motor?
40. Suponga que el tiempo medido desde el inicio de los potenciales de acción en la neurona sensorial hasta el final de los potenciales de acción en la neurona motora es de 15 ms. ¿Cuánto tiempo se requirió para la transmisión sináptica?

CAPÍTULO

9

Sistema nervioso autónomo

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

9.1 Control neural de efectores involuntarios 244
Neuronas del sistema nervioso autónomo 244
Órganos efectores viscerales 245

9.2 Divisiones del sistema nervioso autónomo 246
División simpática 246
División parasimpática 247

9.3 Funciones del sistema nervioso autónomo 251
Transmisión sináptica adrenérgica y colinérgica 251
Respuestas a la estimulación adrenérgica 252
Respuestas a la estimulación colinérgica 256
Otros neurotransmisores del sistema nervioso autónomo 258
Órganos con inervación doble 258
Órganos sin inervación doble 260
Control del sistema nervioso autónomo por centros encefálicos superiores 260

Interacciones 262

Resumen 263

Actividades de revisión 264

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Acetilcolina como neurotransmisor 185**
- **Noradrenalina como neurotransmisor 194**
- **Mesencéfalo y rombencéfalo 229**
- **Pares craneales y nervios espinales 236**



Investigación clínica

Cathy tiene asma y tuvo que usar su inhalador antes de presentar su examen de fisiología. Más tarde, en el laboratorio de fisiología, midió su frecuencia del pulso y su presión arterial y encontró que estaban más altas que lo habitual. La siguiente semana, después de administrar algunos fármacos (adrenalina, atropina y otros) en el corazón de una rana, presentó cefalea intensa y boca seca. Cuando se miró al espejo notó que sus pupilas estaban dilatadas.

Algunos de los términos y conceptos nuevos que encontrará comprenden:

- Efectos adrenérgicos y lucha o huida
- Receptores alfa y beta-adrenérgicos y sus agonistas y antagonistas
- Efectos colinérgicos muscarínicos y atropina

9.1 CONTROL NEURAL DE EFECTORES INVOLUNTARIOS

El sistema nervioso autónomo ayuda a regular las actividades del músculo cardiaco, los músculos lisos y glándulas. En esta regulación, los impulsos se conducen desde el sistema nervioso central (CNS, del inglés *central nervous system*) mediante un axón que hace sinapsis con una segunda neurona autonómica. Es el axón de esta segunda neurona en la vía el que inerva los efectores involuntarios.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de

1. **Describir la organización de las neuronas motoras del sistema nervioso autónomo.**
2. **Describir cómo la regulación neural de los músculos lisos y cardiaco difiere de la regulación neural de los músculos esqueléticos.**

Los nervios motores autónomos inervan órganos cuyas funciones por lo general no están bajo control voluntario. Los efectores que muestran respuesta a la regulación autonómica comprenden **músculo cardiaco** (el corazón), **músculos lisos** y **glándulas**. Estos efectores forman parte de los *órganos viscerales* (órganos dentro de las cavidades corporales) y de vasos sanguíneos. Los efectos involuntarios de la inervación autonómica contrastan con el control voluntario de los músculos esqueléticos por medio de neuronas motoras somáticas.

Neuronas del sistema nervioso autónomo

Las neuronas del sistema nervioso periférico (PNS, del inglés *peripheral nervous system*) que conducen impulsos desde el CNS se conocen como *neuronas motoras*, o *eferentes* (sección 7.1). Hay dos categorías principales de neuronas motoras: somáticas y autonómicas. Las neuronas motoras somáticas tienen su cuerpo celular dentro del CNS y envían axones hacia músculos esqueléticos, que por lo general están bajo control voluntario. Esto se describió en forma breve en la figura 8-28 en la sección sobre el arco reflejo. El control de músculos esqueléticos por neuronas motoras somáticas se comenta a fondo en la sección 12.5.

A diferencia de las neuronas motoras somáticas, que conducen impulsos a lo largo de un axón único desde la médula espinal hasta la unión neuromuscular, el control motor del sistema nervioso autónomo comprende dos neuronas en la vía eferente (figura 9-1 y cuadro 9-1). La primera de estas neuronas tiene su cuerpo celular en la sustancia gris del encéfalo o la médula espinal. El axón de esta neurona no inerva de manera directa el órgano efector, sino que hace sinapsis con una segunda neurona dentro de un *ganglio autonómico* (un ganglio es un conjunto de cuerpos celulares fuera del CNS). Así, la primera neurona se llama **neurona preganglionar**. La segunda neurona en esta vía, llamada **neurona posganglionar**, tiene un axón que se extiende desde el ganglio autonómico hasta un órgano efector, donde hace sinapsis con su tejido blanco (figura 9-1).

Las fibras preganglionares del sistema nervioso autónomo se originan en el mesencéfalo y el rombencéfalo, y en los niveles torácico superior al cuarto sacro de la médula espinal. Los ganglios autónomos están ubicados en la cabeza, el cuello y el abdomen; las cadenas de ganglios autónomos también son paralelas a los lados derecho e izquierdo de la médula espinal. El origen de las fibras preganglionares y la ubicación de los ganglios autónomos ayudan a distinguir las *divisiones simpática* y

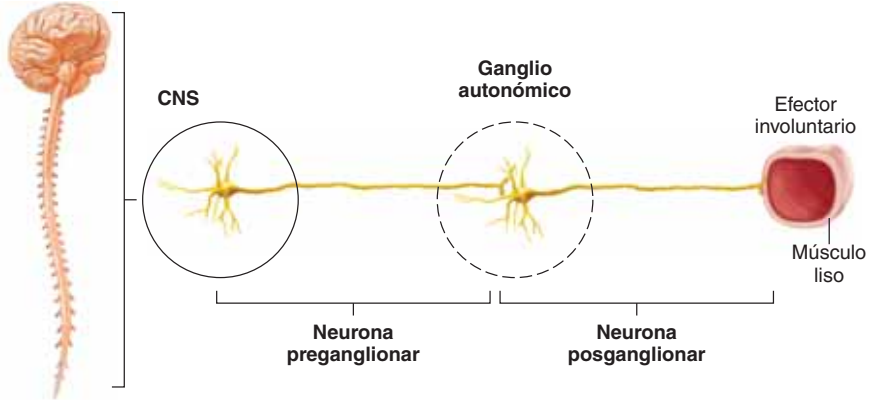


Figura 9-1 El sistema nervioso autónomo tiene neuronas preganglionares y posganglionares. Las neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo tienen cuerpos celulares en el CNS, mientras que las posganglionares tienen cuerpos celulares dentro de los ganglios del sistema nervioso autónomo. Las divisiones simpática y parasimpática difieren en las ubicaciones particulares de sus cuerpos celulares de neuronas preganglionares dentro del CNS, y en la ubicación de sus ganglios.

Cuadro 9-1 | Comparación del sistema motor somático y el sistema motor del sistema nervioso autónomo

Característica	Motor somático	Motor del sistema nervioso autónomo
Órganos efectores	Músculos esqueléticos	Músculo cardiaco, músculo liso y glándulas
Presencia de ganglios	No hay ganglios	Cuerpos celulares de fibras posganglionares del sistema nervioso autónomo ubicados en ganglios paravertebrales, prevertebrales (colaterales) y terminales
Número de neuronas desde el CNS hacia el efector	Una	Dos
Tipo de unión neuromuscular	Placa terminal motora especializada	No hay especialización de la membrana postsináptica; todas las áreas de células de músculo liso contienen proteínas receptoras para neurotransmisores
Efecto del impulso nervioso sobre el músculo	Sólo excitador	Excitadora o inhibidora
Tipo de fibras nerviosas	De conducción rápida, gruesas (9 a 13 μm) y mielinizadas	Conducción lenta; las fibras preganglionares están ligeramente mielinizadas pero son delgadas (3 μm); las fibras posganglionares son amielínicas y muy delgadas (de alrededor de 1.0 μm)
Efecto de la desnervación	Parálisis fláccida y atrofia	El tono y la función musculares persisten; las células blanco muestran hipersensibilidad por desnervación

parasimpática del sistema nervioso autónomo, que se comentan más adelante en este capítulo.

Las neuronas sensoriales que conducen información desde las vísceras para reflejos nerviosos del sistema nervioso autónomo pueden tener las mismas características anatómicas que las involucradas en reflejos motores somáticos (figura 8-28). Es decir, la información sensorial entra a la médula espinal en las raíces dorsales de los nervios espinales. Sin embargo, en lugar de eso, algo de información sensorial visceral importante puede entrar al encéfalo en pares craneales. Por ejemplo, axones sensoriales en los pares craneales IX y X llevan hacia el encéfalo información sobre presión arterial, pH plasmático y concentración de oxígeno. Estos son nervios mixtos, que contienen axones tanto sensoriales como motores parasimpáticos.

Órganos efectores viscerales

Dado que el sistema nervioso autónomo ayuda a regular las actividades de glándulas, músculos lisos y músculo cardiaco, el control autonómico es un aspecto integral de las características fisiológicas de casi todos los sistemas del cuerpo. La regulación autonómica, entonces, desempeña funciones en la regulación endocrina (capítulo 11), la función del músculo liso (capítulo 12), el funcionamiento del corazón y la circulación (capítulos 13 y 14) y, de hecho, todos los sistemas restantes que se van a comentar. Aunque las funciones de los órganos blanco de la inervación autonómica se describen en capítulos subsiguientes; aquí se consideran algunas de las características comunes de la regulación autonómica.

A diferencia de los músculos esqueléticos, que entran en un estado de parálisis fláccida y atrofia cuando se cortan sus nervios motores, los efectores involuntarios son un poco independientes de su inervación; por ejemplo, los músculos lisos mantienen un tono (tensión) en reposo en ausencia de estimulación nerviosa. De hecho, el daño de un nervio del sistema nervioso autónomo hace que su tejido blanco sea más sensible que lo normal a agentes estimuladores; este fenómeno se conoce como **hipersensibilidad por denervación**. Esos cambios compensadores pueden explicar por qué, por ejemplo, la capacidad de la mucosa del estómago para secretar ácido puede restituirse después de que se ha cortado su aporte neural proveniente del nervio vago. (Este procedimiento se llama vagotomía y a veces se efectúa como un tratamiento para úlceras.)

Además de su tono muscular intrínseco ("integrado"), el músculo cardiaco y muchos músculos lisos llevan su autonomía un paso más allá. Estos músculos pueden contraerse de manera rítmica, incluso en ausencia de estimulación nerviosa, en respuesta a ondas eléctricas de despolarización iniciadas por los propios músculos. La inervación autonómica simplemente aumenta o disminuye esta actividad intrínseca. Los nervios del sistema nervioso autónomo también mantienen un tono en reposo, en el sentido de que sostienen un índice de activación basal que puede aumentar o disminuir. La disminución de las aferencias excitadoras hacia el corazón, por ejemplo, reducirá la frecuencia de latido.

La liberación de acetilcolina (ACh) a partir de neuronas motoras somáticas siempre estimula el órgano efector (músculos esqueléticos). En contraste, algunos nervios del sistema nervioso autónomo liberan neurotransmisores que inhiben la actividad de sus efectores; por ejemplo, un aumento de la actividad del vago, un nervio que proporciona fibras inhibidoras al corazón, producirá la disminución de la frecuencia cardiaca mientras que una disminución de estas aferencias inhibidoras la aumentará.

✔ | PUNTOS DE CONTROL

1. Describa las neuronas preganglionares y posganglionares en el sistema nervioso autónomo. Use un diagrama para ilustrar la diferencia en las eferencias entre nervios somáticos y del sistema nervioso autónomo.
2. Compare el control del músculo cardiaco y de los músculos lisos con el de los músculos esqueléticos. ¿De qué modo cada tipo de tejido muscular queda afectado por el corte de su inervación?

9.2 DIVISIONES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Las neuronas preganglionares de la división simpática se originan en los niveles torácico y lumbar de la médula espinal, y envían axones hacia ganglios simpáticos, que son paralelos a la médula espinal. Las neuronas preganglionares de la división parasimpática se originan en el encéfalo y en el nivel sacro de la médula espinal, y envían axones hacia ganglios ubicados en órganos efectores o cerca de los mismos.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de

3. **Describir la estructura del sistema nervioso simpático, lo cual incluye localizar los ganglios y las estructuras preganglionares y posganglionares.**
4. **Explicar la relación entre el sistema nervioso simpático y la médula suprarrenal.**
5. **Describir la estructura y las vías de inervación de la división parasimpática del sistema nervioso autónomo.**

Las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo comparten algunas características estructurales. Ambas constan de neuronas preganglionares que se originan en el CNS, y neuronas posganglionares que se originan fuera del CNS en ganglios. Empero, el origen específico de las fibras preganglionares y la ubicación de los ganglios difieren en las dos divisiones del sistema nervioso autónomo.

División simpática

La **división simpática** también se llama *división toracolumbar* del sistema nervioso autónomo porque sus fibras preganglionares salen de la médula espinal, en las raíces ventrales de los nervios espinales, desde el primer nivel torácico (T1) hasta el segundo nivel lumbar (L2). Casi todas las fibras nerviosas simpáticas se separan de las fibras motoras somáticas y hacen sinapsis con neuronas posganglionares dentro de una doble hilera de ganglios simpáticos, llamados **ganglios paravertebrales**, ubicados a ambos lados de la médula espinal (figura 9-2). Los ganglios dentro de cada hilera están interconectados y forman una **cadena de ganglios simpáticos** paralela a la médula espinal en cada lado.

Los axones simpáticos preganglionares mielinizados salen de la médula espinal en las raíces ventrales de los nervios espinales, pero pronto divergen desde los nervios espinales dentro de vías cortas llamadas *ramas comunicantes blancas.* Los axones dentro de cada rama entran a la cadena de ganglios simpáticos, donde pueden viajar hacia ganglios a diferentes niveles y hacer sinapsis con neuronas simpáticas posganglionares. Los axones de las neuronas simpáticas posganglionares son amielínicos y forman las *ramas comunicantes grises* a medida que regresan a los nervios espinales y viajan como parte de estos últimos hasta sus órganos efectores (figura 9-3). Dado que los axones simpáticos son un componente de los nervios espinales, están ampliamente distribuidos hacia los músculos esqueléticos y la piel del cuerpo, donde inervan vasos sanguíneos y otros efectores involuntarios.

Ocurre *divergencia* dentro de la cadena simpática de ganglios a medida que las fibras preganglionares se ramifican para hacer sinapsis con muchas neuronas posganglionares situadas en los ganglios a diferentes niveles en la cadena. Aquí también sucede *convergencia* cuando una neurona posganglionar recibe aferencias sinápticas desde un gran número de fibras preganglionares. La divergencia de impulsos desde la médula

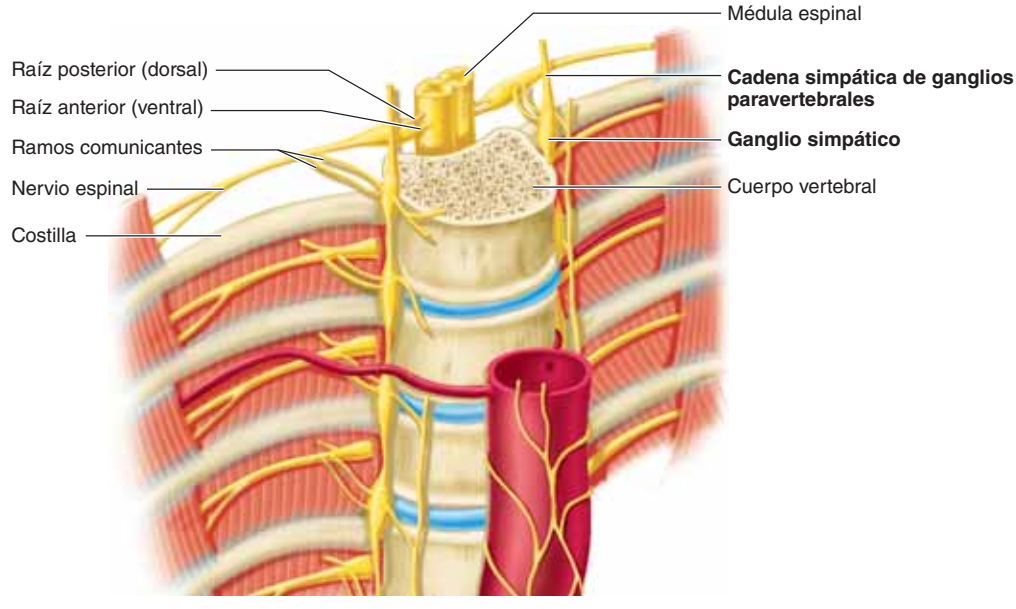


Figura 9-2 **La cadena simpática de ganglios paravertebrales.** Este diagrama muestra la relación anatómica entre los ganglios simpáticos y la columna vertebral y la médula espinal. AP R

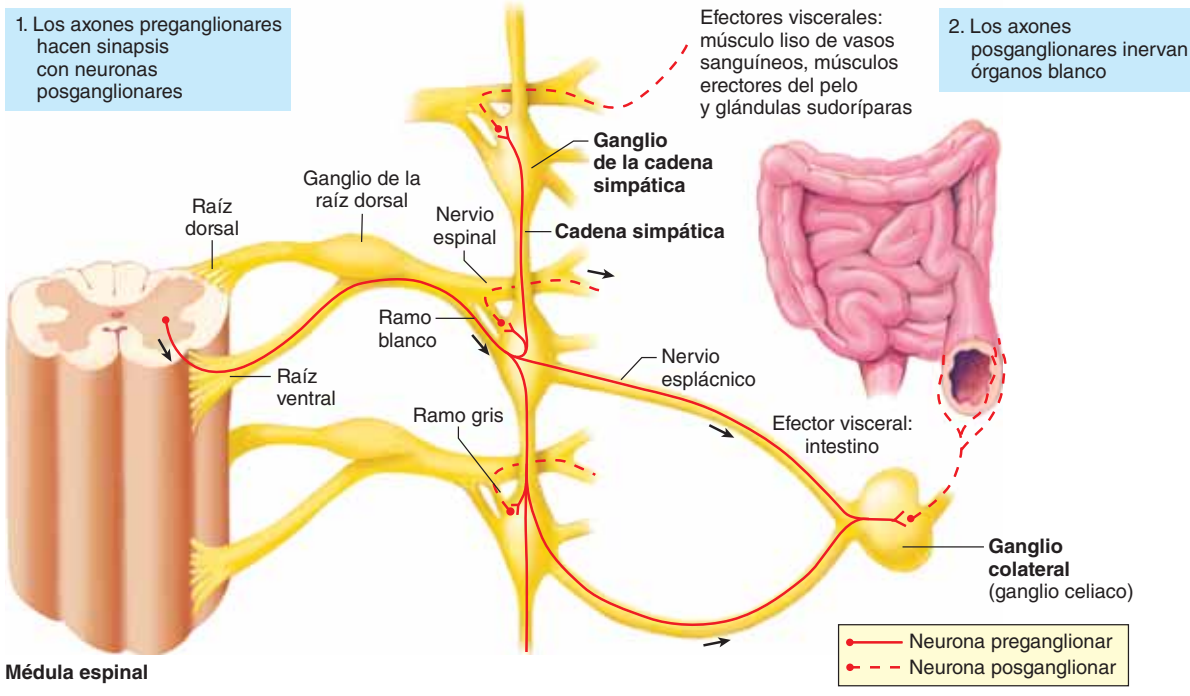


Figura 9-3 **La vía de las neuronas simpáticas.** Las neuronas preganglionares entran a la cadena de ganglios simpáticos en el ramo blanco (uno de los dos ramos comunicantes). Algunas hacen sinapsis ahí, y el axón posganglionar sale del ramo gris para volver a unirse a un nervio espinal. Otras pasan a través de los ganglios sin hacer sinapsis; éstas finalmente hacen sinapsis en un ganglio colateral, como el ganglio celiaco.

espinal hacia los ganglios, y la convergencia de impulsos dentro de los ganglios pueden dar como resultado la **activación masiva** de casi todas las neuronas simpáticas posganglionares. Esta activación masiva permite que toda la división simpática esté tónicamente (constantemente) activa hasta cierto grado, y que aumente su actividad en respuesta a situaciones de "lucha o huida" (sección 9.3). Con todo, no siempre ocurre activación masiva. En respuesta a estímulos viscerales particulares (como cambios de la presión arterial, el volumen sanguíneo y la osmolalidad plasmática), el CNS puede dirigir incrementos o disminuciones apropiados de la actividad de axones simpáticos posganglionares para el corazón y los riñones, que permiten a estos órganos compensar para los cambios y mantener la homeostasis.

Ganglios colaterales

Muchas fibras preganglionares que salen de la médula espinal por debajo del nivel del diafragma pasan a través de la cadena simpática de ganglios sin hacer sinapsis. Más allá de la cadena simpática, estas fibras preganglionares forman *nervios esplácnicos.* Las fibras preganglionares en los nervios esplácnicos hacen sinapsis en **ganglios colaterales**, o **prevertebrales**, los cuales incluyen los *ganglios celiaco, mesentérico superior* y *mesentérico inferior* (figura 9-4). Las fibras posganglionares que surgen a partir de los ganglios colaterales inervan órganos de los sistemas digestivo, urinario y reproductor.

Glándulas suprarrenales

Las **glándulas suprarrenales** pares, están ubicadas sobre cada riñón (figura 9-4). Cada una está compuesta de dos partes: una **corteza** externa y una **médula** interna. Estas dos partes en realidad son dos glándulas distintas desde el punto de vista funcional, con diferentes orígenes embrionarios, hormonas y mecanismos reguladores. La corteza suprarrenal secreta hormonas esteroides; la médula suprarrenal secreta la hormona **adrenalina** (epinefrina) y, en menor grado, **noradrenalina**, cuando es estimulada por el sistema simpático.

La médula suprarrenal puede compararse con un ganglio simpático modificado; sus células se derivan del mismo tejido embrionario (la cresta neural, capítulo 8) que forma neuronas simpáticas posganglionares. Al igual que un ganglio simpático, las células de la médula suprarrenal están inervadas por fibras simpáticas preganglionares (figura 9-5). La médula suprarrenal secreta adrenalina hacia la sangre en respuesta a esta estimulación neural. Los efectos de la adrenalina son complementarios con los del neurotransmisor noradrenalina, que se libera desde terminaciones nerviosas simpáticas posganglionares. Por esta razón y dado que la médula suprarrenal es estimulada como parte de la activación masiva del sistema simpático, ambos a menudo se agrupan como un **sistema simpático adrenal** único.

División parasimpática

La **división parasimpática** también se conoce como la *división craneosacra* del sistema nervioso autónomo. Esto se debe a que sus fibras preganglionares se originan en el encéfalo (de manera específica, en el mesencéfalo, la protuberancia anular y el bulbo raquídeo) y en el segundo a cuarto niveles sacros de la columna vertebral. Estas fibras parasimpáticas preganglionares hacen sinapsis en ganglios que están ubicados cerca —o en realidad dentro— de los órganos inervados. Estos ganglios para-

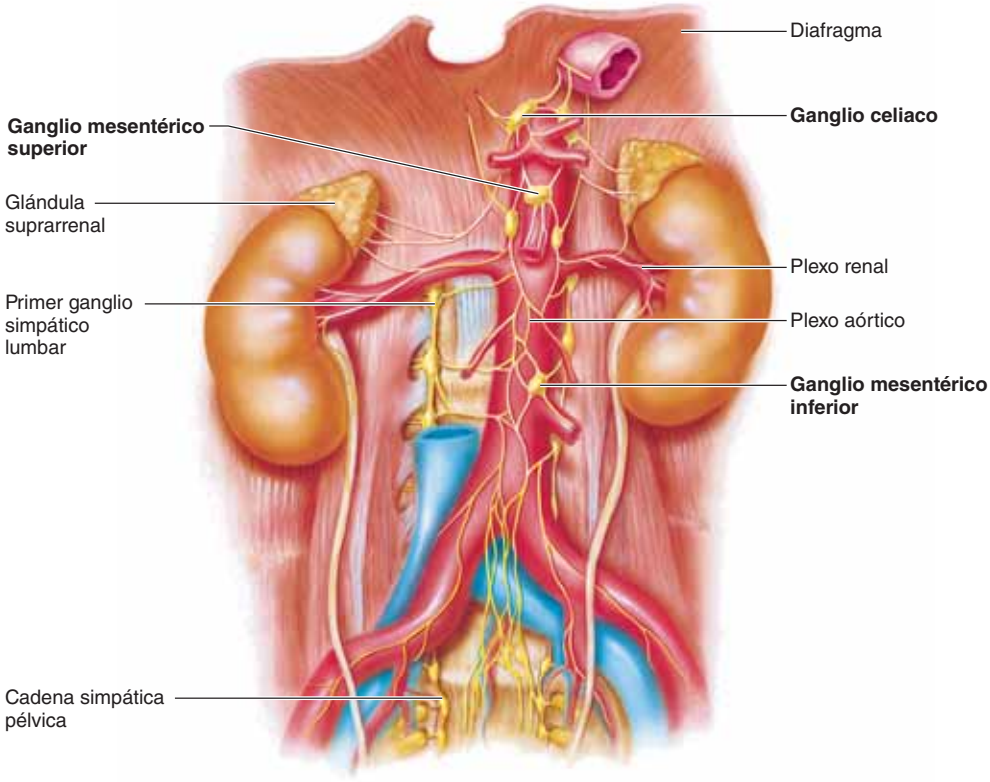


Figura 9-4 **Ganglios simpáticos colaterales.** Incluyen el ganglio celiaco y los ganglios mesentéricos superior e inferior. También se muestran las glándulas suprarrenales. AP|R

Cuadro 9-2 | División simpática

Partes del cuerpo inervadas	Origen espinal de fibras preganglionares	Origen de fibras posganglionares
Ojos	C8 y T1	Ganglios cervicales
Cabeza y cuello	T1 a T4	Ganglios cervicales
Corazón y pulmones	T1 a T5	Ganglios torácicos superiores (paravertebrales)
Extremidades superiores	T2 a T9	Ganglios cervicales inferiores y torácicos superiores (paravertebrales)
Vísceras abdominales superiores	T4 a T9	Ganglios celiaco y mesentérico superior (colaterales)
Suprarrenales	T10 y T11	No es aplicable
Sistemas urinario y reproductor	T12 a L2	Ganglios celiaco y mesentérico inferior (colaterales)
Extremidades inferiores	T9 a L2	Ganglios lumbar y sacro superior (paravertebrales)

simpáticos, llamados **ganglios terminales**, proporcionan las fibras posganglionares que hacen sinapsis con las células efectoras.

Las estructuras comparativas de las divisiones simpática y parasimpática se listan en los cuadros 9-2 y 9-3, y se ilustran en la figura 9-5. Cabe hacer notar que casi ninguna fibra parasimpática viaja dentro de nervios espinales, como lo hacen las fibras simpáticas. Como resultado, los efectores cutáneos (vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas y músculos erectores del pelo) y vasos sanguíneos en músculos esqueléticos reciben inervación simpática, pero no parasimpática.

Cuatro de los 12 pares craneales (sección 8.6) contienen fibras parasimpáticas preganglionares: los pares motor ocular común (III), facial (VII), glosofaríngeo (IX) y vago (X). Las fibras parasimpáticas dentro de los primeros tres de estos pares craneales hacen sinapsis en ganglios situados en la cabeza; las fibras en el nervio vago hacen sinapsis en ganglios terminales ubicados en regiones difundidas del cuerpo. Los pares craneales IX y X contienen axones sensoriales, así como axones motores parasimpáticos: son nervios mixtos. La información sensorial visceral (p. ej., proveniente de receptores de presión arterial en ciertas arterias) evoca respuestas motoras reflejas

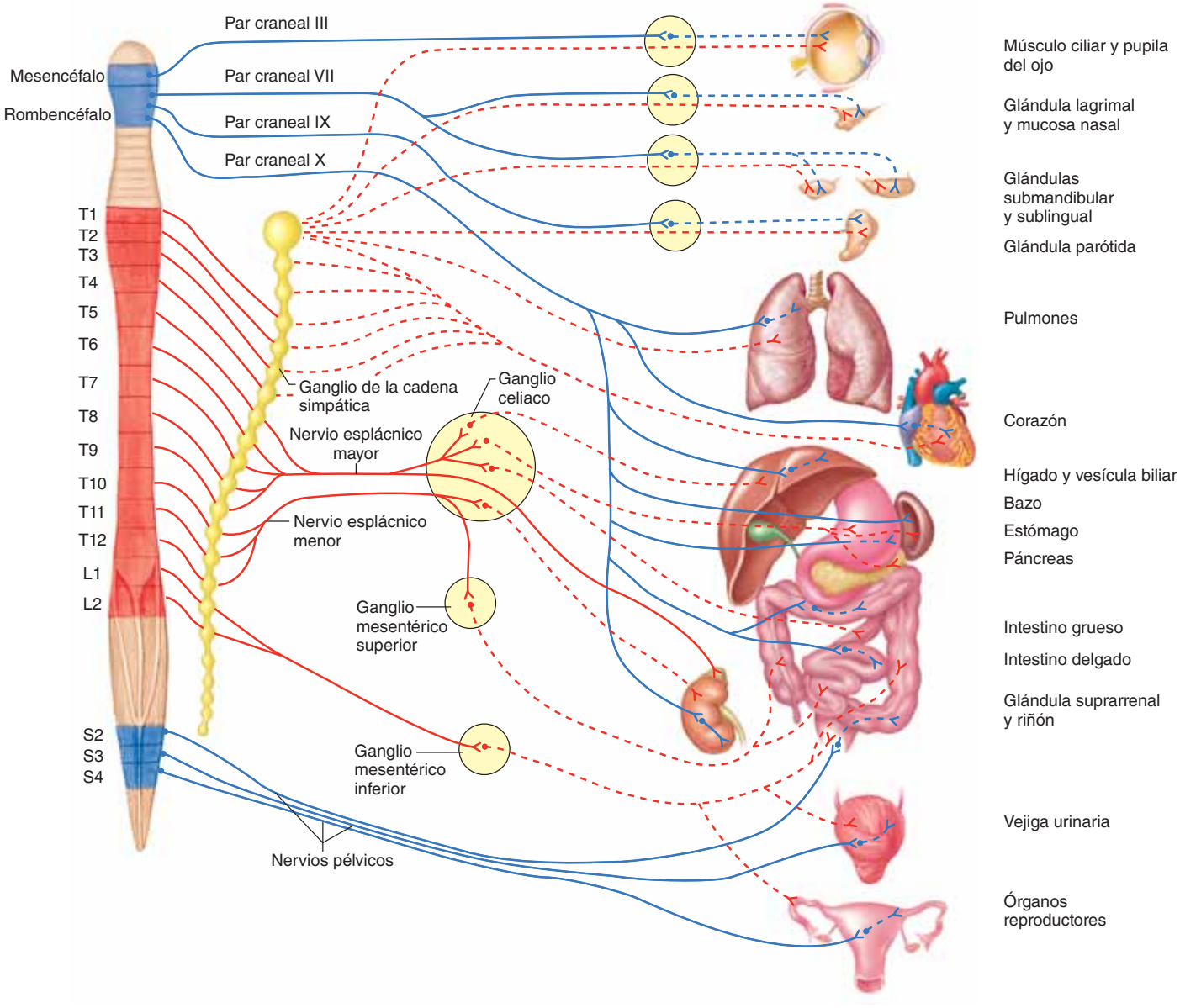


Figura 9-5 **Sistema nervioso autónomo.** La división simpática se muestra en color rojo y la parasimpática en color azul. Las líneas continuas indican fibras preganglionares, en tanto que las líneas discontinuas señalan fibras posganglionares.

Cuadro 9-3 | División parasimpática

Nervio	Origen de fibras preganglionares	Ubicación de ganglios terminales	Órganos efectores
Nervio motor ocular común (par craneal III)	Mesencéfalo (craneal)	Ganglio ciliar	Ojo (músculo liso en el iris y el cuerpo ciliar)
Facial (par craneal VII)	Protuberancia anular (craneal)	Ganglios pterigopalatino y submandibular	Glándulas lagrimales, mucosas y salivales
Nervio glosofaríngeo (par craneal IX)	Bulbo raquídeo (craneal)	Ganglio ótico	Glándula parótida
Nervio vago (par craneal X)	Bulbo raquídeo (craneal)	Ganglios terminales en un órgano o cerca del mismo	Corazón, pulmones, tracto gastrointestinal, hígado, páncreas
Nervios espinales pélvicos	S2 a S4 (sacro)	Ganglios terminales cerca de órganos	Mitad inferior del intestino grueso, recto, vejiga urinaria y órganos reproductores

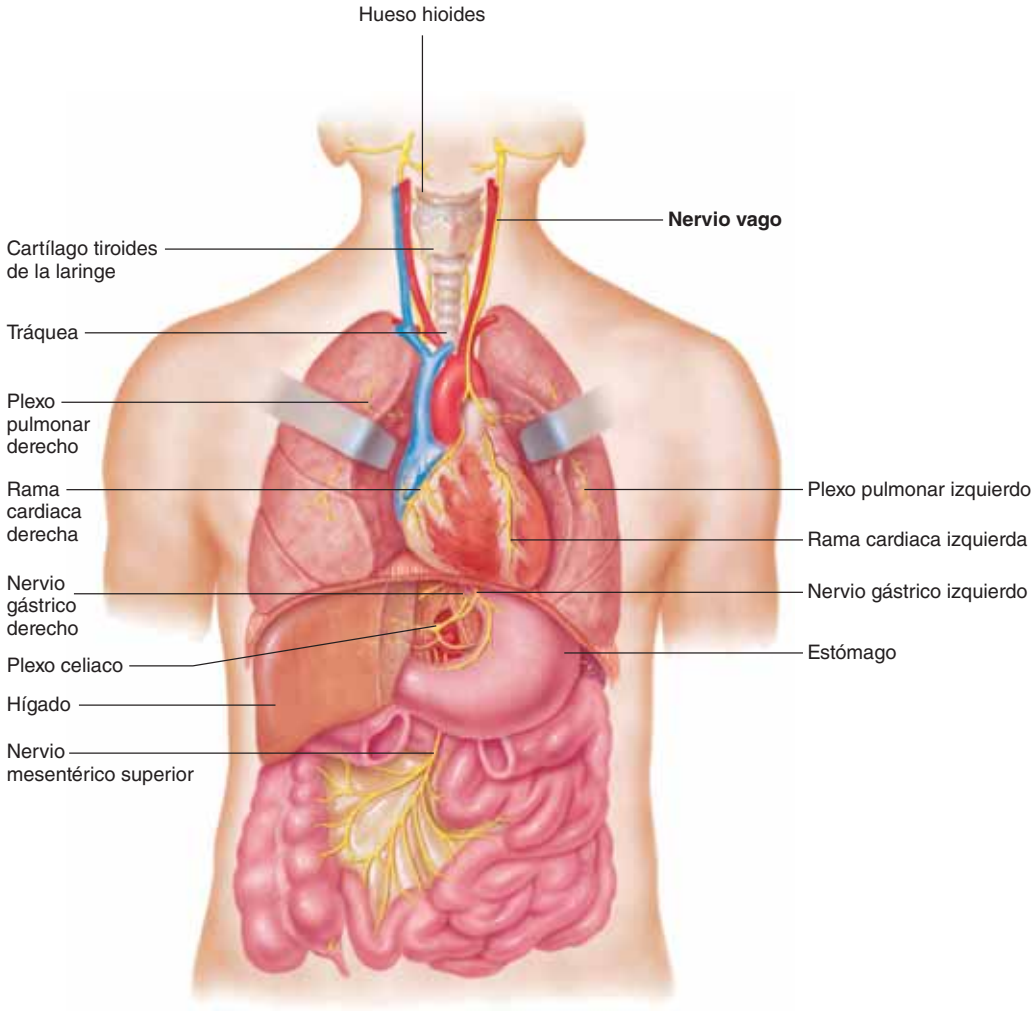


Figura 9-6 **Vía de los nervios vagos.** Los nervios vagos y sus ramas proporcionan inervación parasimpática a casi todos los órganos dentro de las cavidades torácica y abdominal.

del sistema nervioso autónomo (p. ej., de la frecuencia cardiaca). Estos reflejos se comentarán en el capítulo 14.

El nervio motor ocular común contiene fibras motoras somáticas y parasimpáticas que se originan en los núcleos oculomotores del mesencéfalo. Estas fibras parasimpáticas hacen sinapsis en el *ganglio ciliar*, cuyas fibras posganglionares inervan el músculo ciliar y las fibras constrictoras en el iris del ojo. Las fibras preganglionares que se originan en la protuberancia anular viajan en el nervio facial hacia el *ganglio pterigopalatino*, que envía fibras posganglionares hacia la mucosa nasal, la faringe, el paladar y las glándulas lagrimales. Otro grupo de fibras en el nervio facial termina en el *ganglio submandibular*, que envía fibras hacia las glándulas salivales submandibular y sublingual. Las fibras preganglionares del nervio glosofaríngeo hacen sinapsis en el *ganglio ótico,* que envía fibras posganglionares para inervar la glándula salival parótida.

Los núcleos en el bulbo raquídeo contribuyen con fibras preganglionares a los muy largos *pares craneales X*, o *vagos*, que proporcionan la principal inervación parasimpática en el cuerpo. Estas fibras preganglionares viajan a través del cuello hacia la cavidad torácica y a través de la abertura esofágica en el diafragma hacia la cavidad abdominal (figura 9-6). En cada región, algunas de estas fibras preganglionares se ramifican desde los troncos principales de los nervios vagos y hacen sinapsis con neuronas posganglionares ubicadas *dentro* de los órganos inervados. Así, las fibras preganglionares del vago son bastante largas; proporcionan inervación parasimpática al corazón, pulmones, esófago, estómago, páncreas, hígado, intestino delgado, y la mitad superior del intestino grueso. Las fibras parasimpáticas posganglionares surgen a partir de ganglios terminales dentro de estos órganos, y hacen sinapsis con células efectoras (músculos lisos y glándulas).

Las fibras preganglionares provenientes de los niveles sacros de la médula espinal proporcionan inervación parasimpática a la mitad inferior del intestino grueso, el recto, y los sistemas urinario y reproductor. Estas fibras, al igual que las del vago, hacen sinapsis con ganglios terminales situados dentro de los órganos efectores.

De este modo, los nervios parasimpáticos que van hacia los órganos viscerales constan de fibras preganglionares, mientras que los nervios simpáticos que van hacia estos órganos contienen fibras posganglionares. La figura 9-5 presenta una perspectiva general del sistema nervioso autónomo, con una comparación de las divisiones simpática y parasimpática.

PUNTOS DE CONTROL

3. Describa la vía simpática del CNS hacia a) el corazón, y b) la glándula suprarrenal.
4. Explique la relación funcional entre la división simpática y las glándulas suprarrenales.
5. Describa la vía parasimpática hacia los ojos y hacia el corazón, identificando las neuronas involucradas.

9.3 FUNCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

La división simpática del sistema nervioso autónomo activa el cuerpo para "lucha o huida", en su mayor parte por medio de la liberación de noradrenalina a partir de fibras posganglionares, y la secreción de adrenalina a partir de la médula suprarrenal. La división parasimpática a menudo produce efectos antagonistas mediante la liberación de acetilcolina a partir de sus fibras posganglionares.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

6. **Identificar los neurotransmisores de las divisiones simpática y parasimpática, y la hormona liberada por la médula suprarrenal.**
7. **Describir los efectos de la estimulación adrenérgica sobre diferentes órganos, e identificar los tipos de receptores adrenérgicos involucrados.**
8. **Describir los efectos de la regulación nerviosa parasimpática; así como explicar cómo la atropina y fármacos relacionados afectan esta regulación.**
9. **Describa y dé ejemplos de las acciones antagonistas, cooperativas y complementarias de las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo.**

Las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo afectan los órganos viscerales de diferentes maneras. La activación masiva del sistema simpático prepara al cuerpo para actividad física intensa en emergencias; la frecuencia cardiaca y la glucosa en sangre aumentan, y la sangre se desvía hacia los músculos esqueléticos (desde los órganos viscerales y la piel). El tema del sistema simpático se ha resumido acertadamente en una frase: **"lucha o huida"**.

El concepto de lucha o huida puede dar la impresión errónea de que la división simpática sólo se activa en emergencias. No obstante, a diferencia de las neuronas motoras somáticas, las neuronas simpáticas muestran actividad tónica (continua). Como resultado, los nervios simpáticos regulan de manera tónica el corazón, los vasos sanguíneos y otros órganos. Asimismo, mientras que la reacción de lucha o huida estimula la activación masiva de actividad de nervios simpáticos, también hay una regulación momento a momento, más hecha a la medida, del sistema cardiovascular y los riñones por la división simpática.

A diferencia del tema de lucha o huida de la división simpática, no hay una frase universalmente reconocida para describir las acciones de la división parasimpática. De cualquier modo, dado que muchas de sus acciones son opuestas a las de la división simpática, el tema de la división parasimpática podría describirse como *reposo y digestión,* o *consumo de alimentos y reposo.*

Los efectos de la estimulación nerviosa parasimpática son en muchos aspectos opuestos a los producidos por la estimulación simpática. En circunstancias normales el sistema parasimpático no se activa como un conjunto. La estimulación de nervios parasimpáticos separados puede suscitar lentificación de la frecuencia cardiaca, dilatación de vasos sanguíneos viscerales, y actividad aumentada del tubo digestivo. Los órganos viscerales muestran respuesta de manera diferente a la actividad nerviosa simpática y parasimpática porque los axones posganglionares de estas dos divisiones liberan neurotransmisores diferentes.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **cocaína** bloquea la recaptación de dopamina y noradrenalina en las terminales de axones presinápticos; esto hace que una cantidad excesiva de estos neurotransmisores permanezca en la hendidura sináptica y estimule sus células blanco. Puesto que los efectos de nervios simpáticos se producen principalmente por la acción de la noradrenalina, la cocaína es una *droga simpatomimética* (un fármaco que promueve los efectos de los nervios simpáticos). Esto puede dar por resultado vasoconstricción de arterias coronarias, lo que lleva a daño del corazón (isquemia miocárdica, infarto de miocardio, e hipertrofia del ventrículo izquierdo). La combinación de cocaína con alcohol es más mortal que una u otra droga tomada por separado, y es una causa frecuente de muerte por abuso del consumo de drogas.

Transmisión sináptica adrenérgica y colinérgica

La **acetilcolina (ACh)** es el neurotransmisor de todos los axones preganglionares (tanto simpáticos como parasimpáticos). La acetilcolina también es el transmisor liberado por casi todos los axones posganglionares parasimpáticos en sus sinapsis con células efectoras (figura 9-7). Así, se dice que la transmisión en estas sinapsis es **colinérgica**.

El neurotransmisor liberado por casi todas las fibras nerviosas simpáticas posganglionares es la **noradrenalina** (*norepinefrina*). De este modo, se dice que la transmisión en estas sinapsis es **adrenérgica**. No obstante, hay algunas excepciones. Algunas fibras simpáticas que inervan los vasos sanguíneos en músculos esqueléticos, así como fibras simpáticas que van hacia glándulas sudoríparas, liberan ACh (son colinérgicas).

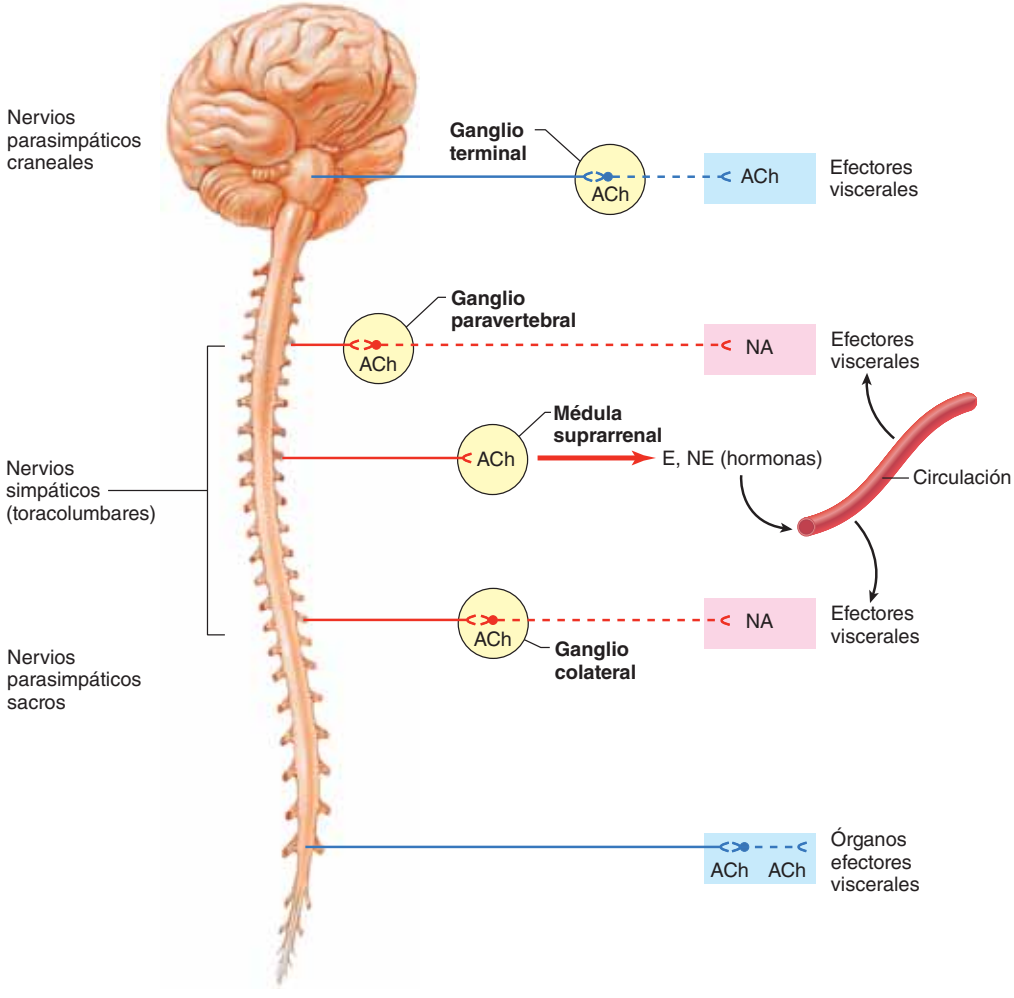


Figura 9-7 **Neurotransmisores del sistema nervioso autónomo motor.** ACh, acetilcolina; NA, noradrenalina (norepinefrina); A, adrenalina (epinefrina). Los nervios que liberan ACh se llaman colinérgicos; los que liberan NA se llaman adrenérgicos. La médula suprarrenal secreta adrenalina (85%) y noradrenalina (15%) como hormonas hacia la sangre.

Dado que las células de la médula suprarrenal están relacionadas desde el punto de vista embrionario con las neuronas simpáticas posganglionares, no sorprende que sus hormonas sean adrenalina (alrededor de 85%) y noradrenalina (aproximadamente 15%). La adrenalina sólo difiere de la noradrenalina en que la primera tiene un grupo metilo (CH_3) adicional (figura 9-8). La adrenalina, noradrenalina y dopamina (un transmisor dentro del CNS) se derivan del aminoácido tirosina, y se denominan en conjunto **catecolaminas** (figura 9-8).

En el sitio en que los axones de las neuronas del sistema nervioso autónomo posganglionares entran a sus órganos blanco, tienen muchas tumefacciones llamadas *varicosidades* que contienen las moléculas de neurotransmisor; por eso, los neurotransmisores se pueden liberar a lo largo de un axón, más que sólo en la terminal del mismo. De este modo, se dice que las neuronas del sistema nervioso autónomo forman *sinapsis en passant* ("sinapsis de paso") con sus células blanco (figura 9-9). Los axones simpáticos y parasimpáticos a menudo inervan las mismas células blanco, donde liberan diversos neurotransmisores que promueven efectos diferentes (y por lo general antagonistas).

Respuestas a la estimulación adrenérgica

La estimulación adrenérgica —por adrenalina en la sangre y por noradrenalina liberada a partir de terminaciones nerviosas simpáticas— tiene efectos tanto excitadores como inhibidores. Se estimulan la contracción del corazón, los músculos dilatadores del iris, y los músculos lisos de muchos vasos sanguíneos; sin embargo, se inhibe la contracción de los músculos lisos de los bronquíolos y de algunos vasos sanguíneos; por ende, las sustancias químicas adrenérgicas hacen que estas estructuras se dilaten.

Puesto que el mismo neurotransmisor puede producir efectos excitadores e inhibidores en diferentes tejidos, las respuestas deben depender de las características de las células efectoras. Hasta cierto grado, esto se debe a la presencia de dife-

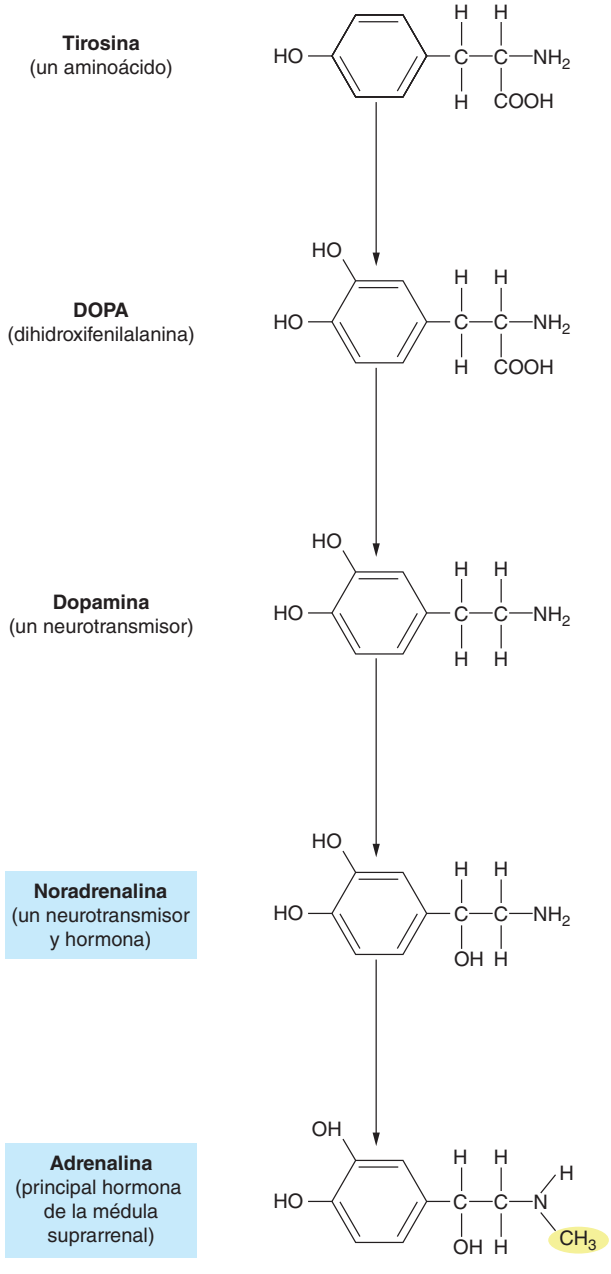


Figura 9-8 **Familia de moléculas catecolamina.** Las catecolaminas se derivan del aminoácido tirosina e incluyen tanto neurotransmisores (dopamina y noradrenalina) como una hormona (adrenalina). Note que la adrenalina tiene un grupo metilo (CH_3) adicional en comparación con la noradrenalina.

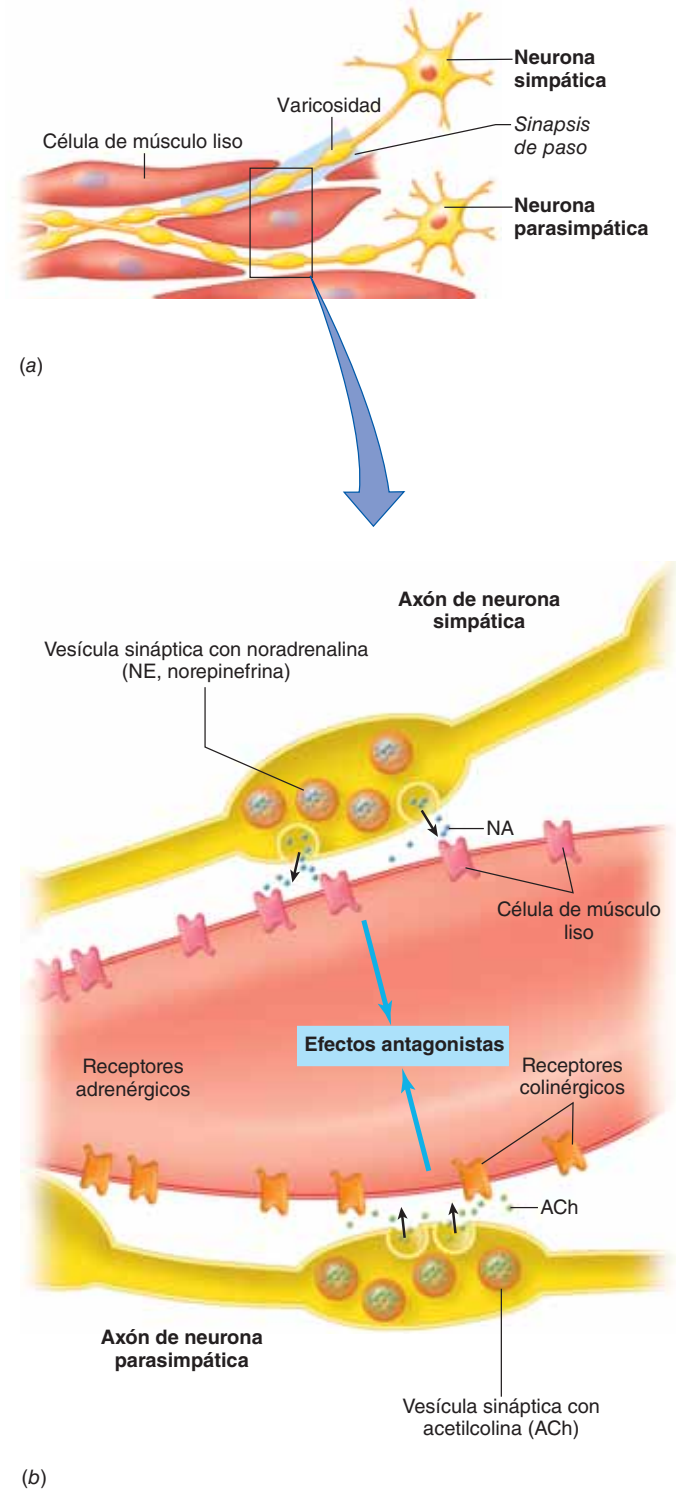


Figura 9-9 **Los axones simpáticos y parasimpáticos liberan neurotransmisores diferentes.** *a*) Los axones de neuronas del sistema nervioso autónomo tienen varicosidades que forman *sinapsis de paso* dentro de las células blanco. *b*) En general, los axones simpáticos liberan noradrenalina, que se une a sus receptores adrenérgicos, mientras que las neuronas parasimpáticas liberan acetilcolina, que se une a sus receptores colinérgicos (capítulo 7). Estos dos neurotransmisores casi siempre desencadenan respuestas antagonistas de músculos lisos. AP|R

rentes *proteínas receptoras* de membrana para los neurotransmisores catecolaminas. (La interacción de neurotransmisores y proteínas receptoras en la membrana postsináptica se describió en el capítulo 7.) Las dos principales clases de estas proteínas receptoras se designan **receptores alfa**(α) y **beta**(β) **adrenérgicos**.

Diversos experimentos han revelado que cada clase de receptor adrenérgico tiene dos subtipos principales. Éstos se designan mediante números en subíndice: α_1 y α_2; β_1 y β_2. Se han creado compuestos que se unen de manera selectiva a uno

Cuadro 9-4 | Efectos adrenérgicos seleccionados en diferentes órganos

Órgano	Efectos adrenérgicos del sistema simpático-adrenal	Receptor adrenérgico
Ojo	La contracción de fibras radiales del iris dilata las pupilas	α_1
Corazón	Aumento de la frecuencia cardiaca y de la fuerza de contracción del corazón	Principalmente β_1
Piel y vasos viscerales	Las arteriolas se constriñen debido a contracción de músculo liso	α_1
Vasos de músculo esquelético	Las arteriolas se constriñen debido a la actividad del nervio simpático	α_1
	Las arteriolas se dilatan debido a la hormona adrenalina	β_2
Pulmones	Los bronquíolos (vías respiratorias) se dilatan debido a relajación del músculo liso	β_2
Estómago e intestino	La contracción de esfínteres lentifica el paso de los alimentos	α_1
Hígado	Glucogenólisis y secreción de glucosa	α_1, β_2

Fuente: simplificado del cuadro 6-1, páginas 143–144, de Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eleventh edition. J.E. Hardman et al., eds. 2006. McGraw-Hill.

u otro tipo de receptor adrenérgico y, por este medio, promueven o inhiben la acción normal producida cuando la adrenalina o noradrenalina se une al receptor. Como resultado de su unión a un receptor adrenérgico, un fármaco puede promover o inhibir el efecto adrenérgico. Asimismo, al usar estos compuestos selectivos, ha sido posible determinar cuál subtipo de receptor adrenérgico está presente en cada órgano (cuadro 9-4).

Todos los receptores adrenérgicos actúan por medio de proteínas G. La acción de estas últimas se describió en el capítulo 7, y puede revisarse en la figura 7-27 y el cuadro 7-6. En resumen, la unión de la adrenalina y la noradrenalina a sus receptores hace que el grupo de tres proteínas G (designadas α, β y γ) se disocie hacia una subunidad α y un complejo β-γ. En diferentes casos, ya sea la subunidad α o bien el complejo β-γ causa la apertura o el cierre de un conducto de iones en la membrana plasmática, o la activación de una enzima en la membrana. Esto empieza la secuencia de eventos que culmina en los efectos de la adrenalina y la noradrenalina sobre las células blanco.

Todos los subtipos de receptores β producen sus efectos al estimular la producción de cAMP dentro de las células blanco. La respuesta de una célula blanco cuando la noradrenalina se une a los receptores α_1 está mediada por un sistema de segundo mensajero diferente: un aumento de la concentración citoplasmática de Ca^{2+}. Este sistema de segundo mensajero de Ca^{2+} es similar, en muchos aspectos, al sistema de cAMP, y se comenta junto con la regulación endocrina en la figura 11-10. Debe recordarse que cada uno de los cambios intracelulares después de la unión de la noradrenalina a su receptor finalmente induce la respuesta característica del tejido al neurotransmisor.

Hay diferentes subtipos de receptores α_2-adrenérgicos que producen diferentes efectos. Los receptores α_2-adrenérgicos situados sobre terminales de axón *presinápticas* producen una liberación disminuida de noradrenalina cuando son activados por noradrenalina en la hendidura sináptica. Esto proporciona control por retroinhibición negativa sobre la cantidad de noradrenalina liberada. El subtipo de receptores α_2-adrenérgicos más importante desde el punto de vista médico está situado en el cerebro. Cuando estos receptores son estimulados por el fármaco clonidina, producen retroinhibición de la presión arterial al reducir de algún modo la activación de todo el sistema simpático-adrenal.

Una revisión del cuadro 9-4 revela ciertas generalidades acerca de las acciones de los receptores adrenérgicos. La estimulación de receptores α_1-adrenérgicos causa de manera constante contracción de músculos lisos. Así, es posible afirmar que el efecto vasoconstrictor de los nervios simpáticos siempre se produce por la activación de receptores α-adrenérgicos. Los efectos de la activación β-adrenérgica son más diversos; la estimulación de los receptores β-adrenérgicos promueve la relajación de músculos lisos (p. ej., en el tubo digestivo, los bronquíolos y el útero), pero aumenta la fuerza de la contracción del músculo cardiaco y promueve un aumento de la frecuencia cardiaca.

Los efectos diversos de la adrenalina y la noradrenalina pueden entenderse en términos del tema de "lucha o huida". La noradrenalina liberada por axones simpáticos posganglionares y la adrenalina liberada hacia la sangre desde la médula suprarenal, refuerzan la capacidad del sistema cardiovascular para responder a emergencias físicas. Los receptores α-adrenérgicos son más sensibles a la noradrenalina, mientras que los receptores β-adrenérgicos son más sensibles a la adrenalina que circula en la sangre. La estimulación de receptores β_1- y β_2-adrenérgicos en el corazón aumenta la frecuencia y la contractilidad cardiacas. En las arteriolas (arterias de pequeño calibre) del cuerpo, los receptores α_1-adrenérgicos estimulan la vasoconstricción, y los receptores β_2-adrenérgicos promueven la vasodilatación en órganos apropiados para preparar al cuerpo para esfuerzo físico (figura 9-10).

Se dice que un fármaco que se une a los receptores para un neurotransmisor y que promueve los procesos que son estimulados por ese neurotransmisor, es un *agonista* de ese neurotransmisor. En contraste, se dice que un fármaco que bloquea la acción de un neurotransmisor, es un *antagonista*. El uso de fármacos específicos que estimulan o bloquean de manera selectiva receptores α_1, α_2, β_1 y β_2, ha resultado en extremo útil en muchas aplicaciones médicas. En el cuadro 9-5 se dan ejemplos de fármacos que estimulan (como agonistas) o bloquean (como antagonistas) receptores adrenérgicos y colinérgicos.

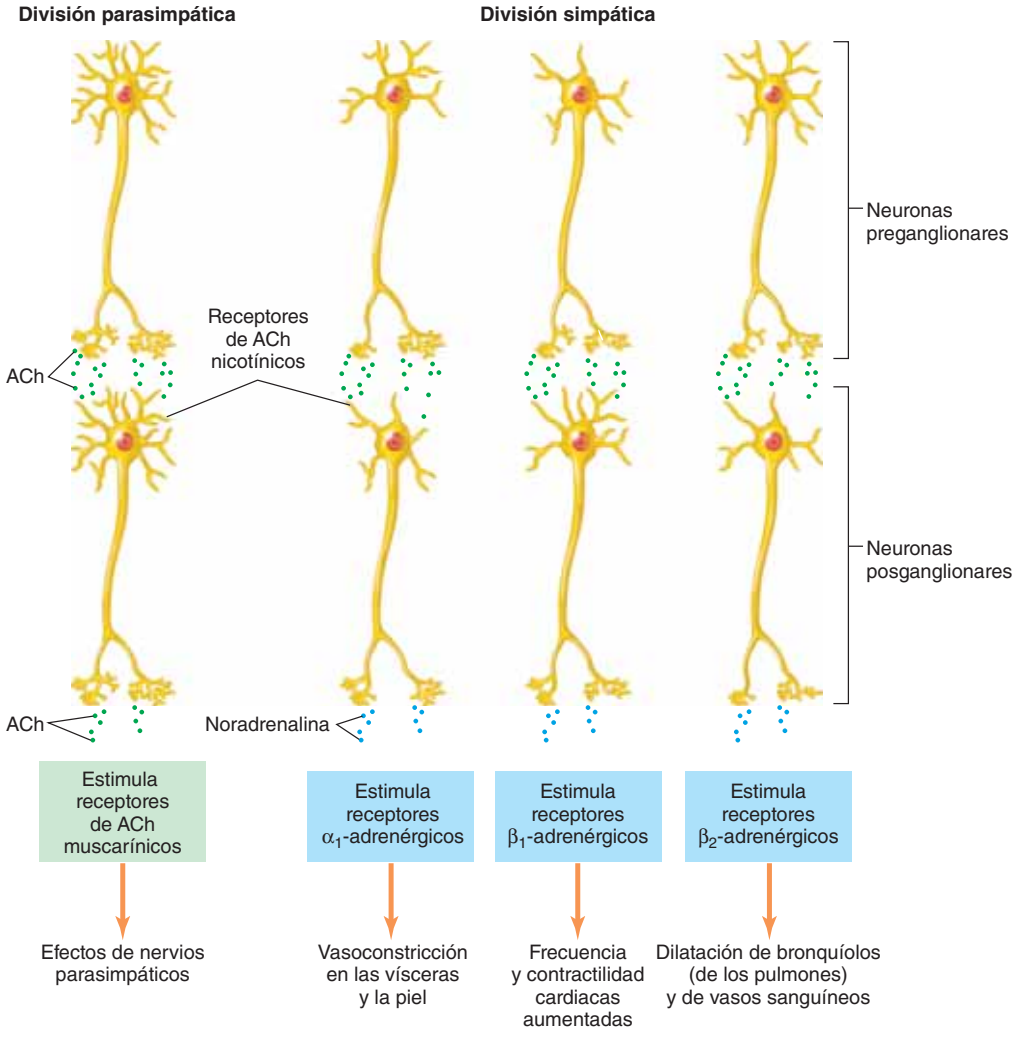


Figura 9-10 Receptores involucrados en la regulación del sistema nervioso autónomo. La acetilcolina es liberada por todas las neuronas preganglionares, y estimula las neuronas posganglionares por medio de receptores de ACh nicotínicos. Los axones parasimpáticos posganglionares regulan sus órganos blanco por medio de receptores de ACh muscarínicos. Los axones simpáticos posganglionares proporcionan regulación adrenérgica de sus órganos blanco mediante unión de noradrenalina a receptores α_1-, β_1- y β_2-adrenérgicos.

APLICACIÓN CLÍNICA

Muchas personas con hipertensión alguna vez se trataron con un fármaco bloqueador β conocido como *propranolol.* Este fármaco bloquea los receptores β_1, ubicados en el corazón y, así, produce el efecto deseado de disminuir la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Con todo, el propranolol también bloquea los receptores β_2, que se encuentran en los bronquíolos de los pulmones. Esto reduce el efecto de broncodilatación de la adrenalina, lo que produce broncoconstricción y asma en personas susceptibles. En lugar de propranolol ahora se usa un antagonista β_1 más selectivo, el *atenolol*, para lentificar la frecuencia cardiaca y disminuir la presión arterial. En un tiempo, los asmáticos inhalaban adrenalina en aerosol, que estimula a los receptores β_1 en el corazón, así como a los receptores β_2 en las vías respiratorias. Ahora, se usan con frecuencia fármacos como la *terbutalina* que funcionan de manera más selectiva como agonistas β_2.

Los fármacos como la *fenilefrina*, que funcionan como agonistas α_1, a menudo se incluyen en las medicinas para el resfriado porque promueven la vasoconstricción de la mucosa nasal. La *clonidina* es un medicamento que estimula de manera selectiva los receptores α_2 ubicados en neuronas en el encéfalo. Como una consecuencia de su acción, la clonidina suprime la activación del sistema simpático-adrenal y, así, ayuda a disminuir la presión arterial. Este fármaco también es útil para tratar pacientes con adicción a opiáceos que están experimentando síntomas de abstinencia.

PISTAS de investigación clínica

Kathy usó el inhalador para el asma, y tuvo pulso y presión arterial altos en el laboratorio después de su examen de fisiología.

- ¿Cómo podría el inhalador para el asma contribuir a estas mediciones altas?
- ¿Cómo podría el examen haber contribuido a estas mediciones altas?

Cuadro 9-5 | Ejemplos de agonistas y antagonistas adrenérgicos y colinérgicos

Tipos de receptor	Fármacos que los estimulan	Fármacos que los bloquean
α_1-Adrenérgico	*Fenilefrina* (vasoconstrictor; descongestionante nasal)	*Fentolamina* (control a corto plazo de la hipertensión)
α_2-Adrenérgico	*Clonidina* (control de hipertensión)	*Yohimbina* (aumenta la presión arterial; función sexual masculina mejorada)
β_1-Adrenérgico	*Dobutamina* (contractilidad y gasto cardiacos aumentados)	*Metoprolol; atenolol* (tratamiento de hipertensión)
β_2-Adrenérgico	*Terbutalina; albuterol* (dilata bronquíolos para tratar asma)	
Colinérgico muscarínico	*Metacolina; pilocarpina* (la pilocarpina se utiliza para constreñir las pupilas)	*Atropina* (reduce secreciones de las vías respiratorias; trata sobreactividad de la vejiga; reduce las contracciones intestinales; otras)
Colinérgico nicotínico	*Nicotina* (no tiene usos terapéuticos; sus muchos efectos tóxicos son primero estimulación y después depresión de todos los ganglios y las uniones neuromusculares del sistema nervioso autónomo)	*D-tubocurarina* (bloqueo neuromuscular que causa relajación muscular durante procedimientos quirúrgicos y ortopédicos)

Usos terapéuticos seleccionados de estos fármacos se presentan entre paréntesis.

Modificado del cuadro 6-9, pp. 171-172, de Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Eleventh edition. 2006. McGraw-Hill.

Respuestas a la estimulación colinérgica

Todas las neuronas motoras somáticas, todas las neuronas preganglionares (simpáticas y parasimpáticas), y casi todas las neuronas parasimpáticas posganglionares, son colinérgicas —liberan acetilcolina (ACh) como un neurotransmisor—. Los efectos de la ACh liberada por neuronas motoras somáticas y por neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo siempre son excitadores. Los efectos de la ACh liberada por axones parasimpáticos posganglionares por lo general son excitadores, pero en algunos casos son inhibidores; por ejemplo, el efecto colinérgico de los axones parasimpáticos posganglionares que inervan el corazón (una parte del nervio vago) lentifica la frecuencia cardiaca. Es útil recordar que, en general, los efectos de la inervación parasimpática son opuestos a los de la simpática.

Los efectos de la ACh en un órgano dependen de la naturaleza del receptor colinérgico (figura 9-11). Hay dos tipos de receptores colinérgicos: nicotínicos y muscarínicos (capítulo 7). La nicotina (derivada de la planta de tabaco), así como la ACh, estimulan los receptores de ACh nicotínicos, mismos que se encuentran en el CNS, la unión neuromuscular de fibras de músculo esquelético y en los ganglios del sistema nervioso autónomo. Así, los receptores nicotínicos son estimulados por ACh liberada por neuronas motoras somáticas y por neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo. La muscarina (derivada de algunos hongos venenosos), así como la ACh, estimulan los receptores de ACh en los órganos viscerales. De este modo, los receptores muscarínicos son estimulados por ACh liberada por axones parasimpáticos posganglionares para producir los efectos parasimpáticos. Los receptores nicotínicos y muscarínicos se distinguen más por la acción de los fármacos *curare (tubocurarina)*, que bloquea de manera específica los receptores de ACh nicotínicos, y *atropina* (o *belladona*), que bloquea de modo específico los receptores de ACh muscarínicos.

Como se describió en el capítulo 7, los receptores de ACh nicotínicos son canales de iones sensibles a ligando, es decir, la unión a ACh hace que el canal de iones se abra dentro de la proteína receptora. Esto permite que el Na^+ se difunda hacia adentro y que el K^+ se difunda hacia afuera. Aun así, el gradiente de Na^+ es más empinado que el de K^+ y, así, el efecto neto es una despolarización. Como resultado, los receptores de ACh nicotínicos siempre son excitadores. En contraste, los receptores de ACh muscarínicos están acoplados a proteínas G, que pueden entonces cerrar o abrir diferentes canales de membrana y activar diversas enzimas de membrana. Como resultado, sus efectos pueden ser excitadores o inhibidores (figura 9-11).

Los científicos han identificado cinco subtipos de receptores muscarínicos (M_1 a M_5; cuadro 9-6). Algunos de ellos causan contracción de músculos lisos y secreción de glándulas, mientras que inducen un efecto inhibitorio cuyo resultado es la disminución de la frecuencia cardiaca. Estas acciones están mediadas por sistemas de segundo mensajero que se comentarán con mayor detalle conjuntamente con la acción de hormonas en la sección 11.2.

PISTAS de investigación clínica

Kathy tuvo una cefalea, boca seca y pupilas dilatadas después de usar diversos fármacos en el corazón de una rana.

- ¿Qué fármaco probablemente produjo estos efectos?
- ¿Cómo trabajó el fármaco para causar estos síntomas?

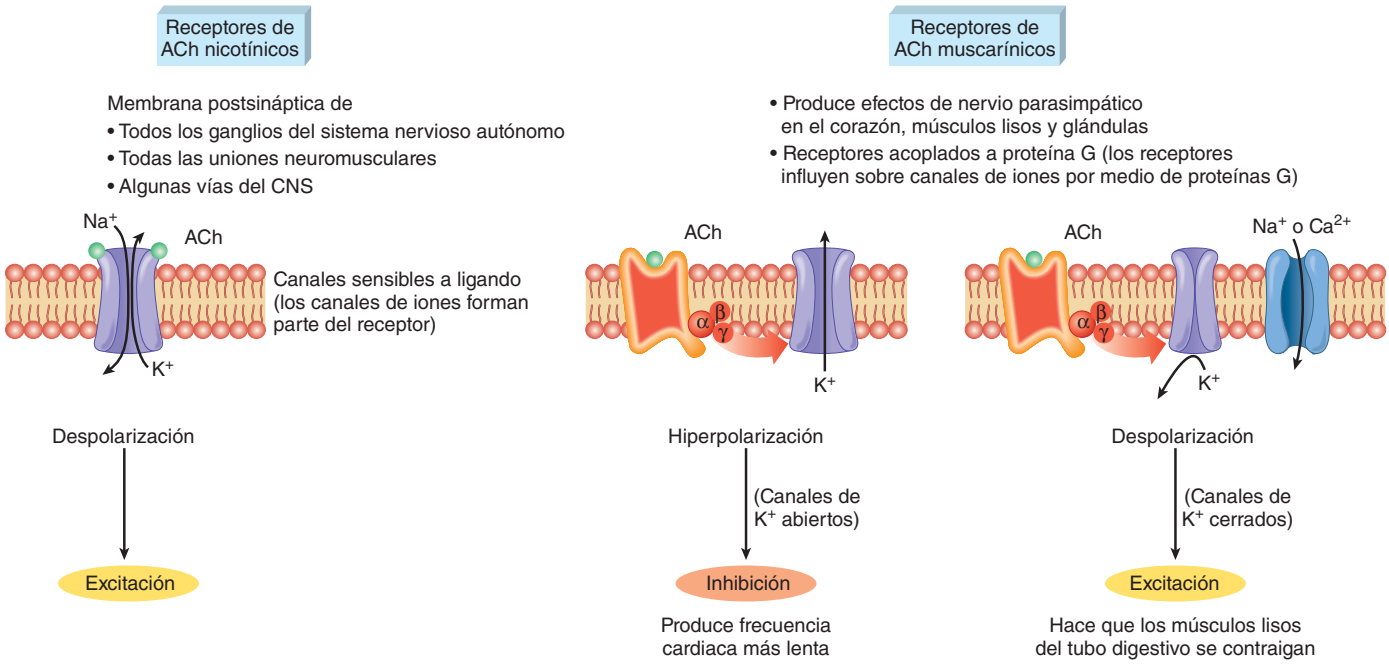


Figura 9-11 **Comparación de receptores de acetilcolina nicotínicos y muscarínicos.** Los receptores nicotínicos son sensibles a ligando, lo que significa que el canal de iones (que corre a través del receptor) se abre mediante unión a la molécula neurotransmisora (el ligando). Los receptores de ACh muscarínicos son receptores acoplados a proteína G, lo que significa que la unión de ACh a su receptor abre o cierra de manera indirecta canales de iones mediante la acción de proteínas G. APR

Cuadro 9-6 | Receptores colinérgicos y respuestas a la acetilcolina

Receptor	Tejido	Respuesta	Mecanismos
Nicotínico	Músculo esquelético	Despolarización, que produce potenciales de acción y contracción muscular	La ACh abre el canal de cationes en el receptor
Nicotínico	Ganglios del sistema nervioso autónomo	Despolarización, que causa activación de neuronas posganglionares	La ACh abre el canal de cationes en el receptor
Muscarínico (M_3, M_5)	Músculo liso, glándulas	Despolarización y contracción de músculo liso, secreción de glándulas	La ACh activa el receptor acoplado a proteína G, lo que opera canales de Ca^{2+} y aumenta el Ca^{2+} citosólico
Muscarínico (M_2)	Corazón	Hiperpolarización, lentificación de la frecuencia de despolarización espontánea	La ACh activa receptor acoplado a proteína G, lo que abre canales para K^+

Fuente: simplificado del cuadro 6-2, página 119 de Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Ninth edition. J.E. Hardman et al., eds. 1996, y del cuadro 6-3, página 156 de Eleventh edition, 2006. McGraw-Hill.

APLICACIÓN CLÍNICA

Los efectos muscarínicos de la ACh son inhibidos de manera específica por el fármaco **atropina**, derivado de la planta belladona (*Atropa belladonna*). De hecho, durante la Edad Media las mujeres usaban extractos de esta planta para dilatar sus pupilas (la atropina inhibe la estimulación parasimpática del iris). Se creía que esto aumentaba su belleza (en italiano, *bella*, "hermosa", *donna*, "mujer"). En la actualidad, la atropina se usa en clínica para: dilatar las pupilas durante exámenes oculares, reducir secreciones de las vías respiratorias antes de anestesia general, inhibir contracciones espasmódicas de la parte baja del tubo digestivo, e inhibir la secreción de ácido en el estómago en una persona con gastritis. La atropina también se administra por vía intramuscular para tratar exposición a *gas nervioso*, que inhibe la acetilcolinesterasa y, así, aumenta la transmisión sináptica en receptores de ACh tanto nicotínicos como muscarínicos. La atropina bloquea los efectos muscarínicos del gas nervioso, que incluyen aumento de las secreciones mucosas de las vías respiratorias, y espasmos musculares en las vías respiratorias pulmonares.

Otros neurotransmisores del sistema nervioso autónomo

Ciertos axones posganglionares del sistema nervioso autónomo producen sus efectos por medio de mecanismos que no comprenden noradrenalina o acetilcolina. Esto puede demostrarse experimentalmente por la incapacidad de fármacos que bloquean efectos adrenérgicos y colinérgicos para inhibir las acciones de estos axones del sistema nervioso autónomo; en consecuencia, estos axones se han denominado "fibras no adrenérgicas, no colinérgicas". Los neurotransmisores propuestos para estos axones comprenden ATP, un polipéptido llamado péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide* [VIP]) y óxido nítrico (*nitric oxide* [NO]).

Los axones parasimpáticos no adrenérgicos, no colinérgicos que inervan los vasos sanguíneos del pene hacen que los músculos lisos de esos vasos se relajen, lo que produce vasodilatación y una erección consiguiente del pene (figura 20-21). Se ha mostrado que estos axones parasimpáticos usan el gas NO (sección 7.6) como su neurotransmisor. De manera similar, el NO parece funcionar como el neurotransmisor del sistema nervioso autónomo que causa vasodilatación de arterias cerebrales. Diversos estudios sugieren que el NO no se almacena en vesículas sinápticas, como sucede con otros neurotransmisores, sino que se produce de inmediato cuando entra Ca^{2+} al axón terminal en respuesta a potenciales de acción. Este Ca^{2+} activa de manera indirecta la óxido nítrico sintetasa, la enzima que forma NO a partir del aminoácido L-arginina. El NO a continuación se difunde a través de la hendidura sináptica y promueve la relajación de las células de músculo liso postsinápticas.

El NO puede producir relajación de músculos lisos en muchos órganos, entre ellos el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso y la vejiga urinaria. De cualquier modo, hay cierta controversia acerca de si el NO funciona como un neurotransmisor en cada caso. Se ha argumentado que, en algunos casos, el NO podría producirse en el órgano mismo en respuesta a estimulación del sistema nervioso autónomo. El hecho de que diferentes tejidos, como el endotelio de vasos sanguíneos, pueden producir NO apoya este argumento. De hecho, el NO es un miembro de una clase de moléculas reguladoras de tejido locales llamadas *reguladores paracrinos* (sección 11.7); por ende, la regulación puede ser un proceso complejo que comprende los efectos que interactúan de diferentes neurotransmisores, hormonas y reguladores paracrinos.

Órganos con inervación doble

Casi todos los órganos viscerales reciben **inervación doble**: están inervados por fibras tanto simpáticas como parasimpáticas. En esta situación, los efectos de las dos divisiones del sistema nervioso autónomo pueden ser antagonistas, complementarios o cooperativos (cuadro 9-7).

Efectos antagonistas

Los efectos de la inervación simpática y parasimpática de la región del marcapasos del corazón son el mejor ejemplo del antagonismo de estos dos sistemas. En este caso, fibras simpáticas y parasimpáticas inervan las mismas células. La estimulación adrenérgica por fibras simpáticas aumenta la frecuencia cardiaca, mientras que la liberación de acetilcolina a partir de fibras parasimpáticas la disminuye. De este modo, la frecuencia cardiaca aumenta cuando 1) la actividad nerviosa simpática permanece constante y la actividad parasimpática disminuye (la magnitud de actividad parasimpática afecta más la frecuencia cardiaca en reposo y los aumentos tempranos de la frecuencia cardiaca) y 2) la actividad de nervios simpáticos aumenta (durante ejercicio más intenso). Se observa un reverso de este antagonismo en el tubo digestivo, donde los nervios simpáticos inhiben y los parasimpáticos estimulan los movimientos y secreciones intestinales.

Los efectos de la estimulación simpática y parasimpática sobre el diámetro de la pupila del ojo son análogos a la inervación recíproca de músculos esqueléticos flexores y extensores por neuronas motoras somáticas (sección 12.5); esto se debe a que el iris contiene capas de músculo antagonistas. La contracción de los músculos radiales, inervados por nervios simpáticos, causa dilatación; la contracción de los músculos circulares, inervados por terminaciones nerviosas parasimpáticas, origina constricción de las pupilas (figura 10-28).

Efectos complementarios y cooperativos

Los efectos de los nervios simpáticos y parasimpáticos por lo general son antagonistas, aunque en algunos casos pueden ser complementarios o cooperativos. Los efectos son complementarios cuando la estimulación simpática y parasimpática produce efectos similares. Los efectos son cooperativos cuando la estimulación simpática y parasimpática produce diferentes efectos que funcionan juntos para promover una acción única.

Los efectos de la estimulación simpática y parasimpática sobre la secreción de glándulas salivales son complementarios. La secreción de saliva acuosa es estimulada por nervios parasimpáticos, que también estimulan la secreción de otras glándulas exocrinas en el tracto digestivo. Los nervios simpáticos estimulan la constricción de vasos sanguíneos en todo el tracto digestivo. La disminución resultante del flujo sanguíneo hacia las glándulas salivales causa la producción de una saliva más espesa y viscosa.

Los efectos de la estimulación simpática y parasimpática sobre los sistemas reproductor son cooperativos. La erección del pene, por ejemplo, se debe a la vasodilatación originada por estimulación nerviosa parasimpática; la eyaculación se debe a estimulación por medio de nervios simpáticos. De este modo, las dos divisiones del sistema nervioso autónomo cooperan para permitir la función sexual en el varón. También cooperan en la mujer; la erección del clítoris y las secreciones vaginales son estimuladas por nervios parasimpáticos, mientras que el orgasmo es una respuesta nerviosa simpática, como lo es en el varón.

También hay cooperación entre las dos divisiones en el reflejo de la micción. Aunque la contracción de la vejiga urinaria es en su mayor parte independiente de la estimulación nerviosa, es promovida en parte por la acción de nervios parasimpáticos. Esto se explota en clínica para ayudar a personas con incontinencia (micción involuntaria) causada por *vejiga urinaria hiperactiva*. En esta afección, las contracciones del músculo detrusor (de la vejiga urinaria; sección 17.1) son estimuladas por ACh liberada por axones parasimpáticos. Se dispone de fármacos más nuevos (*darifenacina* y *solifenacina*) para bloquear los subtipos de receptor muscarínico específicos

Cuadro 9-7 | Efectos adrenérgicos y colinérgicos de nervios simpáticos y parasimpáticos

	Efecto de			
	Simpático		Parasimpático	
Órgano	**Acción**	**Receptor***	**Acción**	**Receptor***
Ojo				
Iris				
Músculo radial	Contrae (dilata la pupila)	α_1	—	—
Músculo circular	—	—	Contrae (constriñe la pupila)	M
Corazón				
Nodo sinoauricular	Acelera el ritmo cardiaco	β_1	Desacelera el ritmo cardiaco	M
Contractilidad	Aumenta	β_1	Disminuye (aurículas)	M
Músculo liso vascular				
Piel, vasos esplácnicos	Contrae (vasoconstricción)	α, β	—	—
Vasos de músculo esquelético	Relaja (vasodilatación)	β_2	—	—
	Relaja (vasodilatación)	M**	—	—
Músculo liso bronquiolar	Relaja (broncodilatación)	β_2	Contrae (broncoconstricción)	M
Tracto gastrointestinal				
Músculo liso				
Paredes	Relaja	β_2	Contrae	M
Esfínteres	Constriñe	α_1	Relaja	M
Secreción	Inhibe	α_2	Estimula	M
Plexo mientérico	Inhibe	α	—	—
Músculo liso genitourinario				
Pared de la vejiga (músculo detrusor)	Relaja ligeramente	β_2	Contrae	M
Esfínter uretral	Constriñe	α_1	Relaja	M
Útero, gestante	Relaja	β_2	—	—
	Contrae	α_1	—	—
Pene	Eyaculación	α_1	Erección	M
Piel				
Músculo liso pilomotor	Contrae	α_1	—	—
Glándulas sudoríparas				
Termorreguladoras	Aumenta	M	—	—
Apocrinas (estrés) en palmas	Aumenta	α_1	—	—

*Los receptores adrenérgicos están indicados como alfa (α) o beta (β); los receptores colinérgicos están indicados como muscarínicos (M).

**El músculo liso vascular en el músculo esquelético tiene fibras dilatadoras colinérgicas simpáticas.

Fuente: reproducido y modificado, con autorización, de Katzung, B.G.: *Basic and Clinical Pharmacology,* 6th edition, copyright Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1995. con modificaciones de Goodman & Gilman's *The Pharmalogical Basis of Therapeutics,* Eleventh edition, 2006, McGraw-Hill.

(principalmente M_3) que median la estimulación parasimpática de las contracciones de la vejiga.

El control de la micción requiere cooperación con la división simpática, que tiene efectos antagonistas para la división parasimpática sobre el esfínter uretral interno. Este músculo liso, junto con el esfínter uretral externo (compuesto de músculo esquelético), protege la salida de la vejiga hacia la uretra. Cuando la actividad nerviosa parasimpática para el músculo detrusor de la vejiga aumenta para estimular la contracción de esta última, la actividad simpática para el músculo esfínter interno debe disminuir a fin de permitir que el esfínter se relaje y que la vejiga se vacíe. El control voluntario de la micción se comenta en la sección 17.1.

Órganos sin inervación doble

Si bien casi todos los órganos reciben inervación doble, algunos sólo reciben inervación simpática; éstos incluyen:

1. La médula suprarrenal.
2. Los músculos erectores del pelo en la piel.
3. Las glándulas sudoríparas en la piel.
4. Casi todos los vasos sanguíneos.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **disreflexia autonómica**, una afección grave que produce aumentos rápidos de la presión arterial que pueden llevar a apoplejía (enfermedad cerebrovascular), ocurre en 85% de las personas con tetraplejía y en otras con lesiones de la médula espinal por arriba del sexto nivel torácico. Las lesiones de la médula espinal primero producen los síntomas de *choque espinal,* que se caracteriza por la pérdida de reflejos tanto del músculo esquelético como del sistema nervioso autónomo. Después de un periodo, ambos tipos de reflejos regresan en un estado exagerado. Los músculos esqueléticos pueden tornarse espásticos en ausencia de los efectos inhibidores de vías descendentes, y los órganos viscerales experimentan hipersensibilidad por denervación. Los pacientes en este estado tienen dificultad para vaciar la vejiga urinaria y a menudo se necesita un sondeo de la vejiga.

Los estímulos nocivos, como sobredistensión de la vejiga urinaria, pueden originar activación refleja de los nervios simpáticos por debajo de la lesión de la médula espinal. Esto produce carne de gallina, piel fría y vasoconstricción en las regiones inervadas por la médula espinal por debajo del nivel de la lesión. El aumento de la presión arterial originado por esta vasoconstricción activa receptores de presión que transmiten impulsos a lo largo de fibras nerviosas sensoriales hacia el bulbo raquídeo. En respuesta a estas aferencias sensoriales, el bulbo raquídeo dirige una lentificación refleja de la frecuencia cardiaca, y vasodilatación. No obstante, puesto que la lesión espinal bloquea los impulsos descendentes, la piel por arriba de la lesión está caliente y húmeda (debido a vasodilatación y secreción de glándulas sudoríparas), pero está fría (debido a vasoconstricción) por debajo del nivel del daño de la médula espinal.

En estos casos, la regulación se logra por aumentos o disminuciones del tono (índice de activación) de las fibras simpáticas. Por ejemplo, la constricción de vasos sanguíneos cutáneos se produce por aumento de la actividad simpática que estimula receptores α-adrenérgicos, y la vasodilatación depende de la estimulación disminuida de nervios simpáticos.

El sistema simpático-adrenal se requiere para la *termogénesis sin estremecimiento*: los animales privados de su sistema simpático y de sus suprarrenales no pueden tolerar el estrés por frío. El sistema simpático en sí se requiere para respuestas termorreguladoras apropiadas al calor. En un cuarto caliente, por ejemplo, la estimulación simpática disminuida produce dilatación de los vasos sanguíneos en la piel, lo que aumenta el flujo sanguíneo cutáneo y proporciona mejor radiación de calor. En contraste, durante el ejercicio la actividad simpática aumenta, lo que causa constricción de los vasos sanguíneos en la piel de las extremidades y estimulación de las glándulas sudoríparas en el tronco.

Las glándulas sudoríparas en el tronco secretan un líquido acuoso en respuesta a estimulación simpática colinérgica. La evaporación de este sudor diluido ayuda a enfriar el cuerpo. Las glándulas sudoríparas también secretan una sustancia química llamada *bradicinina* en respuesta a la estimulación simpática. La bradicinina estimula la dilatación de los vasos sanguíneos superficiales cerca de las glándulas sudoríparas, lo que ayuda a radiar algo de calor pese al hecho de que otros vasos sanguíneos cutáneos están constreñidos. Al concluir el ejercicio, la estimulación simpática se reduce, lo que hace que los vasos sanguíneos cutáneos se dilaten; esto aumenta el flujo sanguíneo hacia la piel, lo que ayuda a eliminar calor metabólico. Note que todas estas respuestas termorreguladoras se logran sin la participación directa del sistema parasimpático.

Control del sistema nervioso autónomo por centros encefálicos superiores

Las funciones viscerales están reguladas en gran parte por reflejos del sistema nervioso autónomo. En casi todos estos reflejos, las aferencias sensoriales se transmiten hacia centros encefálicos que integran esta información y responden al modificar la actividad de neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo. Los centros neurales que controlan de manera directa la actividad de nervios del sistema nervioso autónomo están influidos por áreas superiores del encéfalo, así como por aferencias sensoriales.

El *bulbo raquídeo* del tallo encefálico controla muchas actividades del sistema nervioso autónomo. Casi todas las respuestas autonómicas pueden desencadenarse mediante la estimulación experimental del bulbo raquídeo, donde están ubicados los centros para el control de los sistemas cardiovascular, pulmonar, urinario, reproductor y digestivo. Gran parte de las aferencias sensoriales hacia estos centros viaja en las fibras aferentes del nervio vago —un nervio mixto que contiene fibras tanto sensoriales como motoras—. Los reflejos que se producen se listan en el cuadro 9-8.

Aunque regula de manera directa la actividad de fibras motoras del sistema nervioso autónomo, el bulbo raquídeo en sí se encarga de la regulación por áreas superiores del encéfalo. Una de estas áreas es el *hipotálamo*, la región del encéfalo que contiene centros para el control de la temperatura corporal, el

Cuadro 9-8 | Los receptores sensoriales estimulan fibras aferentes en el vago, que transmiten a la médula oblongada (bulbo raquídeo) y causan reflejos del sistema nervioso autónomo

Órganos	Tipos de receptores	Efectos reflejos
Pulmones	Receptores de estiramiento	La inhalación adicional es inhibida; estímulo de un incremento de la frecuencia cardiaca y la vasodilatación
	Receptores tipo J	Estimulados por congestión pulmonar —producen sensaciones de falta de aliento y causan una disminución refleja de la frecuencia cardiaca y la presión arterial
Aorta	Quimiorreceptores	Estimulados por aumento de CO_2 y disminución de O_2 —producen aumento de las frecuencias respiratoria y cardiaca, y vasoconstricción
	Barorreceptores	Estimulados por presión arterial aumentada —producen un decremento reflejo de la frecuencia cardiaca
Corazón	Receptores de estiramiento auricular	Inhibición de la secreción de hormona antidiurética, lo que aumenta el volumen de orina excretada
	Receptores de estiramiento en los ventrículos	Producen un decremento reflejo de la frecuencia cardiaca y vasodilatación
Tracto gastrointestinal	Receptores de estiramiento	Sensaciones de saciedad, molestia y dolor

hambre y la sed; para la regulación de la hipófisis, y (junto con el sistema límbico y la corteza cerebral) para diversos estados emocionales. Dado que varias de estas funciones comprenden activación apropiada de nervios simpáticos y parasimpáticos, muchos científicos consideran que el hipotálamo es el principal centro regulador del sistema nervioso autónomo (ANS).

El *sistema límbico* es un grupo de tractos de fibras, y núcleos, que forman un anillo alrededor del tallo encefálico (sección 8.2). Incluye la circunvolución cingulada de la corteza cerebral, el hipotálamo, el fórnix (un tracto de fibras), el hipocampo y el núcleo amigdaloide (figura 8-15). El sistema límbico participa en impulsos emocionales básicos, como enojo, temor, sexo y hambre. Las respuestas viscerales características de estos estados emocionales dependen de la participación del sistema límbico con el control de la función del sistema nervioso autónomo. El rubor, la palidez, el desmayo, la aparición de sudor frío, una frecuencia cardiaca rápida y las "mariposas en el estómago" son sólo algunas de las muchas reacciones viscerales que acompañan a las emociones como resultado de activación del sistema nervioso autónomo.

Las correlaciones del ANS del mareo por movimiento (cinetosis) —náuseas, sudoración y cambios cardiovasculares— se eliminan al cortar los tractos motores del cerebelo. Esto demuestra que los impulsos desde el cerebelo hacia el bulbo raquídeo influyen sobre la actividad del sistema nervioso autónomo. Observaciones experimentales y clínicas también han demostrado que los lóbulos frontal y temporal de la corteza cerebral influyen sobre áreas inferiores del encéfalo como parte de su participación en la emoción y la personalidad.

Los estudios indican que el envejecimiento se relaciona con actividad aumentada del sistema nervioso simpático. Esto representa mayor tono simpático tónico en adultos sanos, no una respuesta aumentada al estrés. Se ha sugerido que la actividad tónica más alta de nervios simpáticos puede promover el catabolismo aumentado, lo que genera calor y ayuda a combatir las mayores cantidades de tejido adiposo en el anciano; sin embargo, el aumento crónico del tono simpático puede incrementar el riesgo de hipertensión y enfermedades cardiovasculares.

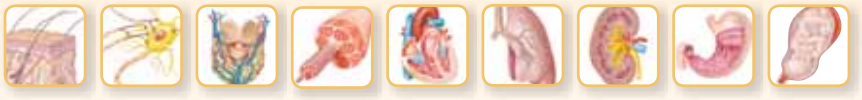
APLICACIÓN CLÍNICA

Tradicionalmente, la distinción entre el sistema somático y el sistema nervioso autónomo se basó en que el primero está bajo control consciente, no así el segundo. Empero, los científicos han aprendido que los procesos conscientes en el cerebro pueden influir sobre la actividad del sistema nervioso autónomo. En técnicas de **biorretroalimentación**, datos obtenidos a partir de dispositivos que detectan y amplifican cambios de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, por ejemplo, se "retroalimentan" a pacientes en forma de señales luminosas o tonos audibles. A menudo es posible entrenar a los pacientes para que reduzcan de manera consciente la frecuencia de las señales y, a la postre, controlen actividades viscerales sin la ayuda de un aparato. La biorretroalimentación se ha usado de manera exitosa para tratar hipertensión, estrés y cefaleas migrañosas.

PUNTOS DE CONTROL

6. Defina *adrenérgico* y *colinérgico*, y use estos términos para describir los neurotransmisores de diferentes fibras nerviosas del ANS.
7. Liste los efectos de la estimulación simpatoadrenal sobre diferentes órganos efectores. En cada caso, indique si el efecto se debe a estimulación de receptores α o β.
8. Describa los efectos del fármaco atropina y explíquelos en términos de las acciones del sistema parasimpático.
9. Explique cómo los efectos de los sistemas simpático y parasimpático pueden ser antagonistas, cooperativos o complementarios. Incluya en su explicación ejemplos específicos de estos tipos diferentes de efectos.

Interacciones



HPer Links (hiperlink de HP *[Human Physiology]*) de conceptos del sistema nervioso con los sistemas corporales

Sistema tegumentario

- La piel aloja receptores para calor, frío, dolor, presión y vibración (p. 270)
- Las neuronas aferentes conducen impulsos desde receptores cutáneos (p. 271)
- Las neuronas simpáticas que inervan la piel ayudan a regular el flujo sanguíneo cutáneo (p. 474)

Sistema esquelético

- El esqueleto apoya y protege el encéfalo y la médula espinal (p. 207)
- Los huesos almacenan calcio necesario para la función neural (p. 690)
- Las neuronas aferentes de receptores sensoriales vigilan los movimientos de articulaciones (p. 268)

Sistema muscular

- Las contracciones musculares generan calor corporal para mantener una temperatura constante para la función neural (p. 674)
- Las neuronas aferentes de husos musculares transmiten impulsos hacia el CNS (p. 386)
- Las neuronas motoras somáticas inervan los músculos esqueléticos (p. 363)
- Las neuronas motoras del sistema nervioso autónomo inervan los músculos cardiaco y liso (p. 244)

Sistema endocrino

- Muchas hormonas, entre ellas los esteroides sexuales, actúan sobre el encéfalo (p. 337)
- Las hormonas y los neurotransmisores, como la adrenalina y noradrenalina, pueden tener acciones sinérgicas sobre un tejido blanco (p. 321)
- Las neuronas del sistema nervioso autónomo inervan glándulas endocrinas, como los islotes pancreáticos (p. 678)
- El encéfalo controla la función de la parte anterior de la hipófisis (p. 334)
- El encéfalo controla la función de la parte posterior de la hipófisis (p. 333)

Sistema circulatorio

- El sistema circulatorio transporta O_2 y CO_2, nutrientes y líquidos hacia, y desde, todos los órganos, incluso el encéfalo y la médula espinal (p. 405)
- Los nervios del sistema nervioso autónomo ayudan a regular el gasto cardiaco (p. 451)
- Los nervios del sistema nervioso autónomo promueven la constricción y dilatación de vasos sanguíneos, lo que ayuda a regular el flujo sanguíneo y la presión arterial (p. 466)

Sistema inmunitario

- Factores químicos llamados citocinas, liberados por células del sistema inmunitario, actúan sobre el encéfalo para promover una fiebre (p. 497)
- Las citocinas del sistema inmunitario actúan sobre el encéfalo para modificar su regulación de la secreción de la hipófisis (p. 514)
- El sistema nervioso participa en la regulación de la respuesta inmunitaria (p. 514)

Sistema respiratorio

- Los pulmones proporcionan oxígeno para todos los sistemas corporales, y eliminan dióxido de carbono (p. 533)
- Los centros neurales del encéfalo controlan la respiración (p. 533)

Sistema urinario

- Los riñones eliminan desechos metabólicos y ayudan a mantener la homeostasis del plasma sanguíneo (p. 582)
- Los riñones regulan las concentraciones plasmáticas de Na^+, K^+ y otros iones necesarios para el funcionamiento de las neuronas (p. 604)
- El sistema nervioso inerva órganos del sistema urinario para controlar la micción (p. 584)
- Los nervios del sistema nervioso autónomo ayudan a regular el flujo sanguíneo renal (p. 589)

Sistema digestivo

- El tracto gastrointestinal proporciona nutrientes para todos los órganos del cuerpo, incluso los del sistema nervioso (p. 621)
- Los nervios del sistema nervioso autónomo inervan los órganos de la digestión (p. 623)
- El tracto gastrointestinal contiene un sistema neural complejo, llamado encéfalo entérico, que regula su motilidad y secreciones (p. 647)
- Las secreciones del jugo gástrico pueden estimularse mediante activación de regiones del encéfalo (p. 645)
- El hambre está controlada por centros en el hipotálamo del encéfalo (p. 672)

Sistema reproductor

- Las gónadas producen hormonas sexuales que influyen sobre el desarrollo del encéfalo (p. 708)
- El encéfalo ayuda a regular las secreciones de hormonas gonadotrópicas a partir de la parte anterior de la hipófisis (p. 335)
- Los nervios del sistema nervioso autónomo regulan el flujo sanguíneo hacia los genitales externos, lo que contribuye a la respuesta sexual masculina y femenina (p. 711)
- Los sistemas nervioso y endocrino cooperan en el control de la lactancia (p. 746)

RESUMEN de investigación clínica

Dado que Cathy estaba bajo estrés estudiando para el examen de fisiología, la actividad de su sistema simpático-suprarrenal podría haber estado aumentada. Esto podría haber incrementado su frecuencia cardiaca, su pulso y su presión arterial. Quizá también hizo que tuviera un ataque de asma, para el cual tomó un agonista β_2-adrenérgico administrado mediante inhalador, que causó broncodilatación. El fármaco podría haber tenido algunos efectos superpuestos sobre receptores β_1 e incluso α_1-adrenérgicos, que quizá también hayan contribuido al incremento de la presión arterial, aunque esta contribución probablemente no fue importante. La cefalea y la boca seca después de su práctica de laboratorio en una rana tal vez se hayan producido por exposición accidental a atropina, que bloquea la estimulación parasimpática de la secreción de las glándulas salivales, y promueve la dilatación de las pupilas (al bloquear la constricción pupilar inducida por actividad parasimpática). La cefalea podría haber sobrevenido por la dilatación de las pupilas.

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 9 sobre *Neuropatía autonómica autoinmunitaria* en el sitio de Connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.



connect
ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos, y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0—simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN

9.1 Control neural de efectores involuntarios 244

A. Las neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo se originan en el encéfalo o la médula espinal; las neuronas posganglionares se originan en ganglios ubicados fuera del CNS.

B. El músculo liso, el músculo cardiaco y las glándulas reciben inervación del sistema nervioso autónomo.

1. Los efectores involuntarios son un poco independientes de su inervación, y se hacen hipersensibles cuando se elimina esta última.
2. Los nervios del sistema nervioso autónomo pueden tener efectos excitadores o bien inhibidores sobre sus órganos blanco.

9.2 Divisiones del sistema nervioso autónomo 246

A. Las neuronas preganglionares de la división simpática se originan en la médula espinal, entre los niveles torácico y lumbar.

1. Muchas de estas fibras hacen sinapsis con neuronas posganglionares cuyos cuerpos celulares están situados en una doble cadena de ganglios simpáticos (paravertebrales) fuera de la médula espinal.
2. Algunas fibras preganglionares hacen sinapsis en ganglios colaterales (prevertebrales); éstos son los ganglios celiaco, mesentérico superior y mesentérico inferior.
3. Algunas fibras preganglionares inervan la médula suprarenal, que secreta adrenalina (y algo de noradrenalina) hacia la sangre en respuesta a estimulación.

B. Las fibras parasimpáticas preganglionares se originan en el encéfalo y en los niveles sacros de la médula espinal.

1. Las fibras parasimpáticas preganglionares contribuyen a los pares craneales III, VII, IX y X.
2. Las fibras preganglionares largas del nervio vago (X) hacen sinapsis en ganglios terminales localizados cerca, o dentro, del órgano inervado. Las fibras posganglionares cortas a continuación inervan las células efectoras.

3. El vago proporciona inervación parasimpática al corazón, pulmones, esófago, estómago, hígado, intestino delgado y mitad superior de intestino grueso.
4. Las eferencias parasimpáticas desde los niveles sacros de la médula espinal inervan ganglios terminales en la mitad inferior del intestino grueso, en el recto y en los sistemas urinario y reproductor.

9.3 Funciones del sistema nervioso autónomo 251

A. La división simpática del sistema nervioso autónomo activa el cuerpo para la "lucha o huida" por medio de efectos adrenérgicos. La división parasimpática a menudo ejerce acciones antagonistas por medio de efectos colinérgicos.

B. Todas las fibras nerviosas preganglionares del sistema nervioso autónomo son colinérgicas (usan ACh como un neurotransmisor).
1. Todas las fibras parasimpáticas posganglionares son colinérgicas.
2. Casi todas las fibras simpáticas posganglionares son adrenérgicas (usan noradrenalina como un neurotransmisor).
3. Las fibras simpáticas que inervan glándulas sudoríparas, y las que inervan vasos sanguíneos en músculos esqueléticos, son colinérgicas.

C. Los efectos adrenérgicos incluyen estimulación del corazón, vasoconstricción en las vísceras y la piel, broncodilatación, y glucogenólisis en el hígado.
1. Las dos clases principales de proteínas receptoras adrenérgicas son α y β.
2. Algunos órganos sólo tienen receptores α o β; otros órganos (como el corazón) tienen ambos tipos de receptores.
3. Hay dos subtipos de receptores α (α_1 y α_2) y dos de receptores β (β_1 y β_2). Estos subtipos se pueden estimular o bloquear de manera selectiva mediante fármacos terapéuticos.

D. El fármaco muscarina promueve los efectos colinérgicos de nervios parasimpáticos, y la atropina los inhibe.

E. En órganos con inervación doble, los efectos de las divisiones simpática y parasimpática pueden ser antagonistas, complementarios o cooperativos.
1. Los efectos son antagonistas en el corazón y en las pupilas de los ojos.
2. Los efectos son complementarios en la regulación de la secreción de glándulas salivales, y son cooperativos en la regulación de los sistemas reproductor y urinario.

F. En órganos sin inervación doble (como casi todos los vasos sanguíneos), la regulación se logra mediante variaciones de la actividad de nervios simpáticos.

G. El bulbo raquídeo del tallo encefálico es el área que controla de manera más directa la actividad del sistema nervioso autónomo.
1. A su vez, el bulbo raquídeo está influido por aferencias sensoriales y por aferencias provenientes del hipotálamo.
2. El hipotálamo está influido por eferencias provenientes del sistema límbico, el cerebelo y el cerebro. Estas interconexiones proporcionan un componente autonómico a algunas de las respuestas viscerales que acompañan a las emociones.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. Cuando se desnerva un órgano visceral
   a. deja de funcionar.
   b. se hace menos sensible a la estimulación subsiguiente por neurotransmisores.
   c. se hace hipersensible a estimulación subsiguiente.
2. Los ganglios parasimpáticos están
   a. en una cadena paralela a la médula espinal.
   b. en las raíces dorsales de nervios espinales.
   c. cerca de los órganos inervados o dentro de los mismos.
   d. en el encéfalo.
3. El neurotransmisor de fibras simpáticas preganglionares es
   a. noradrenalina.
   b. adrenalina.
   c. acetilcolina.
   d. dopamina.
4. ¿Cuál de éstos se produce por estimulación de receptores alfa-adrenérgicos?
   a. Constricción de vasos sanguíneos.
   b. Dilatación de bronquíolos.
   c. Frecuencia cardiaca disminuida.
   d. Secreción de glándulas sudoríparas.
5. ¿Cuál de estas fibras libera noradrenalina?
   a. Fibras parasimpáticas preganglionares.
   b. Fibras parasimpáticas posganglionares.
   c. Fibras simpáticas posganglionares en el corazón.
   d. Fibras simpáticas posganglionares en las glándulas sudoríparas.
   e. Todas las anteriores.
6. Los efectos de fibras simpáticas y parasimpáticas son cooperadores en
   a. el corazón.
   b. el sistema reproductor.
   c. el sistema digestivo.
   d. los ojos.
7. El propranolol es un bloqueador β; por consiguiente, causaría
   a. vasodilatación.
   b. lentificación de la frecuencia cardiaca.
   c. presión arterial aumentada.
   d. secreción de saliva.
8. La atropina bloquea los efectos de nervios parasimpáticos; por ende, causaría
   a. dilatación de las pupilas.
   b. secreción mucosa disminuida.
   c. movimientos disminuidos del tubo digestivo.
   d. aumento de la frecuencia cardiaca.
   e. todas las anteriores.
9. ¿Cuál área del cerebro está involucrada de manera más directa en el control reflejo del sistema nervioso autónomo?
   a. Hipotálamo.
   b. Corteza cerebral.
   c. Bulbo raquídeo.
   d. Cerebelo.
10. Los dos subtipos de receptores colinérgicos son
    a. adrenérgicos y nicotínicos.
    b. dopaminérgicos y muscarínicos.
    c. nicotínicos y muscarínicos.
    d. nicotínicos y dopaminérgicos.

11. Una disminución del cAMP dentro de la célula blanco ocurre cuando la noradrenalina se une ¿a cuál de los receptores adrenérgicos?
    a. α_1.
    b. α_2.
    c. β_1.
    d. β_2.
12. Un fármaco que sirve como un agonista para receptores α_2 puede usarse para
    a. aumentar la frecuencia cardiaca.
    b. disminuir la frecuencia cardiaca.
    c. dilatar los bronquíolos.
    d. constreñir los bronquíolos.
    e. constreñir los vasos sanguíneos.

Pruebe su entendimiento

13. Compare los sistemas simpático y parasimpático en términos de la localización de sus ganglios y la distribución de sus nervios.
14. Explique la relación anatómica y fisiológica entre el sistema nervioso simpático y las glándulas suprarrenales.
15. Compare los efectos de la estimulación adrenérgica y colinérgica sobre los sistemas cardiovascular y digestivo.
16. Explique cómo los efectores que sólo reciben inervación simpática están regulados por el sistema nervioso autónomo.
17. Distinga entre los diferentes tipos de receptores adrenérgicos y mencione dónde están situados estos receptores en el cuerpo.
18. Dé ejemplos de fármacos que estimulan o bloquean de manera selectiva diferentes receptores adrenérgicos; mencione ejemplos de cómo se usan estos fármacos en clínica.
19. Explique qué significa receptores de ACh nicotínicos y muscarínicos, y describa dónde están ubicados estos receptores en el cuerpo.
20. Proporcione ejemplos de fármacos que estimulan y bloquean de manera selectiva los receptores nicotínicos y muscarínicos. Dé ejemplos de cómo estos fármacos se usan en clínica.

Pruebe su habilidad analítica

21. El choque es la alteración médica que se produce cuando los tejidos del cuerpo no reciben suficiente sangre que transporte oxígeno. Se caracteriza por flujo sanguíneo bajo hacia el encéfalo, lo que lleva a decremento del nivel de conciencia. ¿Por qué un paciente con una lesión de la parte cervical de la médula espinal estaría en riesgo de presentar choque?
22. Una persona en choque puede tener piel pálida, fría y pegajosa, y pulso rápido y débil. ¿Cuál es el papel del sistema nervioso autónomo en la producción de estos síntomas? Comente cómo los fármacos que influyen sobre la actividad del sistema nervioso autónomo podrían usarse para tratar a una persona en estado de choque.
23. Imagine que se encuentra en el bloque de salida de la carrera de 100 m de las Olimpiadas. Están a punto de hacer el disparo de salida en la más grande carrera de su vida. ¿Qué está haciendo el sistema nervioso autónomo en este momento? ¿Cómo están respondiendo sus órganos?
24. Algunos pacientes con hipertensión (presión arterial alta) reciben fármacos bloqueadores β para disminuir la presión arterial. ¿Cómo ocurre este efecto? Explique por qué estos fármacos no se administran a pacientes que tienen un antecedente de asma. ¿Por qué beber café podría ayudar a aliviar el asma?
25. ¿Por qué muchos medicamentos para el resfriado contienen un agonista α-adrenérgico y atropina (belladona)? ¿Por qué hay una advertencia en la etiqueta para personas con hipertensión? ¿Por qué se recetaría atropina a una persona con gastritis? Explique cómo este fármaco podría afectar la capacidad para digerir alimentos y absorberlos.

Pruebe su habilidad cuantitativa

Consulte el cuadro 7-3 para obtener los diámetros y los índices de conducción de axones. Dado que un índice de 1 metro/segundo (m/s) es igual a 2.24 millas por hora (mph), responda las preguntas que siguen.

26. ¿Cuál es el índice más rápido (en m/s y mph) al que puede transmitirse información de dolor?
27. ¿Con qué tanta más rapidez se transmite la información sensorial desde un músculo que la información de dolor?
28. Calcule el índice máximo de conducción (en mph) de axones preganglionares del sistema nervioso autónomo.
29. Calcule el índice de conducción (en m/s y mph) de un axón posganglionar de grosor promedio.
30. ¿Con qué tanta mayor rapidez un axón motor somático de grosor promedio conduce potenciales de acción en comparación con un axón posganglionar del sistema nervioso autónomo de grosor promedio?

CAPÍTULO

10

Fisiología sensorial

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Corteza cerebral 210**
- **Tractos ascendentes 233**
- **Pares craneales y nervios espinales 236**

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

10.1 Características de los receptores sensoriales 267
Categorías de los receptores sensoriales 267
Ley de energías nerviosas específicas 268
Potencial generador (de receptor) 269

10.2 Sensaciones cutáneas 270
Vías neurales para sensaciones somatoestésicas 271
Campos receptivos y agudeza sensorial 272
Inhibición lateral 273

10.3 Gusto y olfato 274
Gusto 274
Olfato 276

10.4 Aparato vestibular y equilibrio 278
Células pilosas sensoriales del aparato vestibular 279
Utrículo y sáculo 280
Canales semicirculares 280

10.5 Los oídos y la audición 282
Oído externo 283
Oído medio 283
Cóclea 284
Órgano espiral (órgano de Corti) 286

10.6 Los ojos y la visión 290
Refracción 294
Acomodación 295
Agudeza visual 296

10.7 Retina 299
Efecto de la luz sobre los bastones 299
Actividad eléctrica de células retinianas 300
Conos y visión en color 301
Agudeza y sensibilidad visuales 304
Vías neurales desde la retina 304

10.8 Procesamiento neural de la información visual 307
Campos receptivos de células ganglionares 307
Núcleos geniculados laterales 308
Corteza cerebral 308

Interacciones 310

Resumen 311

Actividades de revisión 314



Investigación clínica

Ed, un varón de 45 años de edad, acude al médico quejándose de dolor intenso de oído y audición reducida. Tiene un resfriado y señala que el día anterior desembarcó de un vuelo internacional. El médico prescribe un descongestionante y recomienda a Ed que se le practique una prueba de audiología si su audición no mejora cuando el resfriado haya mejorado. Ed también declara que ya no ve con claridad la letra impresa pequeña, aun cuando nunca ha sido miope y su visión a distancia y capacidad para conducir un automóvil no están alteradas. Pregunta si esto podría corregirse con una intervención quirúrgica.

Algunos de los términos y conceptos nuevos que encontrará incluyen:

- Oído medio, y tuba auditiva; sordera de conducción y neurosensorial
- Presbiopía, miopía e hiperopía; intervención quirúrgica LASIK

10.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES SENSORIALES

Cada tipo de receptor sensorial muestra respuesta a una modalidad particular de estímulo al causar la producción de potenciales de acción en una neurona sensorial. Estos impulsos se conducen hacia partes del encéfalo que proporcionan la interpretación apropiada de la información sensorial cuando se activa esa vía neural específica.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. Explicar cómo se percibe la modalidad de estímulo y cómo los receptores fásicos se relacionan con adaptación sensorial.
2. Describir la naturaleza y la importancia del potencial de receptor (generador).

Las percepciones del mundo —sus texturas, colores y sonidos; su calor, aromas y sabores— son creadas por el encéfalo a partir de impulsos nerviosos electroquímicos conducidos a dicho órgano desde receptores sensoriales. Estos receptores **transducen** (cambian) diferentes formas de energía en el "mundo real" hacia la energía de impulsos nerviosos que se conducen hacia el sistema nervioso central (CNS, del inglés *central nervous system*) mediante neuronas sensoriales. Diferentes *modalidades* (formas) de sensación —sonido, luz, presión, etc.— son el producto de diferencias en vías neurales y conexiones sinápticas. Así, el encéfalo interpreta como sonido impulsos que llegan desde el nervio auditivo, y como vista los que llegan desde el nervio óptico, aun cuando los impulsos en sí son idénticos en ambos nervios.

Con el uso de instrumentos científicos, se sabe que los sentidos actúan como filtros de energía que permiten percibir sólo un rango estrecho de energía. Por ejemplo, la visión se limita a la luz en un pequeño rango de longitudes de onda electromagnéticas conocido como el espectro visible. En circunstancias normales, las luces ultravioleta e infrarroja, los rayos X y las ondas de radio, que son el mismo tipo de energía que la luz visible, no pueden excitar los fotorreceptores en los ojos. La percepción del frío es por completo un producto del sistema nervioso: no hay algo como el frío en el mundo físico, sólo grados variables de calor. Sin embargo, la percepción de frío tiene valor obvio para la supervivencia. Aunque se filtran y distorsionan por las limitaciones de la función sensorial, las percepciones del mundo permiten a las personas interactuar de manera eficaz con el ambiente.

Categorías de receptores sensoriales

Los receptores sensoriales pueden clasificarse con base en la estructura o en diversos criterios funcionales. Desde el punto de vista estructural, los receptores sensoriales pueden ser las terminaciones dendríticas de neuronas sensoriales. Estas terminaciones dendríticas pueden ser libres, como las que muestran respuesta al dolor y la temperatura, o encapsuladas dentro de estructuras no neurales, como las que muestran respuesta a la presión (figura 10-4). Los fotorreceptores en la retina de los ojos (bastones y conos) son neuronas muy especializadas que hacen sinapsis con otras neuronas en la retina. En el caso de las papilas gustativas y de las células pilosas en el oído interno, células epiteliales modificadas muestran respuesta a un estímulo ambiental y activan neuronas sensoriales.

Categorías funcionales

Los receptores sensoriales pueden agruparse de acuerdo con el tipo de energía de estímulo que transducen. Estas categorías comprenden a 1) **quimiorreceptores**, que detectan estímulos químicos en el ambiente o la sangre (p. ej., las papilas gustativas, el epitelio olfatorio, y los cuerpos aórtico y carotídeo); 2) **fotorreceptores**: los bastones y conos en la retina; 3) **termorreceptores**, que muestran respuesta al calor o al frío, y 4) **mecanorreceptores**, estimulados por la deformación mecánica de la membrana de células receptoras (p. ej., receptores de tacto y presión en la piel, y células pilosas dentro del oído interno).

Los **nociceptores** son receptores de dolor que se despolarizan en respuesta a estímulos que acompañan al daño de tejido; estos estímulos comprenden calor o presión altos, y diversas sustancias químicas, como adenosina, ATP, histamina, serotonina y prostaglandina E_2. La despolarización puede estimular la producción de potenciales de acción en neuronas sensoriales, que entran a la médula espinal en las raíces dorsales de los nervios espinales, y después retransmiten información (por medio de los neurotransmisores glutamato y sustancia P) hacia el encéfalo. Empero, la percepción real del dolor aumenta o se reduce por las emociones, los conceptos y las expectativas de la persona. Esto comprende diversas regiones del encéfalo que activan vías descendentes en la médula espinal. La analgesia (reducción del dolor) depende en gran parte de los neurotransmisores opioides endógenos (incluso β-endorfina: capítulo 7), pero también funciona un mecanismo no opioide para disminuir la percepción de dolor.

Los receptores también pueden agruparse de acuerdo con el tipo de información sensorial que suministran al encéfalo. Los **propioceptores** incluyen los husos musculares, órganos tendinosos de Golgi y receptores articulares; éstos proporcionan un sentido de la posición del cuerpo, y permiten el control fino de músculos esqueléticos (capítulo 12). Los **receptores cutáneos** (de la piel) incluyen 1) receptores de tacto y presión; 2) receptores de calor y frío, y 3) receptores de dolor. Los receptores que median la vista, la audición, el equilibrio, el gusto y el olfato se agrupan juntos como los **sentidos especiales**.

Además, los receptores pueden agruparse en **exteroceptores**, que muestran respuesta a estímulos desde el exterior del cuerpo (como los involucrados en el tacto, la visión y la audición), e **interoceptores**, que muestran respuesta a estímulos internos. Los interoceptores se encuentran en muchos órganos, e incluyen mecanorreceptores y quimiorreceptores. Un ejemplo de los mecanorreceptores son aquellos en los vasos sanguíneos que muestran respuesta a distensión inducida por cambios de la presión arterial, y los quimiorreceptores incluyen los que vigilan el pH o la concentración de oxígeno de la sangre en la regulación de la respiración.

Receptores tónicos y fásicos: adaptación sensorial

Algunos receptores responden con un aumento repentino de actividad cuando se aplica por vez primera un estímulo, pero después disminuyen con rapidez su índice de activación —se adaptan al estímulo— si se mantiene el estímulo. Los receptores con este patrón de respuesta se llaman *receptores fásicos*. Un ejemplo de un receptor fásico que responde con un patrón como el que se muestra en la figura 10-1*a* es un corpúsculo de Pacini (un receptor de presión, figura 10-4). Algunos otros receptores fásicos responden con un aumento rápido y breve de impulsos cuando se aplica por vez primera un estímulo, y después con otro aumento rápido y breve de impulsos cuando se elimina el estímulo. Así, estos receptores fásicos proporcionan información respecto a la "activación" y "desactivación" de un estímulo. Los receptores que mantienen su índice de activación más alto todo el tiempo durante el cual se aplica un estímulo se conocen como *receptores tónicos* (figura 10-1*b*).

Los receptores fásicos alertan respecto a cambios de estímulos sensoriales y de ellos depende en parte la capacidad para dejar de poner atención a estímulos constantes. Esta capacidad se llama **adaptación sensorial**. Por ejemplo, el olor, el tacto y la temperatura se adaptan con rapidez; el agua de la tina se siente más caliente cuando se entra por vez primera en ella. En contraste, las sensaciones de dolor se adaptan poco, si es que acaso lo hacen.

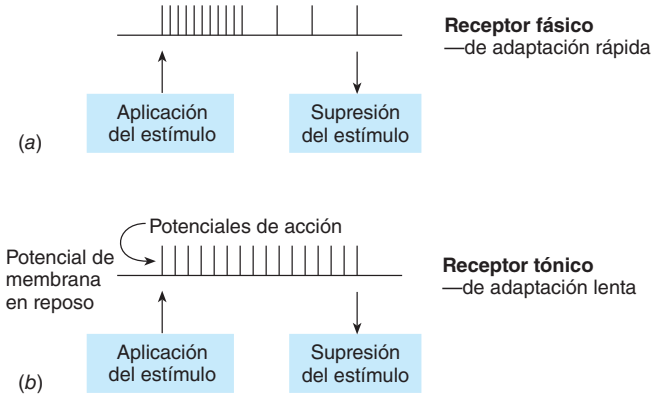


Figura 10-1 Comparación de receptores fásicos y tónicos. Los receptores fásicos *a*) responden con un aumento repentino de potenciales de acción cuando se aplica el estímulo por vez primera, pero después reducen rápidamente su índice de activación si se mantiene el estímulo; esto produce sensaciones de adaptación rápida. Los receptores tónicos *b*) siguen activados a un índice relativamente constante en tanto se mantenga el estímulo; esto produce sensaciones de adaptación lenta.

Ley de energías nerviosas específicas

La estimulación de una fibra nerviosa sensorial sólo produce una sensación: tacto, o frío, o dolor, etc. De acuerdo con la **ley de las energías nerviosas específicas**, la sensación característica de cada neurona sensorial es la que se produce por su estímulo normal, o *estímulo adecuado* (cuadro 10-1). Asimismo, si bien diversos estímulos diferentes pueden activar un receptor, el estímulo adecuado requiere la menor cantidad de energía para hacerlo. Por ejemplo, el estímulo adecuado para los fotorreceptores de los ojos es la luz, donde un fotón único puede tener un efecto medible. Si estos receptores se estimulan por algún otro medio —como la presión alta producida por un puñetazo en el ojo— quizá se perciba un destello de luz (el estímulo adecuado).

Cuadro 10-1 | Clasificación de receptores con base en sus estímulos normales (o "adecuados")

Receptor	Estímulo normal	Mecanismos	Ejemplos
Mecanorreceptores	Fuerza mecánica	Deforman membranas celulares de dendritas sensoriales, o deforman células pilosas que activan terminaciones nerviosas sensoriales	Receptores de tacto y presión cutáneos; aparato vestibular y cóclea
Receptores de dolor	Daño de tejido	Los tejidos dañados liberan sustancias químicas que excitan terminaciones sensoriales	Receptores de dolor cutáneos
Quimiorreceptores	Sustancias químicas disueltas	La interacción química afecta la permeabilidad iónica de células sensoriales	Osmorreceptores de olfato y gusto (exteroceptores) y quimiorreceptores (interoceptores) del cuerpo carotídeo
Fotorreceptores	Luz	La reacción fotoquímica afecta la permeabilidad iónica de la célula receptora	Bastones y conos en la retina

El efecto del *frío paradójico* proporciona otro ejemplo de la ley de energías nerviosas específicas. Cuando se toca la piel con el extremo de una varilla metálica fría, la percepción de frío desaparece de manera gradual conforme la varilla se calienta hasta la temperatura corporal. Entonces, cuando se aplica el extremo de una varilla calentada a 45 °C en el mismo lugar, la sensación de frío se percibe de nuevo. Este frío paradójico se produce porque el calor daña ligeramente las terminaciones de los receptores, y por este medio produce una "corriente de lesión" que estimula el receptor.

Así, al margen de cómo se estimula una neurona sensorial, sólo se percibirá una modalidad sensorial. Esta especificidad se debe a las vías sinápticas dentro del encéfalo que son activadas por la neurona sensorial. La capacidad de los receptores para funcionar como filtros sensoriales de modo que son estimulados por sólo un tipo de estímulo (el estímulo adecuado) permite al encéfalo percibir el estímulo de manera exacta en condiciones normales.

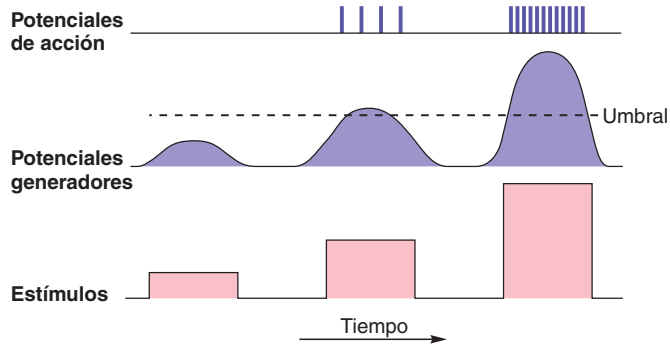


Figura 10-3 Respuesta de receptores tónicos a estímulos. Tres estímulos sucesivos de fuerza creciente se suministran a un receptor. La amplitud cada vez mayor del potencial generador suscita aumentos de la frecuencia de potenciales de acción, que persisten en tanto se mantiene el estímulo.

Potencial generador (de receptor)

La conducta eléctrica de terminaciones nerviosas sensoriales es similar a la de las dendritas de otras neuronas. En respuesta a un estímulo ambiental, las terminaciones sensoriales producen cambios graduados locales en el potencial de membrana. Estos cambios casi siempre son despolarizaciones análogas a los potenciales postsinápticos excitadores (EPSP, del inglés *excitatory postsynaptic potentials*) descritos en el capítulo 7. Con todo, en las terminaciones sensoriales estos cambios de potencial en respuesta a la estimulación se llaman **potenciales de receptor** o **generadores**, porque sirven para generar potenciales de acción en respuesta a estimulación sensorial. Puesto que las neuronas sensoriales son seudounipolares (capítulo 7), los potenciales de acción producidos en respuesta al potencial generador se conducen de manera continua desde la periferia hacia el CNS.

El *corpúsculo de Pacini* —o *laminado*— un receptor cutáneo para presión (figura 10-4), puede servir como un ejemplo de transducción sensorial. Cuando se aplica un tacto ligero al receptor, se produce una despolarización pequeña (el potencial generador). El incremento de la presión sobre el corpúsculo de Pacini aumenta la magnitud del potencial generador hasta alcanzar la despolarización umbral requerida para producir un potencial de acción (figura 10-2). Aun así, el corpúsculo de Pacini es un receptor fásico; si se mantiene la presión, el tamaño del potencial generador producido disminuye con rapidez. Es interesante notar que esta respuesta fásica es un resultado de la cobertura parecida a cebolla alrededor de la terminación nerviosa dendrítica; si las capas se eliminan y la terminación nerviosa se estimula de manera directa, responderá de una manera tónica.

Cuando se estimula un receptor tónico, el potencial generador que produce es proporcional a la intensidad del estímulo. Después de que se produce una despolarización umbral, los aumentos de la amplitud del potencial generador suscitan incrementos de la *frecuencia* con la cual se producen potenciales de acción (figura 10-3). De esta manera, la frecuencia de potenciales de acción que se conducen hacia el CNS sirve como el código para la fuerza del estímulo. Este código de frecuencia se necesita porque la amplitud de los potenciales de acción es constante (de todo o nada) (capítulo 7). Así, al actuar por medio de cambios de la frecuencia de potenciales de acción, los receptores tónicos proporcionan información sobre la intensidad relativa de un estímulo.

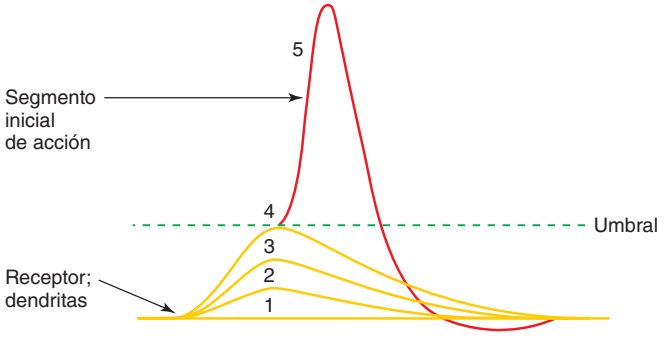


Figura 10-2 Potencial de receptor (generador). Los estímulos sensoriales dan por resultado la producción de cambios de potencial graduados locales conocidos como potenciales de receptor, o generadores (números 1 a 4). Si el potencial de receptor alcanza un valor de despolarización umbral, genera potenciales de acción (número 5) en la neurona sensorial.

PUNTOS DE CONTROL

1a. Las percepciones son productos del encéfalo; se relacionan con la realidad física sólo de manera indirecta e incompleta. Explique esta afirmación, usando ejemplos de visión y la percepción de frío.

1b. Explique la ley de energías nerviosas específicas, y el estímulo adecuado, y relacione estos conceptos con su respuesta a la pregunta 1a.

1c. Describa la adaptación sensorial en los receptores olfatorios y de dolor. Usando un dibujo de línea, relacione la adaptación sensorial a las respuestas de receptores fásicos y tónicos.

2. Explique cómo la magnitud de un estímulo sensorial se traduce hacia un potencial de receptor, y cómo la magnitud del potencial de receptor está codificada en la fibra nerviosa sensorial.

10.2 SENSACIONES CUTÁNEAS

Hay varios tipos de receptores sensoriales en la piel, cada uno de los cuales está especializado para mostrar sensibilidad máxima a una modalidad de sensación. Un receptor se activará cuando se estimula un área dada de la piel; esta área es el campo receptivo de ese receptor.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

3. **Describir la vía sensorial desde la piel hacia la circunvolución precentral.**
4. **Definir la agudeza sensorial y explicar cómo se ve afectada por la densidad de receptor y la inhibición lateral.**

Las **sensaciones cutáneas** de tacto, presión, calor y frío, y dolor, están mediadas por las terminaciones nerviosas dendríticas de diferentes neuronas sensoriales. Los receptores para calor, frío y dolor simplemente son las terminaciones desnudas de neuronas sensoriales. Las sensaciones de tacto están mediadas por terminaciones dendríticas desnudas que rodean los folículos pilosos y por terminaciones dendríticas expandidas, llamadas terminaciones de Ruffini y discos de Merkel. Los discos de Merkel son sensibles a la profundidad de la indentación de la piel, y tienen la resolución espacial más alta de los receptores cutáneos; proporcionan información respecto a la textura de un objeto.

Las sensaciones de tacto y presión también están mediadas por dendritas encapsuladas dentro de diversas estructuras (cuadro 10-2); éstas incluyen corpúsculos de Meissner y corpúsculos de Pacini (laminados). Por ejemplo, en los corpúsculos de Pacini las terminaciones dendríticas están encerradas dentro de 30 a 50 capas de tejido conjuntivo parecidas a cebolla (figura 10-4); dichas capas absorben parte de la presión cuando se mantiene un estímulo, lo que ayuda a acentuar la respuesta fásica de este receptor. De este modo, los receptores de tacto encapsulados se adaptan con rapidez, en contraste con las terminaciones de Ruffini y los discos de Merkel que lo hacen con mayor lentitud.

Hay muchas más terminaciones dendríticas libres que responden al frío más que al calor. Los receptores para el frío están ubicados en la región superior de la dermis, justo por debajo de la epidermis; estos receptores son estimulados por enfriamiento e inhibidos por calentamiento. Los receptores de calor están situados en planos un poco más profundos en la dermis y son excitados por calentamiento e inhibidos por enfriamiento. Los nociceptores también son terminaciones nerviosas sensoriales libres de fibras mielinizadas o amielínicas. La sensación aguda inicial de dolor, como por un pinchazo con alfiler, se transmite mediante axones mielinizados de conducción rápida, de diámetro medio, mientras que un dolor sordo y persistente es transmitido por axones amielínicos delgados, de conducción más lenta. Estas neuronas aferentes hacen sinapsis en la médula espinal, usando sustancia P (un polipéptido de 11 aminoácidos) y glutamato como neurotransmisores.

Hay una clara distinción entre la sensación de calor tolerable y la de calor dolorosa, que activa neuronas nociceptoras a temperaturas de alrededor de 43 °C o más altas. Las temperaturas calientes producen sensaciones de dolor por medio de la acción de una proteína de membrana particular en dendritas sensoriales. Esta proteína, llamada *receptor de capsaicina*, sirve como canal de iones y como receptor para capsaicina —la molécula en pimientos rojos picantes, chile, que causa sensaciones de calor y dolor—. En respuesta a una temperatura nocivamente alta o a la capsaicina en pimientos rojos picantes, estos canales de iones se abren, lo cual permite que el Ca^{2+} y el Na^{+} se difundan hacia la neurona, lo que produce despolarización y da por resultado potenciales de acción que se transmiten hacia el CNS y se perciben como calor y dolor.

Aunque el receptor de capsaicina para el dolor es activado por calor intenso, otros nociceptores pueden activarse por estímulos mecánicos que causan daño celular. Hay evidencia de que el ATP liberado a partir de células dañadas puede causar dolor, como puede hacerlo una disminución local del pH producida durante infección e inflamación. Durante una inflamación, muchas células diferentes liberan una amplia variedad de sustancias químicas que promueven la inflamación y estimulan las neuronas nociceptoras. Las neuronas nociceptoras mismas a continuación liberan péptidos que contribuyen a esta "sopa inflamatoria" de sustancias químicas. Algunas de estas sustancias químicas se unen a proteínas receptoras sobre la membrana plasmática de la neurona nociceptora para aumen-

Cuadro 10-2 | Receptores cutáneos

Receptor	Estructura	Sensación	Ubicación
Terminaciones nerviosas libres	Dendritas amielínicas de neuronas sensoriales	Tacto ligero; calor; frío; nocicepción (dolor)	Alrededor de folículos pilosos; en toda la piel
Discos de Merkel	Terminaciones dendríticas expandidas asociadas con 50 a 70 células especializadas	Tacto sostenido y profundidad indentada	Base de la epidermis (estrato basal)
Corpúsculos de Ruffini (terminaciones)	Terminaciones dendríticas agrandadas con cápsula abierta, alargada	Estiramiento de la piel	Planos profundos en la dermis y la hipodermis
Corpúsculos de Meissner	Dendritas encapsuladas en tejido conjuntivo	Cambios de textura; vibraciones lentas	Dermis superior (capa papilar)
Corpúsculos de Pacini	Dendritas encapsuladas por láminas concéntricas de estructuras de tejido conjuntivo	Presión profunda; vibraciones rápidas	Planos profundos en la dermis

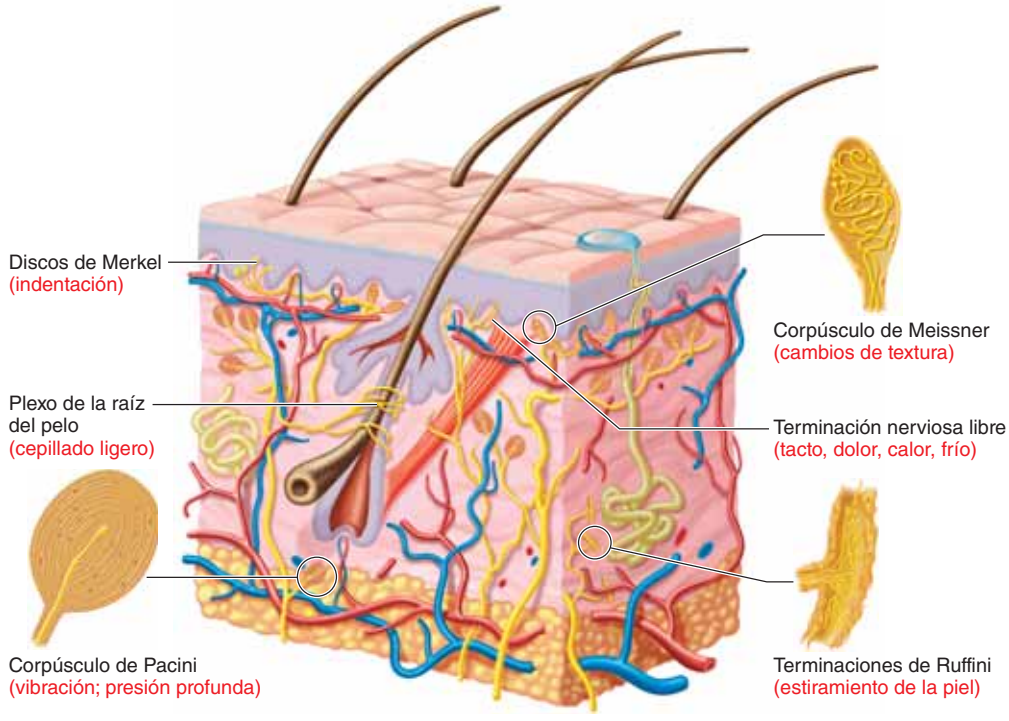


Figura 10-4 **Receptores sensoriales cutáneos.** Cada una de estas estructuras está asociada con una neurona sensorial (aferente). Las terminaciones nerviosas libres son ramas dendríticas desnudas que sirven para diversas sensaciones cutáneas, entre ellas la de calor. Algunos receptores cutáneos son ramas dendríticas encapsuladas dentro de estructuras asociadas. Los ejemplos de este tipo comprenden los corpúsculos de Pacini (laminados), que proporcionan una sensación de presión profunda, y los corpúsculos de Meissner, que proporcionan información cutánea relacionada con cambios de textura. APR

tar su sensibilidad a la temperatura y el tacto. Como resultado, los estímulos de temperatura y tacto en un área inflamada desencadenan dolor con mayor facilidad.

De manera análoga al modo en que la capsaicina evoca la sensación de calor, el mentol puede producir la sensación de frío. A últimas fechas científicos han identificado un canal de iones de membrana sobre neuronas sensoriales que muestra respuesta tanto al mentol como al frío en el rango de 8 a 28 °C. Este *receptor de frío y mentol* responde a uno u otro estímulo al producir una despolarización. Los receptores de frío/mentol y los de calor/capsaicina son miembros de la misma familia de canales de cationes (Na^+ y Ca^{2+}), llamados *canales de potencial de receptor transitorio* (*TRP*, del inglés *transient receptor potential*). Los científicos recientemente han identificado un canal TRP particular que funciona como el receptor principal para la sensación tanto de frialdad (a temperaturas que están por debajo de 30 °C) como de frío doloroso (a temperaturas por debajo de 15 °C).

La sensación de *picazón (prurito),* que desencadena el deseo de rascarse es distinta de la de dolor. Los receptores para picazón aguda, como en una picadura de mosquito, son estimulados por histamina liberada por los mastocitos y basófilos. Debido a esto, la sensación de picazón aguda puede mostrar respuesta a los antihistamínicos. La picazón inducida por histamina generalmente se acompaña del enrojecimiento y la hinchazón localizados propios de una inflamación (sección 15.1). En contraste, los receptores para picazón crónica responden en su mayor parte a moléculas que no son histamina; por ende, los antihistamínicos no alivian la picazón crónica. Los receptores para picazón estimulan axones sensoriales no mielinizados que conducen a la médula espinal. Desde ahí, axones ascendentes siguen las vías descritas en la sección que sigue.

Vías neurales para sensaciones somatoestésicas

En la figura 8-24 se muestran las vías de conducción para los **sentidos somatoestésicos** —que incluyen sensaciones provenientes de receptores y propioceptores cutáneos—, las cuales comprenden tres órdenes de neuronas en serie. La información sensorial proveniente de propioceptores y receptores de presión se transporta primero por axones mielinizados grandes (clasificados como *fibras A-beta*) que ascienden por las columnas dorsales de la médula espinal en el mismo lado (ipsolaterales). Esas fibras no hacen sinapsis sino hasta que llegan al bulbo raquídeo del tallo encefálico; por ende, las fibras que transportan estas sensaciones desde los pies son notoriamente largas. Después de que las fibras hacen sinapsis en el bulbo raquídeo con otras neuronas sensoriales de segundo orden, la información en estas últimas neuronas se entrecruza hacia el lado contralateral a medida que ascienden por medio de un tracto de fibras, llamado **lemnisco medial**, hacia el tálamo (figura 8-24). Las neuronas sensoriales de tercer orden en el tálamo reciben estas aferencias y, a su vez, se proyectan hacia la **circunvolución poscentral** (la *corteza somatosensorial*, figura 8-6).

Las sensaciones de calor, frío y dolor son transportadas hacia la médula espinal por axones mielinizados delgados (que se clasifican como *fibras A-delta*) y axones amielínicos delgados (que se clasifican como *fibras C*). Las neuronas sensoriales en las raíces dorsales de nervios espinales se proyectan al asta dorsal de la médula espinal, que está organizada hacia *láminas* (capas). Las neuronas en la lámina I reciben información respecto a estímulos nocivos que llegan en fibras A-δ y C; las neuronas en las láminas III y IV reciben información respecto a estímulos no nocivos que llegan en fibras A-β, y las neuronas en la capa más profunda, la lámina V, reciben información proveniente de todos los sentidos cutáneos. Es probable que la información sensorial somática y visceral converja en esta capa y contribuya a *dolor referido* (véase más adelante).

Los aferentes sensoriales primarios hacen sinapsis con las neuronas de asociación de segundo orden que se proyectan al tálamo. Sus axones se entrecruzan hacia el lado contralateral y ascienden hacia el encéfalo en el **tracto espinotalámico lateral**. Las fibras que median el tacto y la presión ascienden en el **tracto espinotalámico anterior**. Las fibras de ambos tractos espinotalámicos hacen sinapsis con neuronas de tercer orden en el tálamo, que, a su vez, se proyectan hacia la circunvolución poscentral. Note que la información somatoestésica siempre se transporta hacia la circunvolución poscentral en neuronas de tercer orden. Asimismo, debido al entrecruzamiento, la información somatoestésica proveniente de cada lado del cuerpo se proyecta hacia la circunvolución poscentral del hemisferio cerebral contralateral.

Dado que la información somatoestésica proveniente de la misma área del cuerpo se proyecta a la misma área de la corteza somatosensorial, es posible dibujar un "mapa" del cuerpo sobre la circunvolución poscentral para representar puntos de proyección sensorial (figura 8-7). No obstante, este mapa está deformado, porque muestra áreas de la corteza de mayor tamaño dedicadas a la sensación en la cara y las manos que en otras áreas del cuerpo. Esta área desproporcionadamente grande de la corteza dedicada a la cara y las manos refleja la densidad más alta de receptores sensoriales en estas regiones.

Los impulsos provenientes de nociceptores que se llevan a la circunvolución poscentral (corteza somatosensorial) proporcionan información acerca de la ubicación en el cuerpo y la intensidad del dolor. Sin embargo, el componente emocional del dolor —la sensación de "estar lastimado"— probablemente es un resultado de impulsos que se proyectan desde el tálamo hacia la circunvolución cingulada, en particular la circunvolución cingulada anterior (figura 8-18). La circunvolución cingulada forma parte del sistema límbico, un grupo de estructuras encefálicas que se hallan involucradas en la emoción.

El dolor que se siente en una ubicación somática (como el brazo izquierdo) quizá no dependa de estimulación de nociceptor en esa región del cuerpo, sino que sea el resultado del daño de un órgano interno (como el corazón); se trata de un **dolor referido** (el ejemplo específico dado se conoce como *angina de pecho*). Otro ejemplo de dolor referido es cuando el dolor en la espalda, bajo el omóplato (escápula) derecho, se produce por un cálculo cuando la vesícula biliar se contrae. Se cree que los dolores referidos se producen porque neuronas sensoriales viscerales y sensoriales somáticas pueden hacer sinapsis en las mismas interneuronas en la médula espinal que, a su vez, se proyectan hacia el tálamo y desde ahí hacia la ubicación somática particular (por ejemplo, el brazo izquierdo) en la corteza somatosensorial.

Campos receptivos y agudeza sensorial

El **campo receptivo** de una neurona que transmite sensación cutánea es el área de piel que, cuando se estimula, cambia el índice de activación de la neurona. Los cambios del índice de activación de neuronas sensoriales primarias afectan la activación de neuronas de segundo y tercer órdenes que, a su vez, afectan la activación de las neuronas en la circunvolución poscentral que reciben aferencias provenientes de las neuronas de tercer orden. Por consiguiente, puede decirse que, de manera indirecta, las neuronas en la circunvolución poscentral tienen campos receptivos en la piel.

El área de cada campo receptivo en la piel depende de la densidad de receptores en la región. En la espalda y las piernas, donde un área grande de piel es inervada por relativamente pocas terminaciones sensoriales, el campo receptivo de cada neurona es correspondientemente grande. En las yemas de los dedos, donde un gran número de receptores cutáneos inervan un área pequeña de piel, el campo receptivo de cada neurona sensorial es correspondientemente pequeño.

Cuanto mayor es el número de receptores sensoriales en un área del cuerpo y cuanto correspondientemente más pequeño es el campo receptivo de cada uno, mayor será la agudeza sensorial (agudeza de la sensación) desde esa área. Dos puntos

APLICACIÓN CLÍNICA

El fenómeno de la **extremidad fantasma** fue descrito por vez primera por un neurólogo durante la guerra civil de EUA. En esta descripción, un veterano con piernas amputadas pidió a alguien que le diera masaje en un músculo de la pierna acalambrado. Ahora se sabe que este fenómeno es frecuente en amputados, quienes pueden experimentar sensaciones completas de las extremidades faltantes. Estas sensaciones a veces son útiles —por ejemplo, para adaptar prótesis en las cuales la extremidad fantasma al parecer ha entrado—. Empero, 70% de los amputados experimenta dolor en la extremidad fantasma, que puede ser intenso y persistente.

Una explicación para las extremidades fantasma es que los nervios que permanecen en el muñón pueden crecer y formar nódulos llamados neuromas, y éstos pueden generar impulsos nerviosos que se transmiten hacia el encéfalo, el cual los interpreta como provenientes de la extremidad faltante. Con todo, una extremidad fantasma puede ocurrir en casos en los cuales no se ha amputado la extremidad, pero los nervios que normalmente entran desde la extremidad se han cortado. O bien, puede aparecer en individuos con lesiones de la médula espinal por arriba del nivel de la extremidad, de modo que las sensaciones provenientes de la extremidad no entran al cerebro. Las teorías actuales proponen que la extremidad fantasma puede producirse por reorganización del cerebro causada por la falta de sensaciones que normalmente surgirían a partir de la extremidad faltante. Esa reorganización del encéfalo se ha demostrado en el tálamo y en el mapa de representación del cuerpo en la circunvolución poscentral de la corteza cerebral.

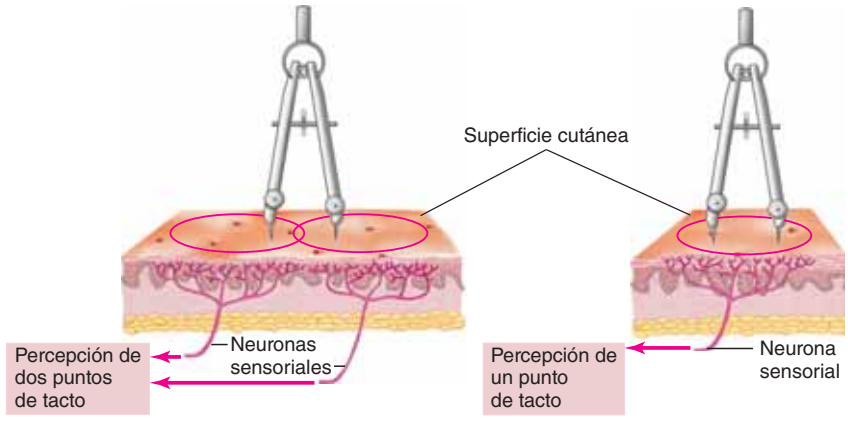


Figura 10-5 **Prueba del umbral de tacto de dos puntos.** Si cada punto toca los campos receptivos de diferentes neuronas sensoriales, se sentirán dos puntos de tacto separados. Si ambas puntas del compás tocan el campo receptivo de una neurona sensitiva, sólo se sentirá un punto de tacto.

de tacto separados se pueden resolver o difuminar juntos, dependiendo de la densidad de receptores y los tamaños de sus campos receptivos. Asimismo, la resolución mejora por menor convergencia de la información sensorial sobre neuronas de orden superior, a medida que la información sensorial es transmitida al cerebro para percepción.

Umbral de tacto de dos puntos

El tamaño aproximado de los campos receptivos que transmiten tacto ligero puede medirse mediante la prueba del *umbral de tacto de dos puntos.* En este procedimiento, se toca ligeramente la piel con los dos extremos de un compás en el mismo sitio. Si la distancia entre los puntos es lo bastante grande, cada punto estimulará un campo receptivo diferente y una neurona sensorial diferente; así, se sentirán dos puntos de tacto separados. Si la distancia es lo bastante pequeña, ambos extremos tocarán el campo receptivo de sólo una neurona sensorial, y sólo se sentirá un punto de tacto (figura 10-5).

El **umbral de tacto de dos puntos**, la distancia mínima a la cual dos puntos de tacto pueden percibirse como separados, es una medida de la distancia entre los campos receptivos. Si la distancia entre las dos puntas del compás es menor que esta distancia mínima, sólo puede sentirse un punto de tacto poco definido. De este modo, el umbral de tacto de dos puntos es una indicación de la *agudeza táctil* (*acus*, "aguja"), o de la agudeza de la percepción del tacto.

La agudeza táctil de las yemas de los dedos se explora en la lectura de braille. Los símbolos braille se forman por puntos elevados en la página, separados uno de otro por 2.5 mm, que es un poco mayor que el umbral de tacto de dos puntos en las yemas de los dedos (cuadro 10-3). Los lectores de braille experimentados pueden explorar palabras casi con la misma rapidez con que una persona vidente puede leer en voz alta: una rapidez de alrededor de 100 palabras por minuto.

Inhibición lateral

Cuando un objeto romo toca la piel, estimula varios campos receptivos —algunos más que otros—. Los campos receptivos en las áreas centrales donde el tacto es más fuerte se estimularán más que aquellos en los campos vecinos donde el tacto es más leve. La estimulación disminuirá de manera gradual desde el punto de mayor contacto, sin una frontera clara, bien definida. Aun así, lo que se percibe no es la sensación indefinida que podría predecirse. En lugar de eso, sólo se siente un tacto único con bordes bien definidos; esta agudización de la sensación se debe a un proceso llamado **inhibición lateral** (figura 10-6).

La inhibición lateral y la agudización de la sensación resultante ocurrirán dentro del CNS. Las neuronas sensoriales cuyos campos receptivos son estimulados más fuertemente inhiben —por medio de interneuronas que pasan "lateralmente" dentro del CNS— las neuronas sensoriales que inervan campos receptivos vecinos.

La inhibición lateral es un tema común en fisiología sensorial, aunque los mecanismos involucrados son diferentes para cada sentido. En la audición, la inhibición lateral ayuda a afinar la capacidad del encéfalo para distinguir sonidos de diferentes

Cuadro 10-3 | El umbral de tacto de dos puntos para diferentes regiones del cuerpo

Región del cuerpo	Umbral de tacto de dos puntos (mm)
Dedo gordo	10
Planta del pie	22
Pantorrilla	48
Muslo	46
Espalda	42
Abdomen	36
Brazo	47
Frente	18
Palma de la mano	13
Pulgar	3
Dedo índice	2

Fuente: tomado de S. Weinstein y D.R. Kenshalo, eds., *The Skin Senses,* © 1968. Cortesía de Charles C. Thomas, Publisher, Ltd., Springfield, Illinois.

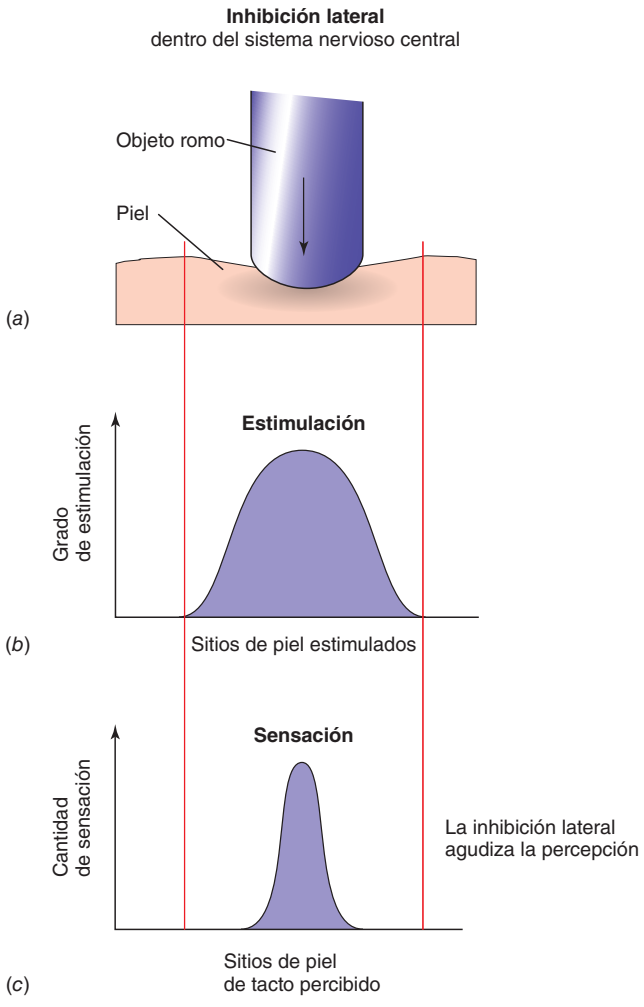


Figura 10-6 **Inhibición lateral.** Cuando un objeto toca la piel *a*), los receptores en el área central de la piel tocada se estimulan más que los receptores vecinos *b*). La inhibición lateral dentro del sistema nervioso central reduce las aferencias provenientes de estas neuronas sensoriales vecinas. La sensación, como resultado, se agudiza dentro del área de piel que fue más estimulada *c*).

✔ PUNTOS DE CONTROL

3. Usando un diagrama de flujo, describa las vías neurales que llevan desde receptores de dolor y presión cutáneos hasta la circunvolución poscentral. Indique dónde ocurre entrecruzamiento.

4a. Defina el término *agudeza sensorial* y explique cómo la agudeza se relaciona con la densidad de campos receptivos en diferentes partes del cuerpo.

4b. Explique el mecanismo de inhibición lateral en la percepción sensorial cutánea, y comente su importancia.

tonos. En la visión, ayuda al encéfalo a distinguir con mayor detalle los límites entre luz y oscuridad, y en la olfacción, ayuda al cerebro a distinguir con mayor claridad olores estrechamente relacionados.

10.3 GUSTO Y OLFATO

Los receptores para el gusto y el olfato responden a moléculas disueltas; por ende, se clasifican como quimiorreceptores. Aunque sólo hay cinco modalidades básicas de gusto, se combinan de diversas maneras y están influidas por el sentido del olfato, lo que permite una amplia variedad de experiencias sensoriales.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

5. Identificar las modalidades del gusto y explicar cómo se producen.

6. Explicar cómo las moléculas odorantes estimulan sus receptores, y describir cómo la información se transmite al encéfalo.

Los quimiorreceptores que muestran respuesta a cambios químicos en el ambiente interno se llaman *interoceptores;* aquellos que muestran respuesta a cambios químicos en el ambiente externo son *exteroceptores*. Esta última categoría incluye los *receptores de sabor* (*gustativos*), que muestran respuesta a sustancias químicas disueltas en los alimentos o las bebidas, y *receptores de olor* (*olfatorios*), que muestran respuesta a moléculas gaseosas en el aire. De cualquier modo, esta distinción es un poco arbitraria, porque las moléculas odorantes en el aire deben disolverse primero en el líquido dentro de la mucosa olfatoria antes de que pueda estimularse el sentido del olfato. Asimismo, el sentido de la olfacción influye fuertemente sobre el sentido del gusto, como puede verificarse fácilmente al comer una cebolla (o casi cualquier otra cosa) apretándose las alas de la nariz.

Gusto

La **gustación**, el sentido del gusto, es evocada por receptores que constan de **papilas gustativas** en forma de barril (figura 10-7). Ubicadas principalmente en la superficie dorsal de la lengua, cada papila gustativa consta de 50 a 100 células epiteliales especializadas con microvellosidades largas que se extienden a través de un poro en la papila gustativa hacia el ambiente externo, donde están bañadas en saliva. Aunque estas células epiteliales sensoriales no son neuronas, se comportan como tales; quedan despolarizadas cuando se estimulan de manera apropiada, producen potenciales de acción y liberan neurotransmisores que estimulan neuronas sensoriales relacionadas con las papilas gustativas. Debido a esto, algunos científicos clasifican las células gustativas como *células neuroepiteliales.*

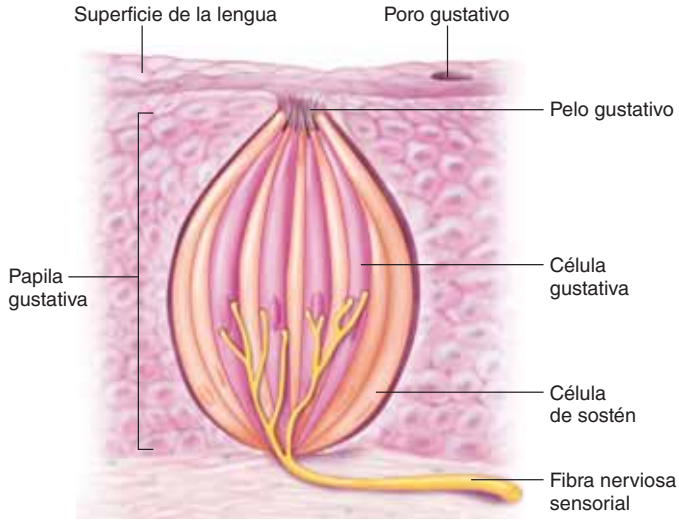


Figura 10-7 **Papila gustativa.** Las sustancias químicas disueltas en el líquido en el poro se unen a proteínas receptoras en las microvellosidades de las células sensoriales. Esto finalmente lleva a la liberación de neurotransmisor, que activa la neurona sensorial asociada. APR

Las papilas gustativas están situadas principalmente dentro de papilas epiteliales, mismas que incluyen *papilas fungiformes* sobre la superficie anterior de la lengua; *papilas circunvaladas* sobre la superficie posterior de la lengua y *papilas foliadas* a los lados de la lengua. La información respecto al gusto se transmite desde las papilas gustativas en las papilas fungiformes por medio de la rama de la cuerda del tímpano del *nervio facial (VII)* y desde las papilas gustativas en las papilas circunvaladas y foliadas mediante el *nervio glosofaríngeo* (*IX*). Estos nervios transportan información del gusto hacia un núcleo de neuronas de segundo orden en el bulbo raquídeo; desde ahí, estas últimas se proyectan hacia el tálamo, que sirve como el tablero de mando para dirigir información sensorial hacia la corteza cerebral (sección 8.2). Las neuronas de tercer orden desde el tálamo transportan información de gusto hacia la *corteza gustativa primaria* en la ínsula y hacia la corteza somatosensorial de la circunvolución poscentral dedicada a la lengua. La información también se envía hacia la corteza prefrontal (orbitofrontal), que es importante para las asociaciones de gusto y la percepción del sabor.

Las células epiteliales especializadas de las papilas gustativas se conocen como **células gustativas**. Las diferentes categorías de gusto se producen por diferentes sustancias químicas que entran en contacto con las microvellosidades de estas células (figura 10-8). Tradicionalmente se reconocen cuatro categorías diferentes de gusto: **salado**, **ácido**, **dulce** y **amargo**. También hay una quinta categoría de gusto que tiene poco tiempo de ser descubierta, denominada **umami** (un término japonés para "sabroso", relacionado con un sabor a carne), para el aminoácido glutamato (y que se estimula mediante el potenciador de sabor glutamato monosódico). Aunque los científicos desde hace mucho tiempo creyeron que diferentes regiones de la lengua estaban especializadas para sabores diferentes, ya no se piensa que esto sea cierto. Todas las áreas de la lengua tienen la capacidad para responder a las cinco categorías de gusto. Esto es cierto incluso para una papila gustativa única, que puede contener células gustativas sensibles a cada categoría de sabor. Sin embargo, una célula gustativa particular es sensible a sólo una categoría de sabor y activa una neurona sensorial que transmite información respecto a ese sabor específico al cerebro.

Por ejemplo, el sabor dulce evocado por el azúcar es transportado al cerebro en neuronas sensoriales dedicadas sólo al

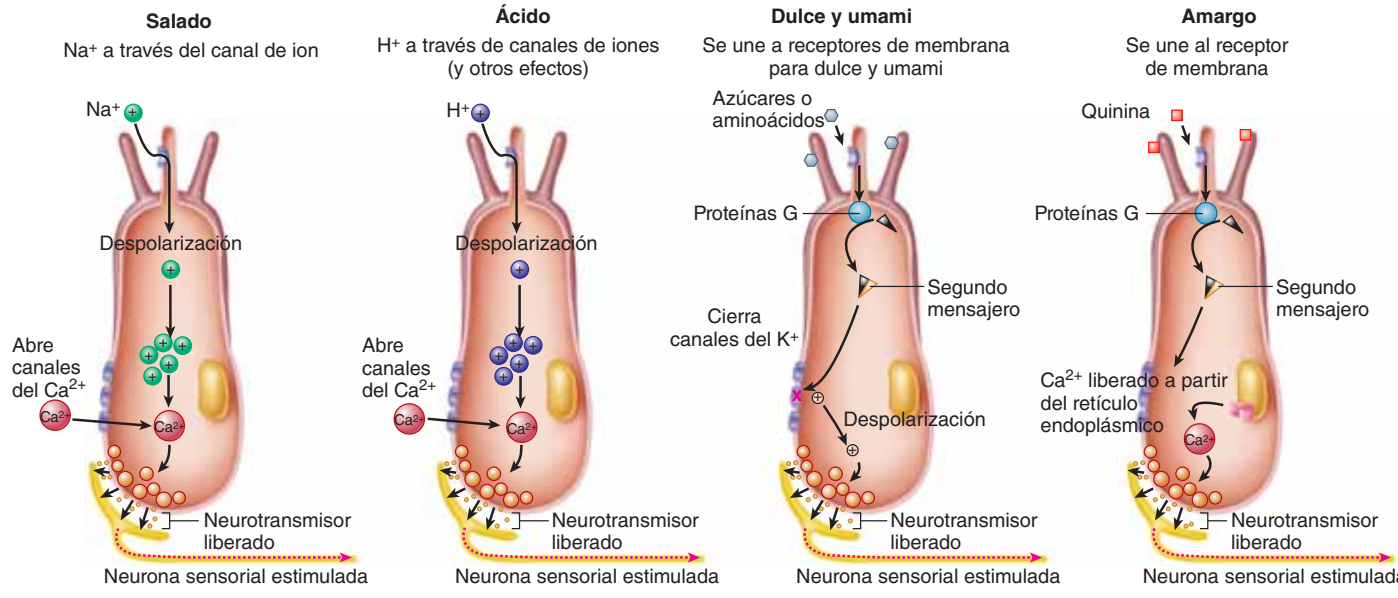


Figura 10-8 **Las cinco categorías principales de gusto.** Cada categoría de gusto activa células gustativas específicas por diferentes medios. Note que las células gustativas para lo salado y lo ácido son despolarizadas por iones (Na^+ y H^+, respectivamente) en los alimentos, mientras que las células gustativas para dulce, umami y amargo son despolarizadas por azúcares, los aminoácidos glutamato y aspartato (que no se muestran), y quinina, respectivamente, por medio de receptores acoplados a proteína G y las acciones de segundos mensajeros.

sabor dulce. La sacarina en concentraciones bajas sólo estimula los receptores de dulce, pero a concentraciones más altas también puede estimular receptores de amargo y da a la sacarina un "resabio". Los sabores complejos que es posible percibir dependen de las actividades relativas de las neuronas sensoriales de cada una de las cinco categorías de gusto, junto con información que transporta el sentido del olfato desde receptores olfatorios. El gusto también está influido por la temperatura y la textura de los alimentos, que estimulan receptores alrededor de las papilas gustativas en la lengua.

El sabor salado de la comida se debe a la presencia de iones de sodio (Na^+), o algunos otros cationes, que activan células receptoras específicas para el sabor salado. Diferentes sustancias saben saladas al grado en que activan estas células receptoras particulares. El Na^+ pasa hacia las células receptoras sensitivas a través de canales en las membranas apicales. Esto despolariza las células y hace que liberen su transmisor. El anión relacionado con el Na^+ modifica lo salado que se percibe a un grado sorprendente: el NaCl sabe mucho más salado que otras sales de sodio (como el acetato de sodio). La evidencia sugiere que los aniones pueden pasar a través de las zonas de oclusión (uniones intercelulares herméticas) entre las células receptoras, y que el anión Cl^- pasa a través de esta barrera con mayor facilidad que otros aniones. Esto probablemente se relaciona con la capacidad del Cl^- para impartir un sabor más salado al Na^+ que los otros aniones.

El sabor ácido, al igual que el sabor salado, se produce por movimiento de iones a través de canales de membrana. No obstante, el sabor ácido se debe a la presencia de iones hidrógeno (H^+); todos los ácidos, por ende, saben ácidos, y el grado de acidez corresponde a la disminución del pH dentro de las células gustativas. En contraste con los sabores salado y ácido, los sabores dulce y amargo se producen por interacción de moléculas de sabor con proteínas receptoras de membrana específicas.

Las tres modalidades de gusto restantes —dulce, amargo y umami— comprenden interacciones de las moléculas de sabor con receptores de membrana acoplados a proteína G (figura 10-8). La capacidad de los receptores de dulce para responder a una amplia variedad de moléculas orgánicas al parecer se debe a la presencia de múltiples sitios de unión a ligando en las proteínas receptoras. La mayoría de las moléculas orgánicas, en particular los azúcares, saben dulce en grados variables cuando se unen a los receptores acoplados a proteína G en las células gustativas "afinadas" para detectar un sabor dulce. El umami, el sabor más recientemente descubierto, evoca una sensación sabrosa, a "carne", en respuesta a proteínas, y (junto con el sabor dulce) es una modalidad de gusto atractiva. En humanos, los receptores de umami acoplados a proteína G sólo se activan por unión de los aminoácidos L-glutamato y L-aspartato. Dado que toda la proteína contendrá estos aminoácidos, al parecer esto es suficiente para impartir la modalidad de gusto umami.

Mientras que los sabores dulce y umami son atractivos, el sabor amargo es aversivo y sirve para advertir contra toxinas. En consecuencia, estos receptores son más sensibles a concentraciones bajas de sus ligandos que los receptores de dulce y umami. Asimismo, los receptores de amargo pueden detectar una amplia variedad de sustancias químicas tóxicas, pero no parecen distinguir entre ellas. El sabor amargo al parecer es indistinguible si es evocado por quinina o por moléculas al parecer no relacionadas que estimulan los receptores de amargo. Cabe hacer notar que, aunque el sabor amargo por lo general se asocia con moléculas tóxicas, no todas las toxinas tienen sabor amargo.

El tipo particular de proteínas G involucradas en el gusto se ha denominado **gustducinas**. Este término se usa para recalcar la similitud con un grupo relacionado de proteínas G, de un tipo llamado *transducinas*, relacionado con los fotorreceptores en los ojos. La disociación de la subunidad de proteína G de la gustducina activa sistemas de segundo mensajero, lo que lleva a la despolarización de la célula receptora (figura 10-8). La célula receptora estimulada, a su vez, activa una neurona sensorial asociada que transmite impulsos en dirección del encéfalo, donde se interpretan como la percepción de gusto correspondiente.

Aunque todos los receptores de sabor dulce y amargo actúan por medio de proteínas G, los sistemas de segundo mensajero activados por estas últimas dependen de la molécula que se saborea. Por ejemplo, en el caso del sabor dulce de los azúcares, las proteínas G activan la adenilato ciclasa, lo que produce AMP cíclico (cAMP; capítulo 7). El cAMP, a su vez, produce despolarización al cerrar canales de K^+ que previamente estaban abiertos. Por otra parte, el sabor dulce de los aminoácidos fenilalanina y triptófano, así como de los edulcorantes artificiales sacarina y ciclamato, quizá active sistemas de segundo mensajero diferentes. Éstos comprenden la activación de una enzima de membrana que produce los segundos mensajeros trifosfato de inositol (IP_3) y triacilglicerol (DAG). Los sistemas de segundo mensajero se describen en la sección 11.2.

Olfato

Los receptores de los cuales depende la **olfacción**, el sentido del olfato, están situados en el epitelio olfatorio. El aparato olfatorio consta de *células receptoras* (que son neuronas bipolares), *células de sostén* (*sustentaculares*) y *células madre basales.* Las células madre generan nuevas células receptoras cada 1 a 2 meses para reemplazar las neuronas dañadas por exposición al ambiente. Las células de sostén son células epiteliales ricas en enzimas que oxidan odorantes volátiles hidrofóbicos, lo que hace que estas moléculas sean menos liposolubles y, así, menos capaces de penetrar membranas y entrar al encéfalo.

Cada neurona sensorial bipolar tiene una dendrita que se proyecta hacia la cavidad nasal, donde termina en una protuberancia que contiene cilios (figuras 10-9 y 10-10). Es la membrana plasmática que cubre los cilios la que contiene las proteínas receptoras que se unen a moléculas odorantes. Aunque los humanos poseen alrededor de 1 000 genes que codifican para receptores olfatorios, casi todos éstos tienen mutaciones acumuladas que evitan que se expresen (son "seudogenes"), lo que deja un estimado de 350 genes que codifican para 350 proteínas receptoras olfatorias diferentes. Por investigación que se hizo acreedora al Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 2004, científicos descubrieron que cada neurona sensorial olfatoria sólo expresa un gen que produce únicamente un tipo de estas proteínas receptoras. De este modo, el axón de cada neurona olfatoria transmite información relacionada sólo con la molécula odorante específica que estimuló esa neurona.

Los receptores olfatorios son receptores acoplados a proteína G; esto significa que antes de que la molécula odorante se una a su receptor, el receptor se relaciona con una de tres sub-

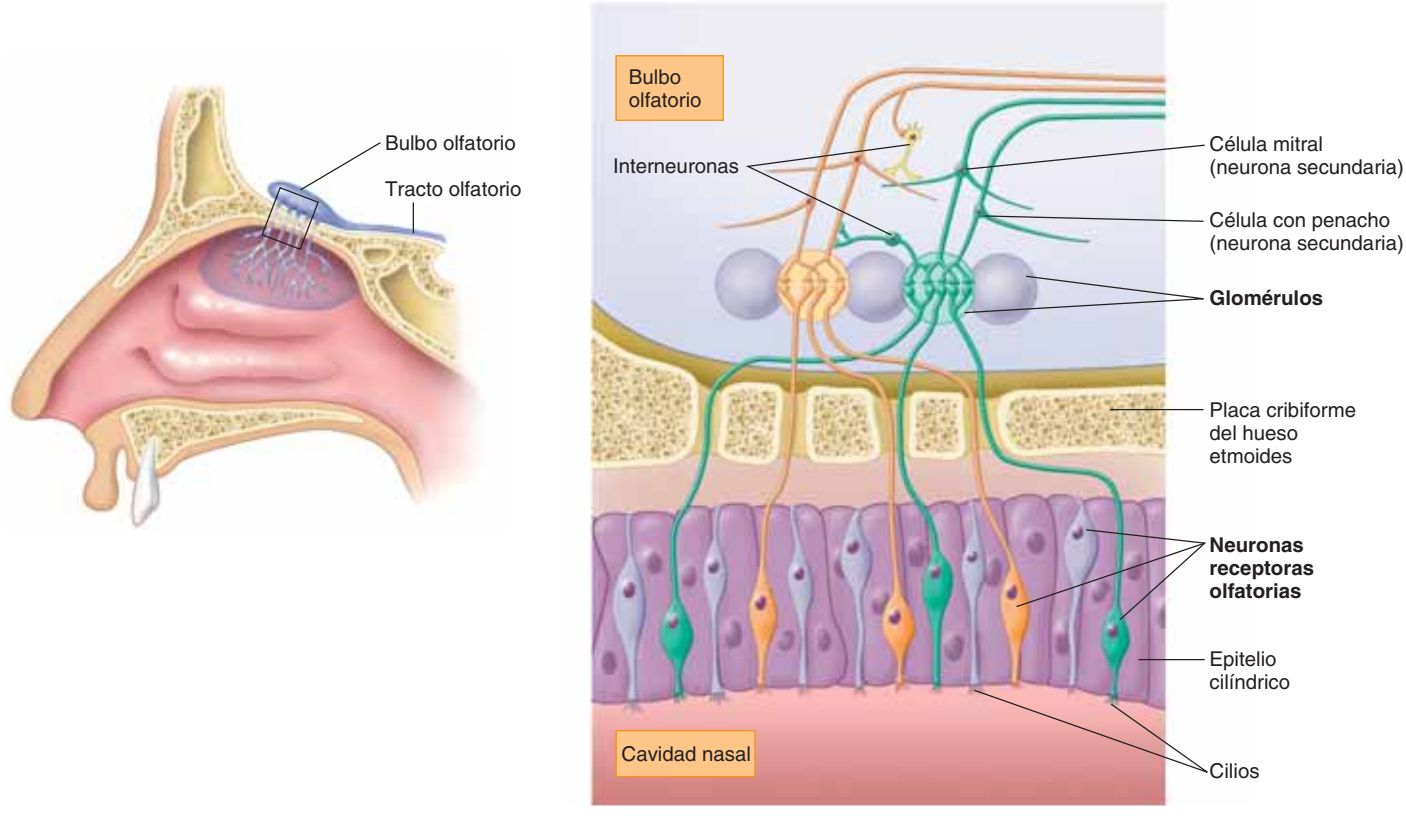


Figura 10-9 **Vía neural para la olfacción.** El epitelio olfatorio contiene neuronas receptoras que hacen sinapsis con neuronas en el bulbo olfatorio de la corteza cerebral. Las sinapsis ocurren en estructuras redondeadas llamadas glomérulos. Las neuronas secundarias, conocidas como células con penacho y células mitrales, transmiten impulsos desde el bulbo olfatorio hacia la corteza olfatoria en los lóbulos temporales mediales. Note que cada glomérulo recibe aferencias provenientes de sólo un tipo de receptor olfatorio, al margen de dónde están ubicados estos receptores en el epitelio olfatorio. AP|R



Figura 10-10 **Micrografía electrónica de barrido de una neurona olfatoria.** La borla de cilios es claramente visible.

unidades de proteína G (α, β y γ). Cuando una molécula odorante se une a su receptor, estas subunidades se disocian, se mueven en la membrana plasmática hacia la adenilato ciclasa, y activan esta enzima. La adenilato (o adenilil) ciclasa cataliza la conversión de ATP hacia cAMP y PP_i (pirofosfato). El cAMP sirve como un segundo mensajero, y abre canales de iones que permiten la difusión hacia adentro de Na^+ y Ca^{2+} (figura 10-11). Esto produce una despolarización graduada, el potencial de receptor, que después estimula la producción de potenciales de acción.

Hasta 50 proteínas G pueden relacionarse con una proteína receptora única. La disociación de estas proteínas G libera muchas subunidades de proteína G, lo que amplifica muchas veces el efecto. Esta amplificación podría explicar la sensibilidad extrema del sentido del olfato: la nariz del ser humano puede detectar una mil millonésima parte de una onza de perfume en el aire. Aun así, el sentido del olfato del ser humano no es ni con mucho tan agudo como el de muchos otros mamíferos.

Una vez que se ha producido el potencial de acción, debe conducirse hacia el cerebro para transmitir el sentido olfatorio. Cada neurona olfatoria bipolar tiene un axón no mielinizado, que se proyecta a través de los agujeros en la placa cribiforme del hueso etmoides hacia el bulbo olfatorio de la corteza cerebral, donde hace sinapsis con neuronas de segundo orden. Por tanto, a diferencia de otras modalidades sensoriales que se envían primero hacia el tálamo y desde ahí se retransmiten hacia la corteza cerebral, el sentido del olfato se transmite directamente a la corteza cerebral.

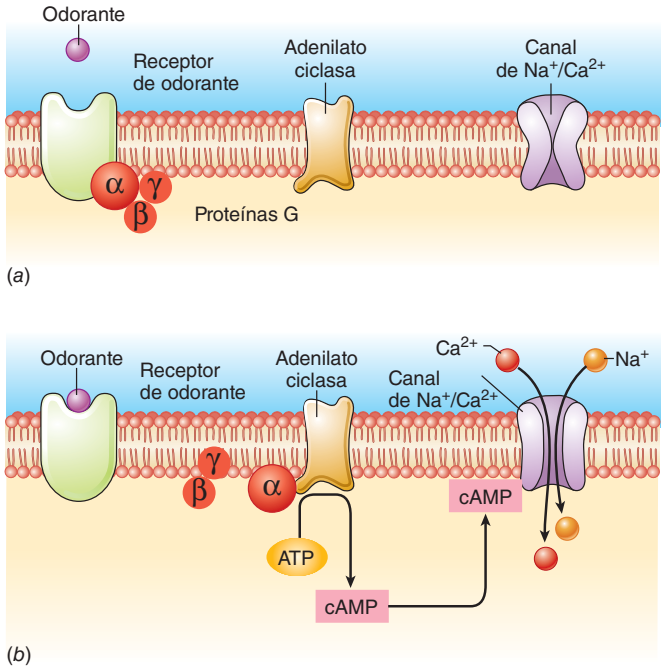


Figura 10-11 Cómo una molécula de odorante despolariza una neurona olfatoria. El receptor olfatorio está acoplado a muchas proteínas G, que se disocian en el momento de la unión del receptor al odorante. La subunidad α de las proteínas G activa la enzima adenilato ciclasa, que cataliza la producción de cAMP. El cAMP actúa como un segundo mensajero, y abre canales de catión. La difusión hacia adentro de Na^+ y Ca^{2+} a continuación produce despolarización.

El procesamiento de información olfatoria empieza en el **bulbo olfatorio**, donde las neuronas sensoriales bipolares hacen sinapsis con neuronas ubicadas en estructuras esféricas llamadas *glomérulos* (figura 10-9). La evidencia sugiere que cada glomérulo recibe aferencias desde un tipo de receptor olfatorio. El aroma de una flor, que libera muchos odorantes moleculares diferentes, puede identificarse por el patrón de excitación que produce en los glomérulos del bulbo olfatorio. La identificación de un olor mejora por inhibición lateral en el bulbo olfatorio, que parece comprender sinapsis dendrodendríticas entre neuronas de glomérulos adyacentes.

¿De qué modo el encéfalo humano puede percibir tantos como los 10 000 olores diferentes estimados, si cada axón sensorial transporta información relacionada con sólo una de alrededor de 350 proteínas receptoras olfatorias? Una razón es que un odorante particular puede unirse con afinidad alta a una proteína receptora olfatoria particular, pero también puede unirse con menos avidez a otras proteínas receptoras. De esa manera, un odorante particular puede ser percibido por el patrón de actividad que produce en los glomérulos del bulbo olfatorio. Evidentemente, el encéfalo debe integrar de algún modo la información que proviene de muchas aferencias de receptores diferentes, y después interpretar el patrón como una "huella dactilar" característica para un olor particular.

Las neuronas mitrales y en penacho de los glomérulos olfatorios en el bulbo olfatorio envían axones a través de los tractos olfatorios laterales hacia muchas regiones del cerebro en los lóbulos frontal, y temporal medial, que comprenden la *corteza olfatoria primaria*. Hay interconexiones entre estas regiones y la amígdala, el hipocampo, y otras estructuras del sistema límbico. Por ejemplo, la *corteza piriforme*, una región en forma de pera en la unión medial de los lóbulos frontal y temporal, recibe proyecciones desde el bulbo olfatorio y hace conexiones recíprocas con la corteza prefrontal y la amígdala, entre otras estructuras.

La corteza prefrontal recibe información respecto al gusto, así como al olfato; quizá esta es la razón por la cual la estimulación olfatoria durante el consumo de alimentos puede ser percibida como gusto más que como olfato. En el capítulo 8 se describió que las estructuras del sistema límbico tienen funciones importantes en la emoción y la memoria. Las interconexiones entre los sistemas olfatorio y límbico tal vez expliquen la estrecha relación entre el sentido del olfato y las emociones, y cómo un olor particular puede desencadenar recuerdos con carga emocional.

PUNTOS DE CONTROL

5. Explique cómo los mecanismos para los sabores ácido y salado son similares entre sí, y cómo éstos difieren de los mecanismos de los cuales dependen los sabores dulce y amargo.
6. Explique cómo las moléculas de odorante estimulan los receptores olfatorios. ¿Por qué el sentido del olfato del ser humano es tan agudo?

10.4 APARATO VESTIBULAR Y EQUILIBRIO

El sentido del equilibrio es proporcionado por estructuras en el oído interno, que se conocen en conjunto como el aparato vestibular. Los movimientos de la cabeza hacen que el líquido dentro de estas estructuras flexione extensiones de células pilosas sensoriales, y esta flexión origina la producción de potenciales de acción.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

7. Describir las estructuras del aparato vestibular y explicar cómo funcionan para producir un sentido de equilibrio.

El sentido de equilibrio, que proporciona orientación respecto a la gravedad, se debe a la función de un órgano llamado **aparato vestibular**. El aparato vestibular y una estructura en forma de caracol llamada *cóclea*, que participa en la audición, forman el **oído interno** dentro de los huesos temporales del cráneo. El

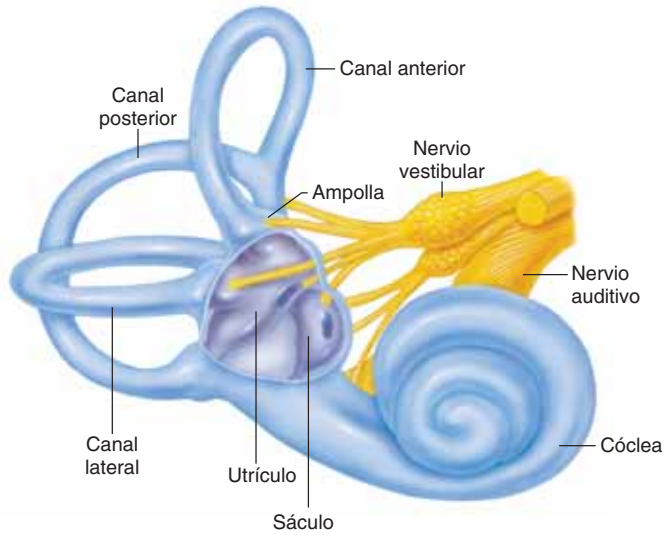


Figura 10-12 **Cóclea y aparato vestibular del oído interno.** El aparato vestibular consta del utrículo y el sáculo (llamados en conjunto los órganos otolíticos) y los tres canales semicirculares. La base de cada canal semicircular está expandida hacia una ampolla que contiene células pilosas sensoriales. AP|R

aparato vestibular consta de dos partes: 1) *órganos otolíticos*, que incluyen *utrículo* y *sáculo*, y 2) *canales semicirculares* (figura 10-12).

Las estructuras sensoriales del aparato vestibular y la cóclea están ubicadas dentro del **laberinto membranoso** (figura 10-13), una estructura tubular llena con un líquido llamado **endolinfa**. La endolinfa difiere de cualquier otro líquido extracelular: tiene una concentración más alta de K^+ (más alta incluso que en el compartimiento intracelular), y concentraciones mucho más bajas de Na^+ y Ca^{2+} que otros líquidos extracelulares.

Debido en parte a este gradiente de concentración, la despolarización de las células pilosas mecanorreceptoras es producida por el flujo de entrada pasivo de K^+, más que de Na^+ o de Ca^{2+} como en otras células. Este movimiento de ion también es impulsado por el potencial de membrana en reposo negativo de las células pilosas, de modo que el K^+ se mueve a favor de su gradiente electroquímico hacia las células pilosas cuando los conductos de K^+ en la membrana apical de las células están abiertos.

El laberinto membranoso está situado dentro de una cavidad ósea en el cráneo, el **laberinto óseo**. Dentro de esta cavidad, entre el laberinto membranoso y el hueso, hay un líquido llamado **perilinfa**. A diferencia de la endolinfa, la perilinfa es bastante típica de líquidos extracelulares como el líquido cefalorraquídeo.

Células pilosas sensoriales del aparato vestibular

El utrículo y el sáculo proporcionan información acerca de *aceleración lineal* —cambios de velocidad cuando se viaja horizontal o verticalmente—; por ende, hay un sentido de aceleración y desaceleración cuando se va en automóvil o cuando se salta la cuerda. Los canales semicirculares proporcionan un sentido de *aceleración rotacional*, o *angular*, orientados en tres planos como las caras de un cubo; esto ayuda a mantener el equilibrio cuando se gira la cabeza, se gira sobre sí mismo, o se hacen acrobacias.

Los receptores del equilibrio son células epiteliales modificadas; se conocen como **células pilosas** porque cada célula

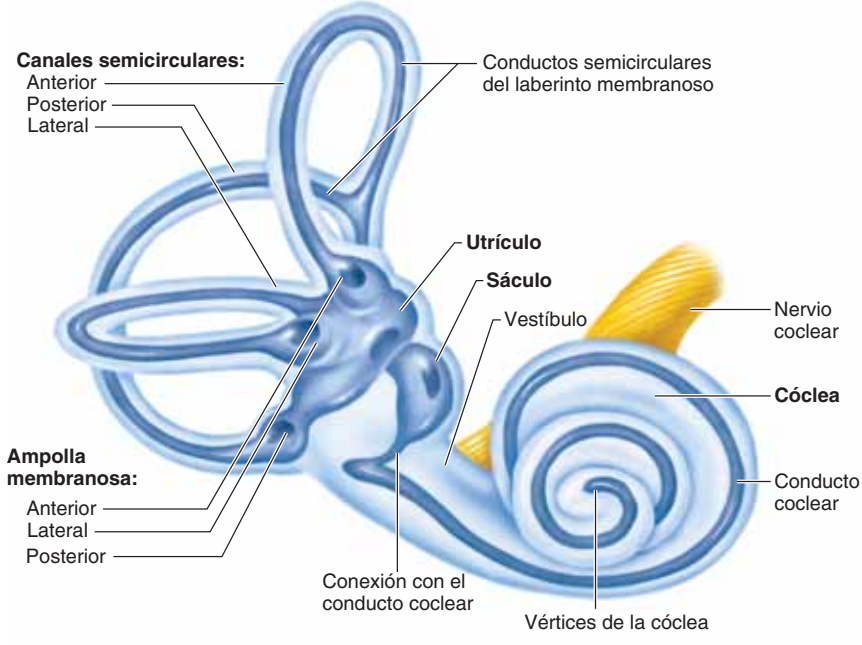


Figura 10-13 **Laberintos del oído interno.** El laberinto membranoso (azul más oscuro) está contenido dentro del laberinto óseo.

contiene 20 a 50 extensiones piliformes. Todas estas extensiones piliformes, salvo una, son **estereocilios** —prolongaciones que contienen filamentos de proteína rodeados por parte de la membrana plasmática—. Una extensión de mayor tamaño tiene la estructura de un cilio verdadero (capítulo 3), y se conoce como **cinocilio** (figura 10-14). Cuando los estereocilios se flexionan en la dirección del cinocilio, la membrana plasmática se deprime y los canales de iones para K^+ se abren, lo que permite que el K^+ entre de manera pasiva y despolarice la célula pilosa. Esto hace que dicha célula libere un transmisor sináptico que estimula las dendritas de neuronas sensoriales que forman parte del *nervio vestibulococlear (VIII)*. Cuando los estereocilios se flexionan en la dirección opuesta, la membrana de la célula pilosa se hiperpolariza (figura 10-14) y, como resultado, libera menos transmisor sináptico. De esta manera, la frecuencia de potenciales de acción en las neuronas sensoriales que inervan las células pilosas transporta información acerca de la dirección de movimientos que hacen que las prolongaciones de las células pilosas se flexionen.

Utrículo y sáculo

Dos órganos otolíticos, el **utrículo** y el **sáculo**, tienen, cada uno, una placa de epitelio especializado llamado una *mácula* que consta de células pilosas y células de sostén. Las células pilosas se proyectan hacia el laberinto membranoso lleno de endolinfa; sus pelos están embebidos en una **membrana otolítica** gelatinosa (figura 10-15). La membrana otolítica contiene cristales microscópicos de carbonato de calcio (otolitos) de donde deriva su nombre (*oto*, "oído"; *lito*, "piedra"). Estos cálculos aumentan la masa de la membrana, lo que da por resultado una inercia (resistencia al cambio de movimiento) más alta.

Debido a la orientación de esas prolongaciones de células pilosas hacia la membrana otolítica, el utrículo es más sensible a la aceleración horizontal, y el sáculo a la aceleración vertical. Durante la aceleración hacia adelante, la membrana otolítica se mueve con menor rapidez que las células pilosas, de modo que los pelos del utrículo se empujan hacia atrás. Esto es similar al empuje hacia atrás del cuerpo cuando un automóvil acelera con rapidez hacia adelante. De modo similar, la inercia de la membrana otolítica hace que los pelos del sáculo se empujen hacia arriba cuando una persona es acelerada hacia abajo en un ascensor. Estos efectos, y los opuestos que ocurren cuando una persona acelera hacia atrás o hacia adelante, producen un patrón cambiado de potenciales de acción en fibras nerviosas sensoriales que permite mantener el equilibrio respecto a la gravedad durante la aceleración lineal.

Canales semicirculares

Los tres **canales semicirculares** se proyectan en tres planos diferentes a ángulos casi rectos entre sí. Cada canal contiene una extensión interna del laberinto membranoso llamada *conducto semicircular*, y la base de cada conducto es una tumefac-

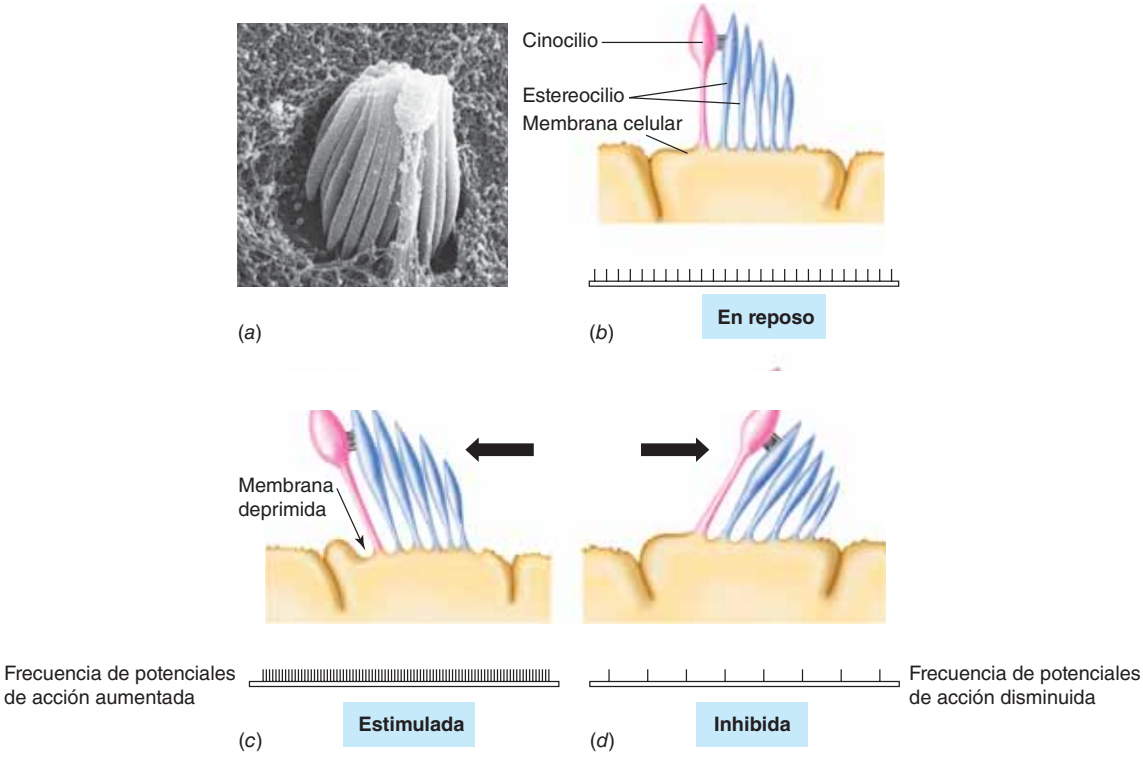
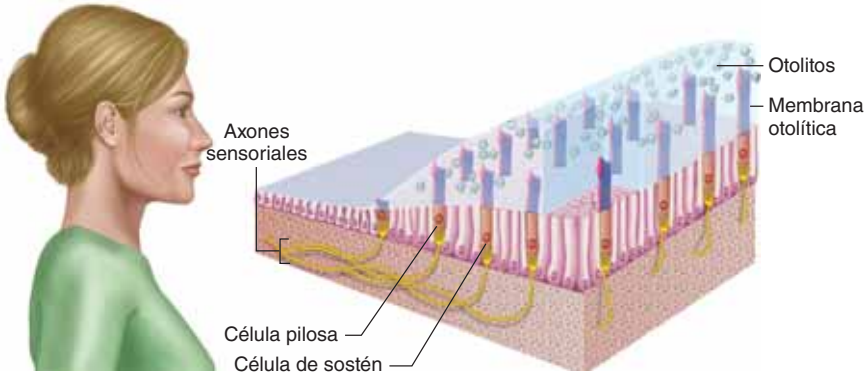
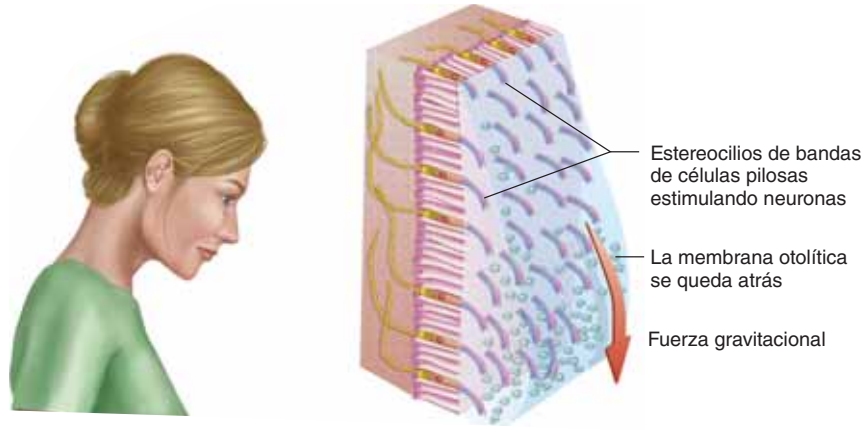


Figura 10-14 **Células pilosas sensoriales dentro del aparato vestibular.** *a*) Fotografía electrónica de barrido de un cinocilio y estereocilios. *b*) Cada célula pilosa sensorial contiene un cinocilio único y varios estereocilios. *c*) Cuando los estereocilios se desplazan hacia el cinocilio (*flecha*), la membrana celular se deprime y la neurona sensorial que inerva la célula pilosa se estimula. *d*) Cuando los estereocilios se flexionan en la dirección opuesta, en dirección contraria al cinocilio, la neurona sensorial se inhibe.



(*a*) **Cabeza erguida**



(*b*) **Cabeza flexionada hacia adelante**

Figura 10-15 Órgano otolítico. *a*) Cuando la cabeza está en una posición erguida, el peso de los otolitos aplica presión directa sobre las extensiones citoplasmáticas sensitivas de las células pilosas. *b*) A medida que la cabeza se inclina hacia adelante, las extensiones de las células pilosas se flexionan en respuesta a la fuerza gravitacional, y hacen que se estimulen las fibras nerviosas sensoriales.

ción agrandada llamada *ampolla*. La *cresta ampollar*, un área elevada de la ampolla, es donde están ubicadas las células pilosas sensoriales. Las prolongaciones de estas células están embebidas en una membrana gelatinosa, la **cúpula** (figura 10-16), que tiene una densidad más alta que la de la endolinfa circundante. Del mismo modo que una vela en el viento, los movimientos de la endolinfa pueden empujar la cúpula en una dirección o en otra.

La endolinfa de los canales semicirculares desempeña una función análoga a la de la membrana otolítica: proporciona inercia de modo que las prolongaciones sensoriales se flexionarán en una dirección opuesta a la de la aceleración angular; por ejemplo, a medida que la cabeza rota hacia la derecha, la endolinfa hace que la cúpula se flexione hacia la izquierda, lo que estimula las células pilosas. Las células pilosas en el canal semicircular anterior son estimuladas cuando se hace un salto mortal, aquellas en el canal semicircular posterior son estimuladas cuando se efectúa una voltereta lateral, y las que están en el canal semicircular lateral son estimuladas cuando se gira alrededor del eje largo del cuerpo.

Vías neurales

La estimulación de las células pilosas en el aparato vestibular activa neuronas sensoriales del nervio vestibulococlear (VIII). Estas fibras transmiten impulsos hacia el cerebelo y hacia los núcleos vestibulares del bulbo raquídeo. Los núcleos vestibulares, a su vez, envían fibras hacia el centro oculomotor del tallo

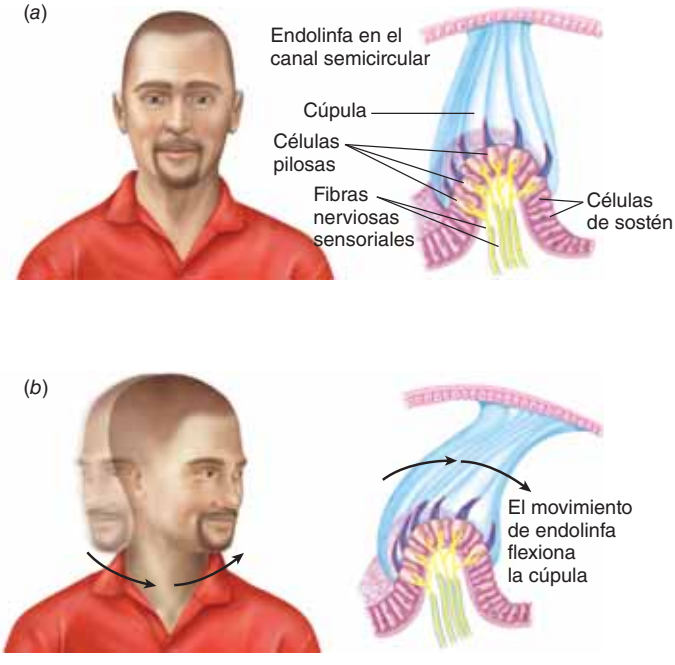


Figura 10-16 La cúpula y las células pilosas dentro de los canales semicirculares. *a*) Aquí se muestran las estructuras que están en reposo o a una velocidad constante. *b*) Aquí, el movimiento de la endolinfa durante la rotación hace que la cúpula se flexione, lo que estimula las células pilosas.

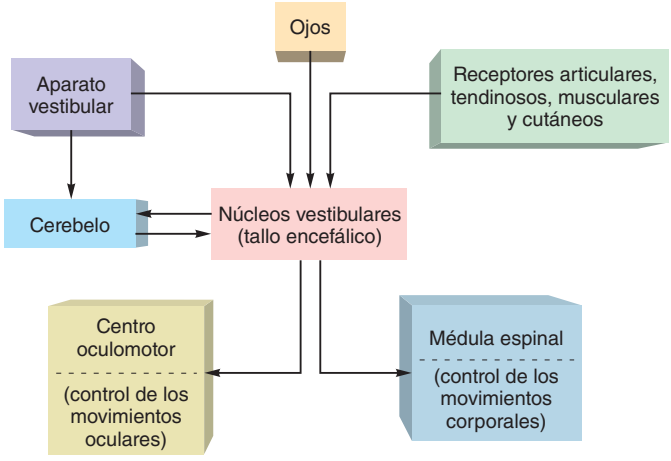


Figura 10-17 Vías neurales involucradas en el mantenimiento del equilibrio. Las aferencias sensoriales entran a los núcleos vestibulares y el cerebelo, que coordinan las respuestas motoras.

encefálico y hacia la médula espinal (figura 10-17). Las neuronas en el centro oculomotor controlan los movimientos oculares, y las neuronas en la médula espinal estimulan los movimientos de la cabeza, el cuello y las extremidades. Los movimientos de los ojos y el cuerpo producidos por estas vías sirven para mantener el equilibrio y "llevar un registro" del campo visual durante la rotación.

Nistagmo y vértigo

Cuando una persona empieza a girar, la inercia de la endolinfa dentro de los conductos semicirculares hace que la cúpula se flexione en la dirección opuesta; sin embargo, conforme continúa el giro, la inercia de la endolinfa se supera y la cúpula se endereza. En este momento, la endolinfa y la cúpula se están moviendo en la misma dirección y con la misma rapidez. Si el movimiento se suspende de manera repentina, la mayor inercia de la endolinfa hace que siga moviéndose en la dirección previa del giro, y que flexione la cúpula en esa dirección.

La flexión de la cúpula afecta el control muscular de los ojos y el cuerpo mediante las vías neurales antes comentadas. Durante un giro, esto produce movimientos suaves de los ojos en una dirección opuesta a la del movimiento de la cabeza, de modo que puede mantenerse una fijación visual estable. Cuando el giro se suspende de manera repentina, los ojos siguen moviéndose suavemente en la dirección anterior del giro (debido a la flexión continua de la cúpula) y después se mueven con rapidez de regreso a la posición en la línea media. Esto produce oscilaciones involuntarias de los ojos llamadas **nistagmo vestibular**. Las personas que experimentan este efecto pueden sentir que ellas, o la habitación, están girando. La pérdida del equilibrio que se produce recibe el nombre de **vértigo**.

El vértigo como resultado de giro es una respuesta natural del aparato vestibular. El vértigo patológico puede originarse por cualquier cosa que altere el índice de activación de uno de los nervios vestibulococleares (derecho o izquierdo) en comparación con el otro; esto por lo general se debe a una infección viral que causa neuritis vestibular. El vértigo grave a menudo se acompaña de mareo, palidez, sudoración, náuseas y vómitos debido a la afección del sistema nervioso autónomo, que es activado por aferencias vestibulares hacia el tallo encefálico.

APLICACIÓN CLÍNICA

El nistagmo vestibular es uno de los sinónimos de una enfermedad del oído interno llamada **enfermedad de Ménière**. El síntoma temprano de esta enfermedad a menudo son "zumbidos de oídos", o *tinnitus*. Debido a que la endolinfa de la cóclea y la endolinfa del aparato vestibular son continuas a través de un canal estrecho, el conducto de Hensen, en esta enfermedad los síntomas vestibulares de vértigo y nistagmo a menudo se acompañan de problemas de la audición.

PUNTOS DE CONTROL

7a. Describa la estructura del utrículo y el sáculo, y explique cómo la aceleración lineal da por resultado estimulación de las células pilosas dentro de estos órganos.

7b. Describa la estructura de los canales semicirculares y explique cómo proporcionan una sensación de aceleración angular.

10.5 LOS OÍDOS Y LA AUDICIÓN

El sonido causa movimientos de la membrana timpánica y los huesecillos del oído medio, que se transmiten hacia la cóclea llena de líquido; esto produce vibraciones de la membrana basilar, que está cubierta con células pilosas. La flexión de los estereocilios de células pilosas causa la producción de potenciales de acción, que el encéfalo interpreta como sonido.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

8. Explicar cómo las ondas de sonido dan por resultado movimientos de la ventana oval, y después de la membrana basilar.

9. Explicar cómo los movimientos de la membrana basilar en diferentes frecuencias (tonos) de sonido afectan las células pilosas.

10. Describir cómo se producen los potenciales de acción, y sus vías neurales.

Las ondas de sonido son zonas alternantes de presión alta y baja que viajan en un medio, por lo general aire o agua. (Así, las ondas de sonido no pueden viajar en el espacio.) Las ondas de sonido viajan en todas las direcciones desde su fuente, como las ondas en un estanque donde se ha dejado caer una piedra;

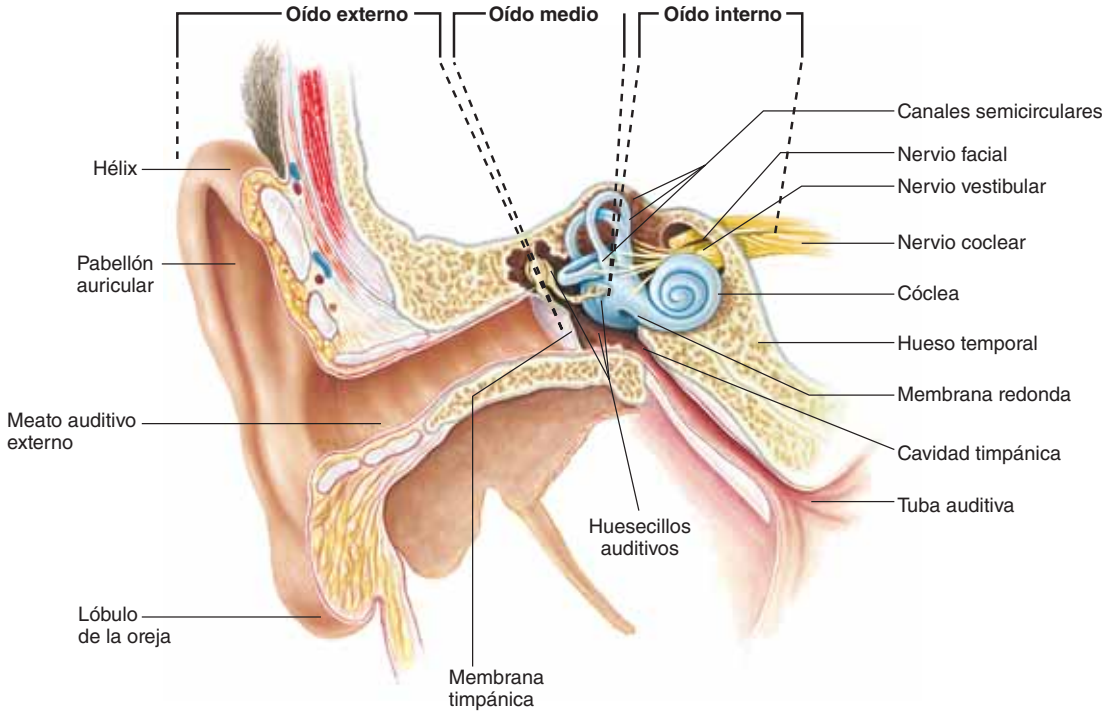


Figura 10-18 **Oído.** Note las estructuras de los oídos externo, medio e interno. AP|R

estas ondas se caracterizan por su frecuencia e intensidad. La **frecuencia** se mide en *hertzios (Hz)*, que es la designación moderna para *ciclos por segundo (cps)*. El *tono* de un sonido guarda relación directa con su frecuencia —mientras mayor es la frecuencia de un sonido, más alto es su tono.

La **intensidad**, o fuerza, de un sonido guarda relación directa con la amplitud de las ondas de sonido, y se mide en unidades llamadas *decibeles (dB)*. Un sonido que apenas es audible —en el umbral de la audición— tiene una intensidad de 0 dB. Cada 10 dB indican un incremento de 10 veces la intensidad del sonido; un sonido es 10 veces más fuerte que el umbral a 10 dB, 100 veces más fuerte a 20 dB, un millón de veces más fuerte a 60 dB, y 10 mil millones de veces más fuerte a 100 dB.

El oído de un individuo joven y capacitado puede escuchar sonido en un rango de frecuencia de 20 a 20 000 Hz; aun así, todavía puede distinguir entre dos tonos que sólo tienen una diferencia de frecuencia de 0.3%. El oído del ser humano puede detectar diferencias de intensidad desde sonido de sólo 0.1 a 0.5 dB, mientras que el rango de intensidades audibles cubre 12 órdenes de magnitud (10^{12}), desde lo apenas audible hasta los límites de ruido de tal intensidad que genera dolor. La audición del ser humano es óptima a intensidades de sonido de 0 a 80 dB.

Oído externo

Las ondas de sonido son encauzadas por el *pabellón de la oreja,* hacia el *meato auditivo externo* (figura 10-18); estas dos estructuras forman el **oído externo**. El meato auditivo externo canaliza las ondas de sonido hacia el tímpano, o la **membrana timpánica**. Las ondas de sonido en el meato auditivo externo producen vibraciones en extremo pequeñas de la membrana timpánica; se estima que los movimientos del tímpano durante el habla (con una intensidad promedio del sonido de 60 dB) ¡tienen aproximadamente el diámetro de una molécula de hidrógeno!

Oído medio

El **oído medio** es la cavidad entre la membrana timpánica en el lado externo, y la cóclea en el lado interno (figura 10-19). Dentro de esta cavidad hay tres **huesecillos del oído medio**: el *martillo,* el *yunque* y el *estribo.* El martillo está fijo a la membrana timpánica, de modo que las vibraciones de ésta se transmiten por medio del martillo y el yunque al estribo. El estribo, a su vez, está fijo a una membrana en la cóclea llamada la *ventana oval* que, así, vibra en respuesta a vibraciones de la membrana timpánica.

APLICACIÓN CLÍNICA

El daño de la membrana timpánica o de los huesecillos del oído medio produce **sordera de conducción**, tal deterioro puede originarse por diversas causas, entre ellas otitis media y otosclerosis. En la *otitis media*, que a veces aparece después de reacciones alérgicas o de enfermedad respiratoria, la inflamación produce acumulación excesiva de líquido dentro del oído medio. Esto, a su vez, puede dar por resultado crecimiento excesivo de tejido epitelial y daño del tímpano. En la *otosclerosis*, se resorbe hueso y queda reemplazado por "hueso esclerótico" que crece sobre la ventana oval e inmoviliza la plataforma del estribo. En la sordera de conducción, estos cambios patológicos obstaculizan la transmisión de las ondas de sonido desde el aire hacia la cóclea del oído interno.

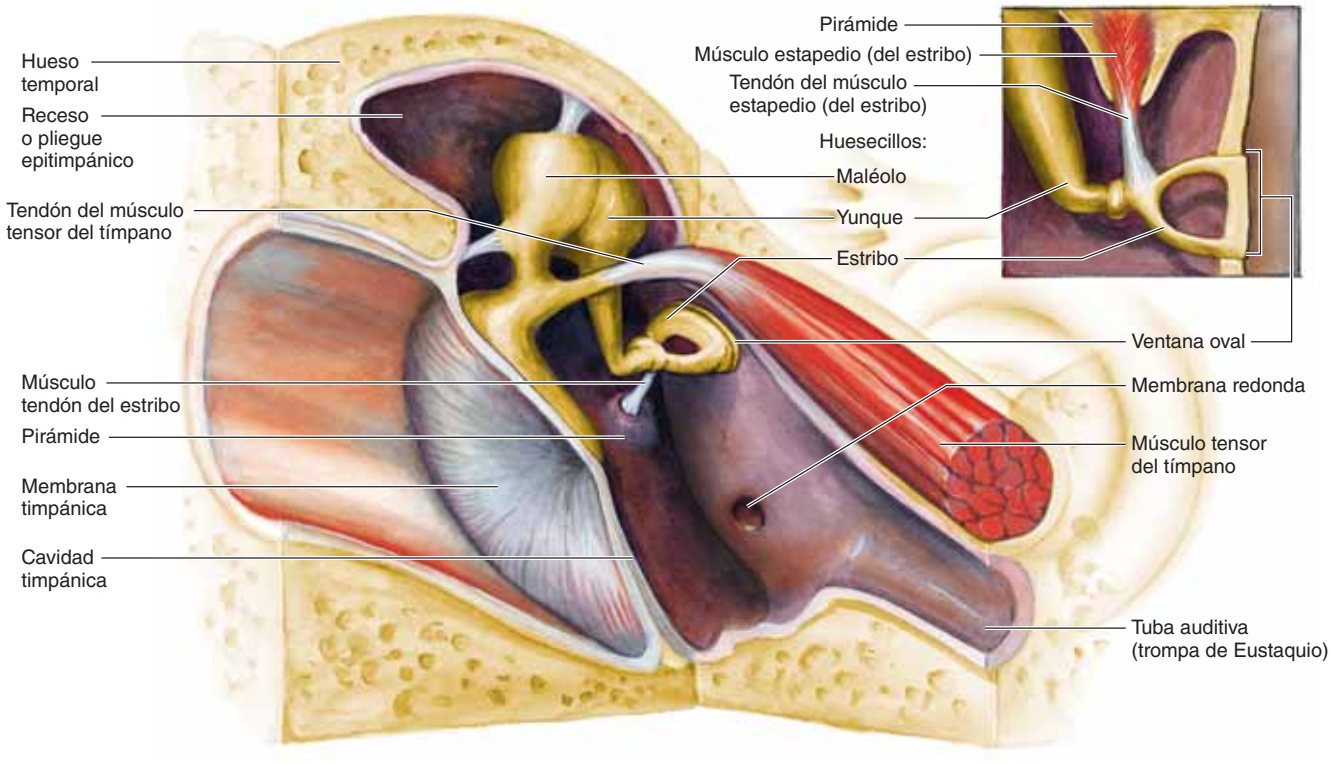


Figura 10-19 **Vista medial del oído medio.** Se indican las ubicaciones de los músculos auditivos, fijos a los huesecillos del oído medio. APR

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

La **tuba auditiva (trompa de Eustaquio)** es una vía que lleva desde el oído medio hacia la nasofaringe (cavidad situada por detrás de la cavidad nasal y que se extiende hasta el paladar blando). La tuba auditiva por lo general está colapsada, de modo que puede evitarse que detritos y agentes infecciosos viajen desde la cavidad bucal hasta el oído medio. Para abrir la tuba auditiva, el *músculo tensor del tímpano*, que está fijo a la trompa auditiva y el martillo (figura 10-19) debe contraerse, esto ocurre durante la deglución, los bostezos y los estornudos. Las personas perciben una sensación de "chasquido" en los oídos a medida que degluten cuando suben una montaña en automóvil, porque la abertura del conducto auditivo permite que el aire se mueva desde la región de presión más alta en el oído medio hacia la región de presión más baja en la nasofaringe.

PISTAS de investigación clínica

Ed experimentó dolor de oído y audición reducida cuando contrajo un resfriado y desembarcó desde un vuelo internacional.

- ¿Qué puede haber causado el dolor de oído y el deterioro de la audición de Ed?
- ¿De qué modo un descongestionante podría haber ayudado en este problema?

El hecho de que las vibraciones de la membrana timpánica se transfieren a través de tres huesecillos en lugar de sólo uno brinda protección. Si el sonido es demasiado intenso, los huesecillos pueden doblarse; esta protección aumenta por la acción del *músculo del estribo*, que se fija al cuello del estribo (figura 10-19). Cuando el sonido se hace demasiado fuerte, el músculo del estribo se contrae y apaga los movimientos del estribo contra la ventana oval; dicha acción ayuda a prevenir daño nervioso dentro de la cóclea. Empero, si los sonidos alcanzan amplitudes altas con mucha rapidez —como en los disparos de arma de fuego—, el músculo del estribo puede no responder suficientemente rápido como para prevenir daño nervioso.

Cóclea

Encerrado dentro del hueso temporal denso del cráneo hay un órgano llamado **cóclea**, de alrededor de 34 mm de largo (el tamaño de un chícharo [guisante]) y cuya forma se parece a la concha de un caracol. Junto con el aparato vestibular (descrito previamente), compone el **oído interno**.

Las vibraciones del estribo y de la ventana oval desplazan el líquido perilinfa dentro de una parte del laberinto óseo conocido como **escala vestibular**, la más superior de tres cavidades dentro de la cóclea. La más inferior de las tres cavidades también forma parte del laberinto óseo, y se conoce como **escala timpánica**. La cámara media de la cóclea es una parte del laberinto membranoso llamada **conducto coclear**, o **escala media**. Al igual que la cóclea en conjunto, el conducto coclear da tres

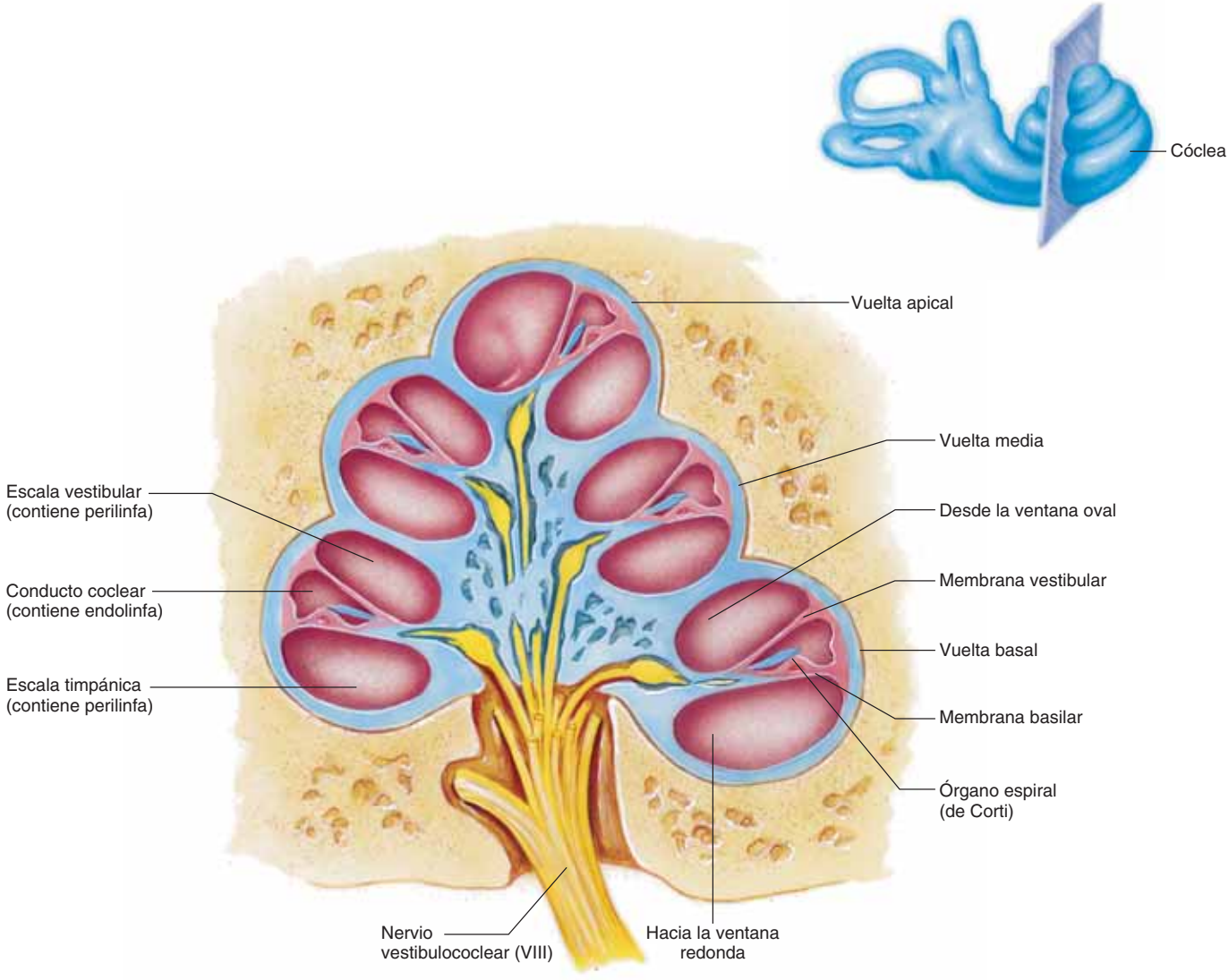


Figura 10-20 **Corte transversal de la cóclea.** En esta vista se observan sus tres vueltas y sus tres compartimientos: la escala vestibular, el conducto coclear (escala media) y la escala timpánica.

vueltas en espiral (figura 10-20), de modo similar a las porciones basal, media y apical de la concha de un caracol. Dado que el conducto coclear es parte del laberinto membranoso, contiene endolinfa más que perilinfa.

La perilinfa de la escala vestibular y de la escala timpánica es continua en el vértice de la cóclea porque el conducto coclear tiene un extremo ciego, y deja un pequeño espacio llamado *helicotrema* entre el final del conducto coclear y la pared de la cóclea. Las vibraciones de la ventana oval producidas por movimientos del estribo causan ondas de presión dentro de la escala vestibular, que pasan hacia la escala timpánica. A su vez, los movimientos de la perilinfa dentro de la escala timpánica, viajan hacia la base de la cóclea, donde causan desplazamiento de una membrana llamada *ventana redonda* hacia la cavidad del oído medio (figura 10-19). Esto ocurre porque el líquido, como la perilinfa, no se puede comprimir; así, un movimiento hacia adentro de la ventana oval, se compensa por un movimiento hacia afuera de la ventana redonda.

Cuando la frecuencia (el tono) de sonido es suficientemente baja, hay tiempo adecuado para que las ondas de presión de la perilinfa dentro de la escala vestibular superior viajen a través del helicotrema hacia la escala timpánica. Con todo, a medida que la frecuencia de sonido aumenta, las ondas de presión de la perilinfa dentro de la escala vestibular no tienen tiempo para viajar todo el camino hasta el vértice de la cóclea. En lugar de eso, se transmiten a través de la *membrana vestibular*, que separa la escala vestibular del conducto coclear, y a través de la **membrana basilar**, que separa el conducto coclear de la escala timpánica, hasta la perilinfa de la escala timpánica (figura 10-20); por ende, la distancia que estas ondas de presión viajan disminuye conforme la frecuencia del sonido aumenta.

De este modo, las ondas de sonido transmitidas a través de la perilinfa desde la escala vestibular hasta la escala timpánica producen desplazamiento de la membrana vestibular y de la membrana basilar. Aunque el movimiento de la membrana vestibular no contribuye de manera directa a la audición, el desplazamiento de la membrana basilar es fundamental para la discriminación del tono. Cada frecuencia de sonido produce vibraciones máximas en una región diferente de la membrana basilar. Los sonidos de frecuencia (tono) más alta causan vibra-

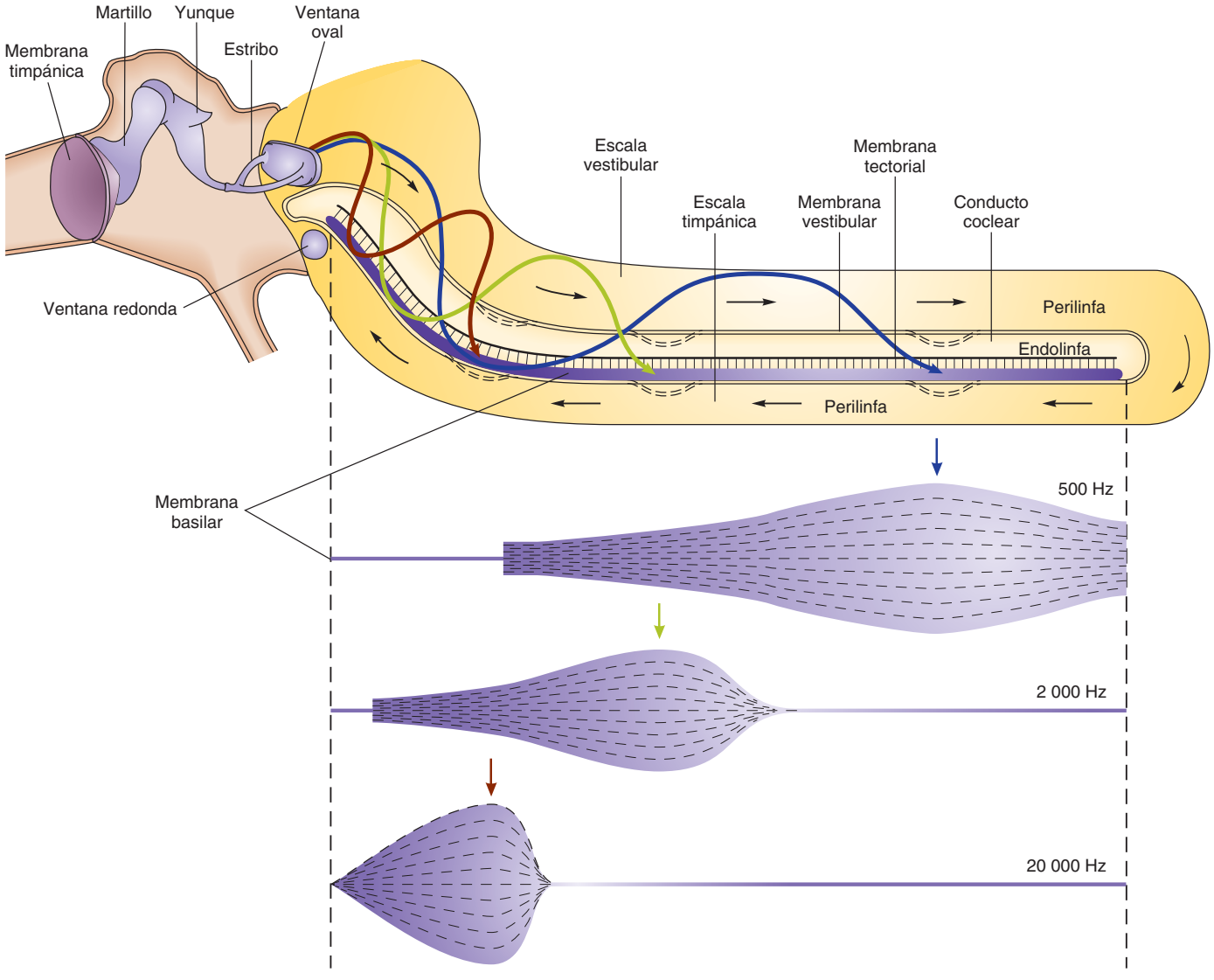


Figura 10-21 **Efectos de diferentes tonos de sonidos sobre la membrana basilar.** Los sonidos de tono diferente causan vibraciones máximas de la membrana basilar en diferentes regiones. Los sonidos de frecuencia (tono) baja, como a 500 Hz, causan vibraciones máximas de la membrana basilar más hacia el vértice de la cóclea (a la derecha en esta figura). Las frecuencias altas, como 20 000 Hz, causan vibraciones máximas más hacia la base de la cóclea (hacia la izquierda de la figura). APR

ciones máximas de la membrana basilar más cerca del estribo (figura 10-21).

Órgano espiral (órgano de Corti)

Las *células pilosas* sensoriales están situadas en la membrana basilar; sus "pelos" se proyectan hacia la endolinfa del conducto coclear. Los pelos en realidad son estereocilios, que son microvellosidades grandes, especializadas, dispuestas en fascículos. Los estereocilios dentro de cada fascículo aumentan de tamaño progresivamente hacia un lado, y están interconectados con filamentos que corren entre los primeros. Cuando los estereocilios dentro de un fascículo se flexionan en la dirección de su miembro más alto, los canales para K^+ se abren en la membrana plasmática. Dado que el gradiente electroquímico para K^+ favorece con fuerza el movimiento pasivo de este último desde la endolinfa hacia las células pilosas (debido a la concentración singularmente alta de K^+ en la endolinfa), las células pilosas quedan despolarizadas.

Hay dos categorías de células pilosas, internas y externas. Las **células pilosas internas**, alrededor de 3 500 por cada cóclea, forman una hilera que se extiende en toda la longitud de la membrana basilar. Cada una de estas células pilosas internas está inervada por 10 a 20 neuronas sensoriales en el par craneal VIII, y éstas retransmiten información respecto a sonido hacia el encéfalo. También hay aproximadamente 11 000 **células pilosas externas** dispuestas en múltiples hileras: tres hileras en la vuelta basilar, cuatro en la vuelta media y cinco en la vuelta apical, de la cóclea. Las células pilosas externas están inervadas principalmente por axones motores, lo que hace

que se acorten cuando están despolarizadas o que se alarguen cuando están hiperpolarizadas. Se cree que estos movimientos de las células pilosas externas ayudan a la función sensorial de las células pilosas internas, como se describirá en breve.

Los estereocilios de las células pilosas están embebidos en una **membrana tectorial** (*tectum*, "techo", "cobertura") gelatinosa, que cuelga por encima de las células pilosas dentro del conducto coclear (figura 10-22). La asociación de la membrana basilar, las células pilosas internas con fibras sensoriales y la membrana tectorial, forma una unidad funcional llamada **órgano espiral** u **órgano de Corti** (figura 10-22). Cuando el conducto coclear es desplazado por ondas de presión de la perilinfa, se crea una fuerza de corte entre la membrana basilar y la membrana tectorial. Esto hace que los estereocilios se flexionen y este proceso mecánico abre canales de K^+ en la membrana plasmática que cubre los extremos de los estereocilios.

Esos canales de K^+ miran hacia la endolinfa, que de manera singular tienen una concentración alta de K^+ similar a la del compartimiento intracelular. Asimismo, la endolinfa de la cóclea (pero no el aparato vestibular) tiene un potencial positivo sorprendentemente alto: + 100 mV. Combinado con el potencial de membrana en reposo negativo de las células pilosas, esto produce un gradiente electroquímico en extremo empinado que favorece la entrada de K^+. De este modo, cuando los canales de K^+ en los estereocilios flexionados se abren, el K^+ se mueve de manera pasiva a favor de su gradiente electroquímico hacia las células pilosas. Esto despolariza las células pilosas y las estimula para que liberen glutamato, que estimula las neuronas sensoriales asociadas. El K^+ que entró a las células pilosas en su superficie apical a continuación puede salir de manera pasiva a través de canales en su superficie basal, que mira hacia la perilinfa en la escala timpánica. La perilinfa, como se mencionó, tiene una concentración baja de K^+ típica de los líquidos extracelulares.

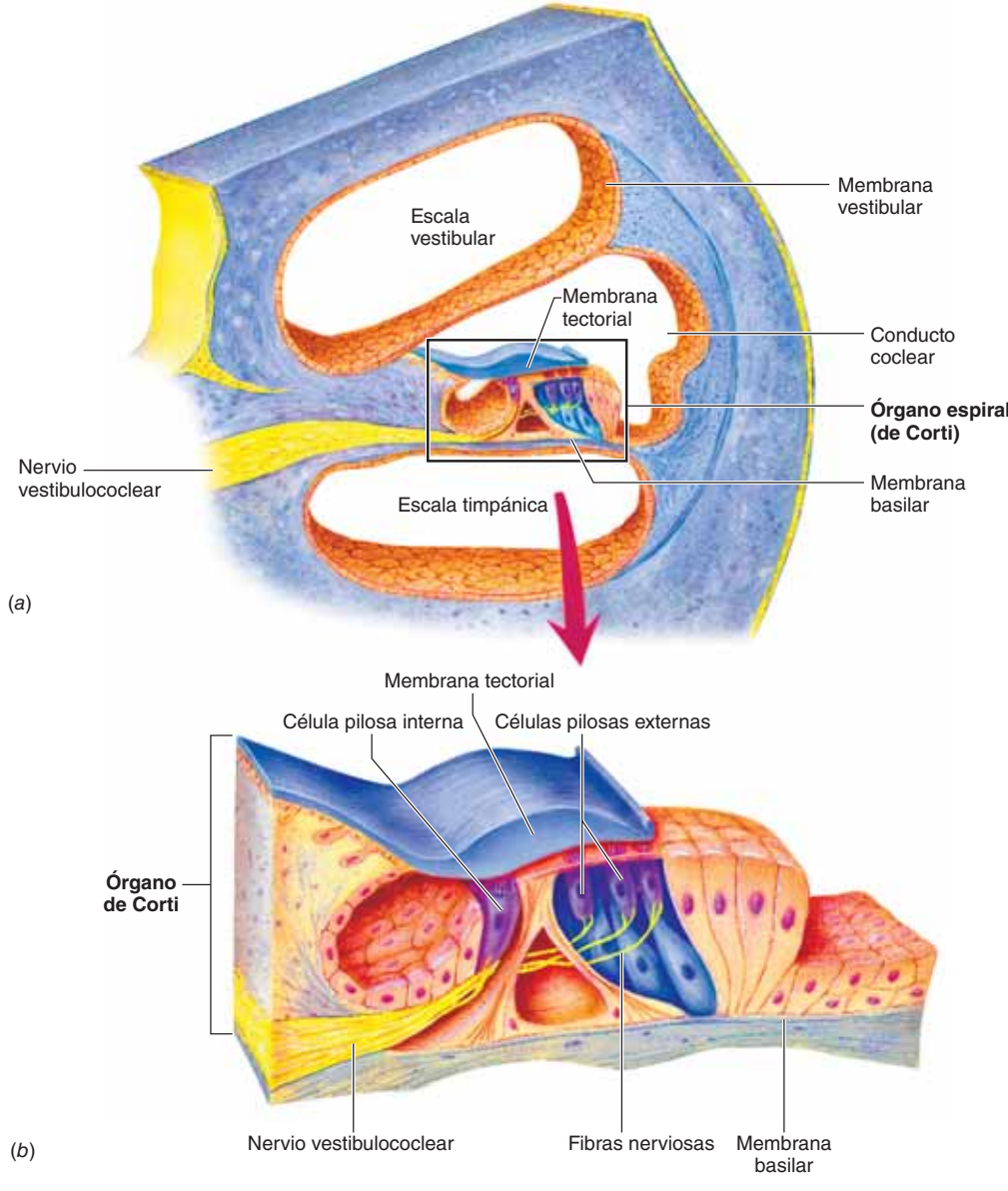


Figura 10-22 **Órgano espiral (órgano de Corti).** Esta unidad funcional de la audición se describe *a*) dentro del conducto coclear y *b*) aislada para mostrar mayor detalle.

Cuanto mayor es el desplazamiento de la membrana basilar y la flexión de los estereocilios, mayor es la cantidad de transmisor liberado por la célula pilosa interna, y, por ende, mayor el potencial generador producido en la neurona sensorial. Por este medio, una mayor flexión de los estereocilios aumentará la frecuencia de potenciales de acción producidos por las fibras del nervio coclear que son estimuladas por las células pilosas. Experimentos sugieren que ¡los estereocilios sólo necesitan flexionarse 0.3 nanómetros para que se detecten al umbral de audición! Una mayor flexión dará por resultado una frecuencia más alta de potenciales de acción, que se percibirán como un sonido más fuerte.

Como se mencionó, las ondas que viajan en la membrana basilar alcanzan un máximo en diferentes regiones, dependiendo del tono (frecuencia) del sonido. Los sonidos de tono alto producen un desplazamiento máximo más cerca de la base, mientras que los sonidos de tono más bajo causan desplazamiento máximo más hacia el vértice (figuras 10-21 y 10-23). Las neuronas que se originan en células pilosas ubicadas donde el desplazamiento es mayor se estimularán más que las que se originan en otras regiones. Este mecanismo proporciona un código neural para **discriminación del tono**.

Puesto que la membrana basilar del conducto coclear tiene forma de espiral, la base de la cóclea —su primera vuelta— es donde la membrana basilar vibra en respuesta a sonidos con frecuencia alta (tono alto). En contraste, el vértice (extremo) de menor tamaño de la cóclea es el sitio donde la membrana basilar vibra más en respuesta a sonidos de frecuencia baja (tono bajo). En la figura 10-21, un sonido de frecuencia alta que es audible al oído del ser humano está representado como 20 000 Hz (hertzios). En la figura 10-23, esto se muestra como 20 kHz, y los tonos muy bajos se muestran en las porciones apicales de la cóclea como fracciones de 1 kHz; por ejemplo, 0.5 kHz es equivalente a la frecuencia de 500 Hz representada en la figura 10-21.

Aun así, el líquido de la cóclea apaga las vibraciones de la membrana basilar y debido a esto el ser humano sería casi sordo a no ser por las acciones de las células pilosas externas, que actúan como *amplificadores cocleares.* Las células pilosas externas están cerca del centro de la membrana basilar, son hasta tres veces más numerosas que las células pilosas internas, y cambian de longitud: se hacen más largas cuando están hiperpolarizadas y más cortas cuando son despolarizadas por neuronas motoras. Estos cambios de longitud aumentan hasta 1 000 veces los efectos del sonido sobre las vibraciones de la membrana basilar y la estimulación de las células pilosas internas. Esto permite escuchar sonidos mucho más suaves que lo que de otro modo sería posible, y sirve para agudizar de manera importante la respuesta de frecuencia de la membrana basilar, lo que agudiza la percepción del tono.

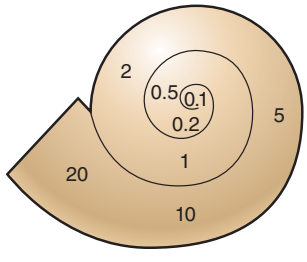


Figura 10-23 **Porciones de la cóclea que detectan diferentes frecuencias.** Los números representan las frecuencias de sonido en kilohertzios (kHz); así, 20 = 20 000 Hz, y 0.1 = 100 Hz. La membrana basilar dentro del órgano de Corti (órgano espiral) vibra a un máximo en los sitios determinados por la frecuencia de sonido. Esto estimula las células pilosas internas en estas ubicaciones, que activan neuronas sensoriales del par craneal VIII que transmiten potenciales de acción hacia el encéfalo. El encéfalo entonces interpreta potenciales de acción provenientes de distintas regiones de la cóclea como sonidos de diferentes tonos.

Vías neurales para la audición

Las neuronas sensoriales en el ganglio espiral de cada oído envían sus axones en el nervio vestibulococlear (VIII) a uno de dos *núcleos cocleares* en la unión del bulbo raquídeo y la protuberancia anular (puente de Varolio) del tallo encefálico. Las neuronas en los núcleos cocleares envían axones sea de manera directa a los *colículos inferiores* del mesencéfalo o a la *oliva superior*, un conjunto de núcleos del tallo encefálico. Los axones provenientes de la oliva superior pasan por el *lemnisco lateral* al colículo inferior. Cualquiera que sea la ruta, todas las vías auditivas hacen sinapsis en el colículo inferior. Las neuronas en el colículo inferior a continuación envían axones al *cuerpo geniculado medial* del tálamo, que a su vez se proyecta a la *corteza auditiva* del lóbulo temporal (figura 10-24).

La cóclea es un analizador de frecuencias, por cuanto diferentes frecuencias (tonos) de sonido estimulan diferentes neuronas sensoriales que inervan la membrana basilar. Esto se debe a que las células pilosas situadas en diferentes lugares a lo largo de la membrana basilar son estimuladas con mayor eficacia por diferentes frecuencias de sonido. Lo anterior se conoce

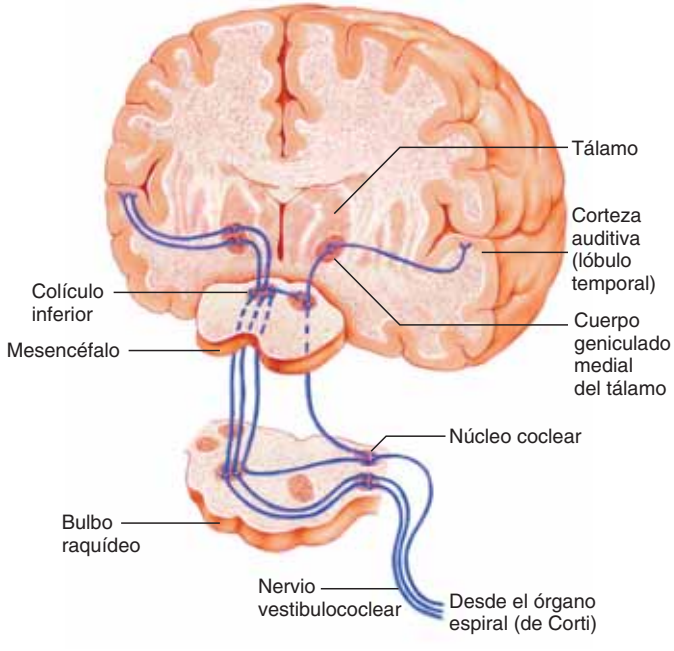


Figura 10-24 **Vías neurales para la audición.** Estas vías se extienden desde el órgano espiral en la cóclea a la corteza auditiva. La oliva superior y el lemnisco lateral no se muestran. AP|R

como la *teoría del lugar* del tono y se describió previamente. Las neuronas sensoriales estimuladas por sonidos de baja frecuencia y las estimuladas por sonidos de alta frecuencia proyectan sus axones a diferentes regiones del núcleo coclear. El núcleo coclear despliega una **organización tonotópica**, por cuanto diferentes regiones representan diferentes "tonos". Esta separación de neuronas por tono es preservada en la organización tonotópica de la corteza auditiva (figura 10-25), que permite percibir los diferentes tonos de los sonidos.

El análisis del tono puede ser bastante sorprendente; por ejemplo, el ser humano puede reconocer que una frecuencia de sonido dada (como 440 Hz) es la misma independientemente de si proviene de un violín o de un piano. La armonía (múltiplos de una frecuencia fundamental común) puede variar, dependiendo de sus amplitudes, y esto ayuda a producir las diferentes características de cada instrumento. De cualquier modo, si la frecuencia fundamental es la misma, el tono se reconoce como el mismo en los diferentes instrumentos.

La intensidad de los sonidos, a diferencia de su tono, es codificada por la frecuencia de potenciales de acción. Las diferencias en la intensidad de los sonidos que llegan a cada oído pueden usarse para localizar un sonido. Esta *diferencia de intensidad interaural* es producida cuando un oído está más cerca a la fuente del sonido que el otro oído, y la frecuencia de sonido es de más de alrededor de 2 000 Hz. A estas frecuencias más altas, las longitudes de onda de sonido son más cortas que la distancia entre los oídos. Esta información es complementada por una *diferencia de tiempo interaural* si el sonido llega a un oído antes que al otro. La diferencia de tiempo tiene particular importancia para localizar sonidos de frecuencia baja (por debajo de 200 Hz). Los humanos pueden detectar una diferencia de intensidad interaural de tan poco como 1 a 2 dB y una diferencia de tiempo interaural tan corta como 10 μs. La localización del sonido basada en diferencias de intensidad y diferencias de tiempo entre los dos oídos es principalmente una función de las olivas superiores lateral y medial, respectivamente.

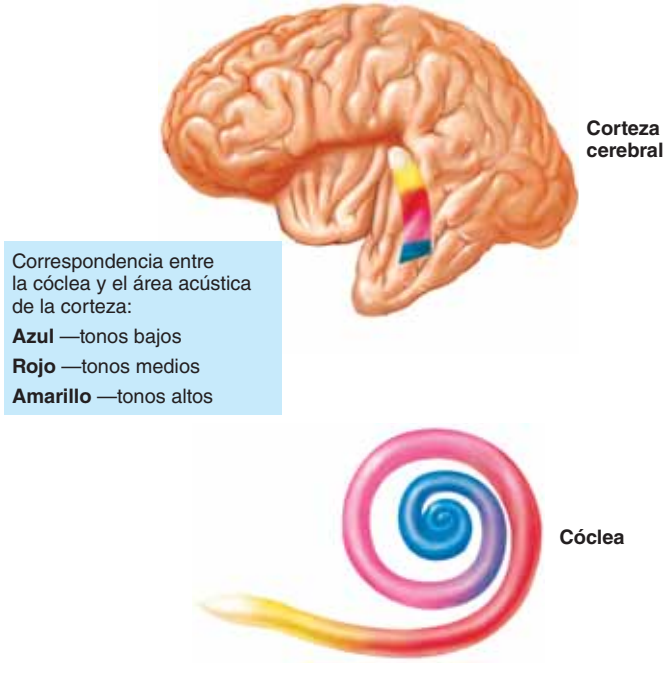


Figura 10-25 Correlación entre la localización del tono en la cóclea y la corteza auditiva. Los sonidos de diferentes frecuencias (tonos) causan vibración de diferentes partes de la membrana basilar, lo que excita diferentes neuronas sensoriales en la cóclea y éstas, a su vez, envían sus eferencias hacia diferentes regiones de la corteza auditiva.

Alteraciones de la audición

Hay dos categorías principales de sordera: 1) **sordera de conducción**, en la cual la transmisión de ondas de sonido a través de los oídos externo y medio hacia la ventana oval está alterada, y 2) **sordera neurosensorial**, o **perceptiva**, en la cual la transmisión de los impulsos nerviosos en cualquier sitio desde la cóclea hasta la corteza auditiva está alterada. La sordera de conducción puede originarse por diversos problemas de la capacidad de las ondas de sonido para moverse a través del meato auditivo externo para producir vibraciones de la membrana timpánica. Esto se debe con mayor frecuencia a la acumulación de cera del oído (cerumen) y a daño del oído medio por otitis media u otosclerosis (que se comenta en el recuadro previo de Aplicación clínica). La sordera neurosensorial puede sobrevenir por una amplia variedad de procesos patológicos, y por exposición a sonidos en extremo fuertes (como por disparos de arma de fuego o conciertos de rock). Lamentablemente, las células pilosas de mamíferos en el oído interno no pueden regenerarse una vez que quedan destruidas. No obstante, se ha mostrado en experimentos que las células pilosas de reptiles y aves pueden regenerarse mediante división celular cuando quedan dañadas. Hay estudios científicos que están intentando determinar si podría hacerse que las células pilosas sensoriales de mamíferos respondieran de una manera similar.

La sordera de conducción altera la audición a todas las frecuencias de sonido. En contraste, la sordera neurosensorial a menudo altera la capacidad para oír algunos tonos más que otros. Esto tal vez se deba a procesos patológicos o a cambios que ocurren durante el envejecimiento. El deterioro de la audición relacionado con la edad —llamado *presbiacusia*— empieza después de los 20 años de edad, cuando la capacidad para oír frecuencias altas (18 000 a 20 000 Hz) disminuye. Los varones quedan afectados en mayor grado que las mujeres, y si bien la progresión es variable, los déficit pueden extenderse de manera gradual hacia el rango de 4 000 a 8 000 Hz. Estas alteraciones pueden detectarse mediante *audiometría,* técnica en la cual se determina la intensidad umbral de diferentes tonos. La capacidad para oír el habla queda afectada en particular por la pérdida de la audición en las frecuencias más altas.

Es posible ayudar a las personas que padecen sordera de conducción con **auxiliares auditivos** —dispositivos que amplifican los sonidos y conducen las ondas de sonido a través del hueso hacia el oído interno—. Algunas personas con sordera neurosensorial optan por el uso de **implantes cocleares**. El implante coclear consta de electrodos que se introducen en la cóclea, un receptor que se implanta en el hueso temporal, y un micrófono, procesador y transmisor externos. Aunque en la sordera neurosensorial las células pilosas y casi todas las dendritas sensoriales relacionadas se han degenerado, estos dispositivos pueden ser eficaces porque algunas dendritas sobreviven y los electrodos implantados pueden estimularlas. De ese modo es posible estimular eléctricamente algunas neuronas del ganglio espiral para que produzcan potenciales de acción y trans-

mitan información de frecuencias de sonido bajas, medias y altas hacia el encéfalo. Esto puede restituir algo de percepción del habla en las personas afectadas.

PISTAS de investigación clínica

El médico recomendó que Ed se practicara una prueba de audiología después de que se recuperara de su resfriado si su audición aún estaba alterada.

- ¿Qué tipos de pérdidas de la audición son posibles?
- ¿Qué tipo de deterioro de la audición es la causa más probable del problema de Ed?

PUNTOS DE CONTROL

8. Use un diagrama de flujo para describir cómo las ondas de sonido en el aire dentro del meato auditivo externo se transducen hacia movimientos de la membrana basilar.
9. Explique cómo los movimientos de la membrana basilar afectan las células pilosas y cómo las células pilosas pueden estimular neuronas sensoriales relacionadas.
10. Explique cómo los sonidos de diferentes intensidades afectan la función de la cóclea. ¿De qué modo la cóclea distingue los diferentes tonos de los sonidos?

10.6 LOS OJOS Y LA VISIÓN

La córnea y el cristalino enfocan la luz de un objeto observado sobre la retina fotorreceptiva en la parte posterior del ojo. El enfoque se mantiene sobre la retina a diferentes distancias entre el objeto y los ojos mediante contracciones musculares que cambian el grosor y el grado de curvatura del cristalino.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

11. Describir las estructuras de los ojos y cómo éstas enfocan la luz sobre la retina.
12. Explicar de qué manera se logra la acomodación a diferentes distancias.
13. Explicar trastornos de refracción comunes.

Los ojos transducen energía en el espectro electromagnético (figura 10-26) hacia impulsos nerviosos. Sólo una parte limitada de este espectro puede excitar los fotorreceptores; la energía electromagnética con longitudes de onda entre 400 y 700 nanómetros (1 nm = 10^{-9} m, o una 1 000 millonésima parte de 1 m) constituye la *luz visible.* La luz de longitudes de onda más largas en las regiones infrarrojas del espectro se siente como calor, pero no tiene suficiente energía para excitar los fotorreceptores. El color amarillo del cristalino del ojo filtra la luz ultravioleta, que tiene longitudes de onda más cortas y más energía que la luz visible. Las abejas —y las personas en quienes se ha extirpado el cristalino— pueden ver luz en el rango ultravioleta.

Las estructuras del globo ocular se resumen en el cuadro 10-4. La capa más externa del ojo es una cubierta dura de tejido conjuntivo llamada *esclerótica*, que puede observarse en el exterior como lo blanco de los ojos. El tejido de la esclerótica es continuo con la *córnea* transparente. Un epitelio transparente cubre la córnea y es continuo con la *conjuntiva,* una mucosa que cubre la esclerótica y la superficie interna de los párpados. En la unión del epitelio corneal y la conjuntiva hay una región de membrana pequeña que contiene células madre que pueden renovar la córnea y repararla. En un interesante reporte reciente, los científicos cultivaron estas células madre obtenidas a partir de los ojos contralaterales de pacientes con córneas quemadas y las usaron para restituir exitosamente córneas transparentes, que se renovaron por sí mismas, en la mayoría de los pacientes.

La luz pasa a través de la córnea para entrar en la *cámara anterior* del ojo. A continuación la luz pasa a través de una abertura llamada *pupila,* que está rodeada por un músculo pigmentado que se conoce como *iris.* Después de pasar por la pupila, la luz entra al *cristalino* (figura 10-27).

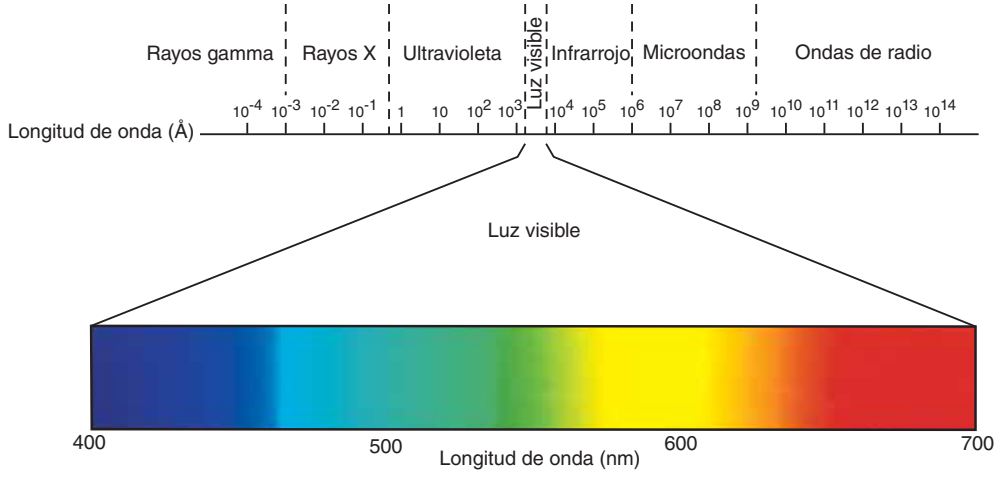


Figura 10-26 Espectro electromagnético. Diferentes partes del espectro electromagnético (*arriba*) se muestran en unidades Angstrom (1 Å = 10^{-10} m). El espectro visible (abajo) sólo constituye un pequeño rango de este espectro, que se muestra en unidades de nanómetro (1 nm = 10^{-9} m).

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

Cuadro 10-4 | Estructuras del globo ocular

Túnica y estructura	Ubicación	Composición	Función
Túnica fibrosa	Capa externa del globo ocular	Tejido conjuntivo avascular	Da forma al globo ocular
Esclerótica	Capa externa posterior; blanco del ojo	Fibras elásticas y de colágeno estrechamente unidas	Apoya el globo ocular y lo protege
Córnea	Superficie anterior del globo ocular	Tejido conjuntivo denso estrechamente aglomerado —transparente y convexo	Transmite la luz y la refracta
Túnica vascular (úvea)	Capa media del globo ocular	Tejido pigmentado muy vascular	Proporciona sangre; evita el reflejo
Coroides	Capa media en la porción posterior del globo ocular	Capa vascular	Proporciona sangre al globo ocular
Cuerpo ciliar	Porción anterior de la túnica vascular	Fibras de músculo liso y epitelio glandular	Apoya el cristalino por medio del ligamento suspensorio y determina su grosor; secreta humor acuoso
Iris	Porción anterior de la túnica vascular; continuo con el cuerpo ciliar	Células de pigmento y fibras de músculo liso	Regula el diámetro de la pupila y, por ende, la cantidad de luz que entra a la cámara vítrea
Túnica interna	Capa interna del globo ocular	Fotorreceptores, neuronas, vasos sanguíneos y tejido conjuntivo estrechamente aglomerados	Proporciona localización y apoyo para bastones y conos
Retina	Porción principal de la túnica interna	Neuronas fotorreceptoras (bastones y conos), neuronas bipolares y neuronas ganglionares	Fotorrecepción; transmite impulsos
Cristalino (no forma parte de túnica alguna)	Entre las cámaras posterior y vítrea; apoyado por el ligamento suspensorio del cuerpo ciliar	Fibras de proteína estrechamente dispuestas; transparente	Refracta la luz y la enfoca en la fóvea central

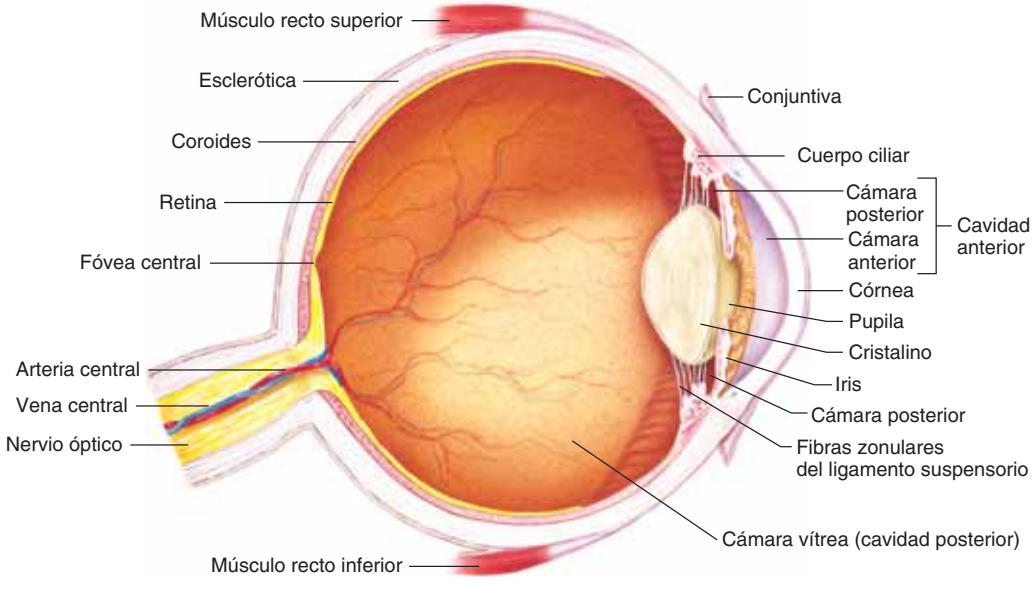


Figura 10-27 **Anatomía interna del globo ocular.** La luz entra al ojo desde el lado derecho de esta figura y se enfoca en la retina. APR

APLICACIÓN CLÍNICA

El cristalino, debido a su muy singular estructura, en circunstancias normales es por completo transparente. Está compuesto de alrededor de 1 000 capas de células alineadas en paralelo y unidas estrechamente entre sí, de modo que no se forman brechas conforme cambia la forma del cristalino. El cristalino es transparente porque 1) es avascular; 2) sus orgánulos celulares han quedado destruidos en un proceso controlado que se suspende antes de que las células mueran y 3) el citoplasma celular está lleno con proteínas llamadas *cristalinas.* Debido a esta estructura, cada región del cristalino por lo normal tiene el mismo índice refractivo. No obstante, el daño por luz ultravioleta, deshidratación u oxidación puede hacer que las proteínas del cristalino cambien de forma y se agreguen para producir las placas turbias en el campo visual de una persona conocidas como **cataratas**. Las cataratas interfieren con la visión en más de la mitad de las personas de más de 65 años de edad. Esto por lo general se trata mediante reemplazo quirúrgico del cristalino por un lente artificial.

El iris es como el diafragma de una cámara fotográfica; puede aumentar o disminuir el diámetro de su abertura (la pupila) para admitir más o menos luz. La constricción de las pupilas se produce por contracción de músculos circulares dentro del iris, y la dilatación, por contracción de los músculos radiales. Las variaciones del diámetro de la pupila tienen efecto similar a las variaciones en el *f-stop* de una cámara fotográfica. La constricción de las pupilas depende de estimulación parasimpática por medio del nervio motor ocular común (III), y la dilatación, de estimulación simpática (figura 10-28).

La parte posterior del iris contiene un epitelio pigmentario que imparte al ojo su color. El color del iris está determinado por la cantidad de pigmento: los ojos azules tienen la menor cantidad de pigmento, los ojos cafés tienen más, y los ojos negros tienen la mayor cantidad de pigmento. En la afección de *albinismo* —falta congénita de pigmentación normal causada por incapacidad para producir pigmento melanina— los ojos se ven de color rosado porque la falta de pigmento permite que se observen los vasos sanguíneos.

El cristalino está compuesto de células vivas, pero carece de vasos sanguíneos, lo cual hace necesario que tenga su propio sistema microcirculatorio para sostener sus células. Aun así, su metabolismo es anaerobio, y las células cerca de su centro tienen índices metabólicos bajos. El cristalino es transparente y está compuesto principalmente de células llamadas "fibras maduras" que carecen de orgánulos. Estas células tienen una forma hexagonal aplanada en el corte transversal y están interconectadas por medio de numerosas uniones intercelulares comunicantes (conexiones comunicantes). Despierta interés que se conoce que las mutaciones en los genes que codifican para las proteínas conexina de uniones intercelulares comunicantes (figura 7-22) causan cataratas hereditarias (que se describen en el recuadro de Aplicación clínica anterior).

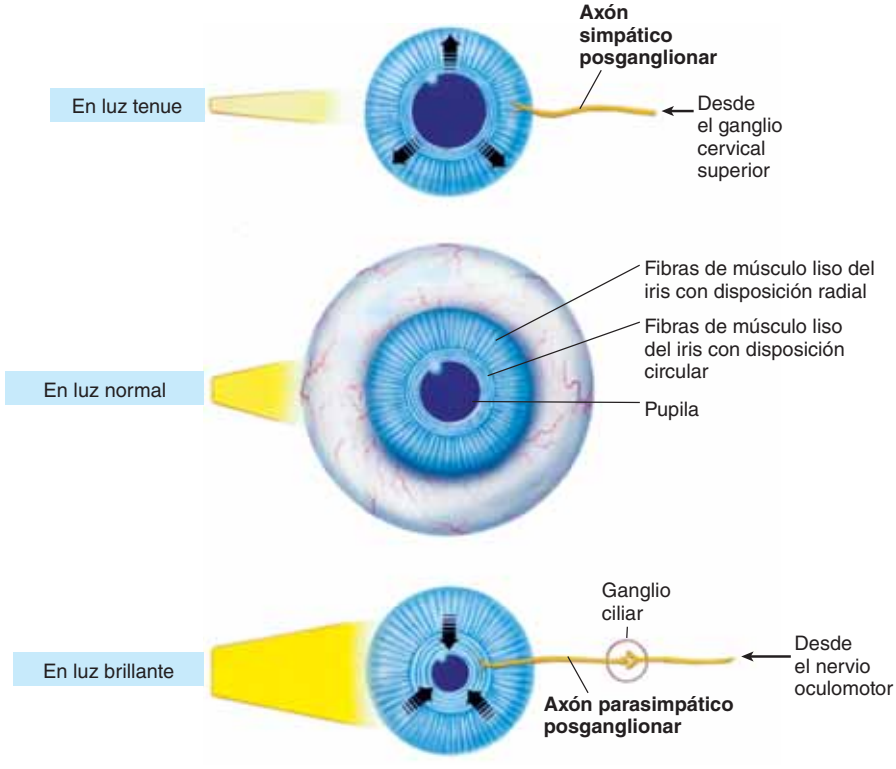


Figura 10-28 **Dilatación y constricción de la pupila.** En luz tenue, neuronas simpáticas estimulan las fibras de músculo liso que muestran disposición radial para que se contraigan, lo que dilata la pupila. En luz brillante, neuronas parasimpáticas estimulan las fibras de músculo liso que muestran disposición circular para que se contraigan, lo cual constriñe la pupila.

APLICACIÓN CLÍNICA

El **glaucoma** ocurre cuando hay pérdida de axones de células ganglionares retinianas (figura 10-36), junto con vasos sanguíneos y glía, en el nervio óptico, que produce cambios característicos del aspecto de la retina en el examen con un oftalmoscopio (figura 10-30). El glaucoma por lo general se origina por un problema en el flujo de humor acuoso, y puede clasificarse como *de ángulo cerrado* o *de ángulo abierto*. El glaucoma de ángulo cerrado ocurre cuando la vía de drenaje para el humor acuoso está bloqueada (por un tumor o inflamación); el glaucoma de ángulo abierto sucede cuando el ángulo formado por el iris y la córnea (figura 10-29) no está obstruido, de modo que el humor acuoso puede llegar al canal de Schlemm, pero el drenaje aún es inadecuado. El glaucoma de ángulo abierto primario es la segunda causa principal de ceguera en EUA y puede ocurrir cuando la presión del humor acuoso es normal (10 a 21 mm Hg) o está alta. La presión intraocular alta, debida a drenaje inadecuado del humor acuoso, es el factor de riesgo más importante, y el único factor de riesgo que se puede tratar para prevenir esta enfermedad o lentificar su progresión.

El cristalino está suspendido por medio de una prolongación muscular llamada **cuerpo ciliar**, que se conecta con la esclerótica y rodea al cristalino. Las *fibras zonulares* (*zon*, "cintura") suspenden el cristalino desde el cuerpo ciliar, y forman un **ligamento suspensorio** que apoya el cristalino. El espacio entre la córnea y el iris es la *cámara anterior* y el espacio entre el iris y el cuerpo ciliar y el cristalino es la *cámara posterior* (figura 10-29).

Las cámaras anterior y posterior están llenas con un líquido llamado **humor acuoso**. Este líquido es secretado por el cuerpo ciliar hacia la cámara posterior, y pasa a través de la pupila hacia la cámara anterior, donde proporciona nutrición al cristalino y la córnea avasculares. El humor acuoso drena desde la cámara anterior hacia el *seno venoso escleral (canal de Schlemm)*, que lo regresa hacia la sangre venosa (figura 10-29).

La porción del ojo ubicada detrás del cristalino está llena de una sustancia viscosa, espesa, conocida como **cuerpo vítreo**, o **humor vítreo**. La luz proveniente del cristalino que pasa a través del cuerpo vítreo entra a la capa neural, que contiene fotorreceptores, en la parte posterior del ojo. Esta capa neural se llama **retina**. La luz que pasa a través de la retina es absorbida por una *capa coroidea* subyacente con pigmento oscuro. Mientras pasa a través de la retina, algo de esta luz estimula los fotorreceptores, que a su vez activan otras neuronas. Las neuronas en la retina contribuyen con fibras que se reúnen en una

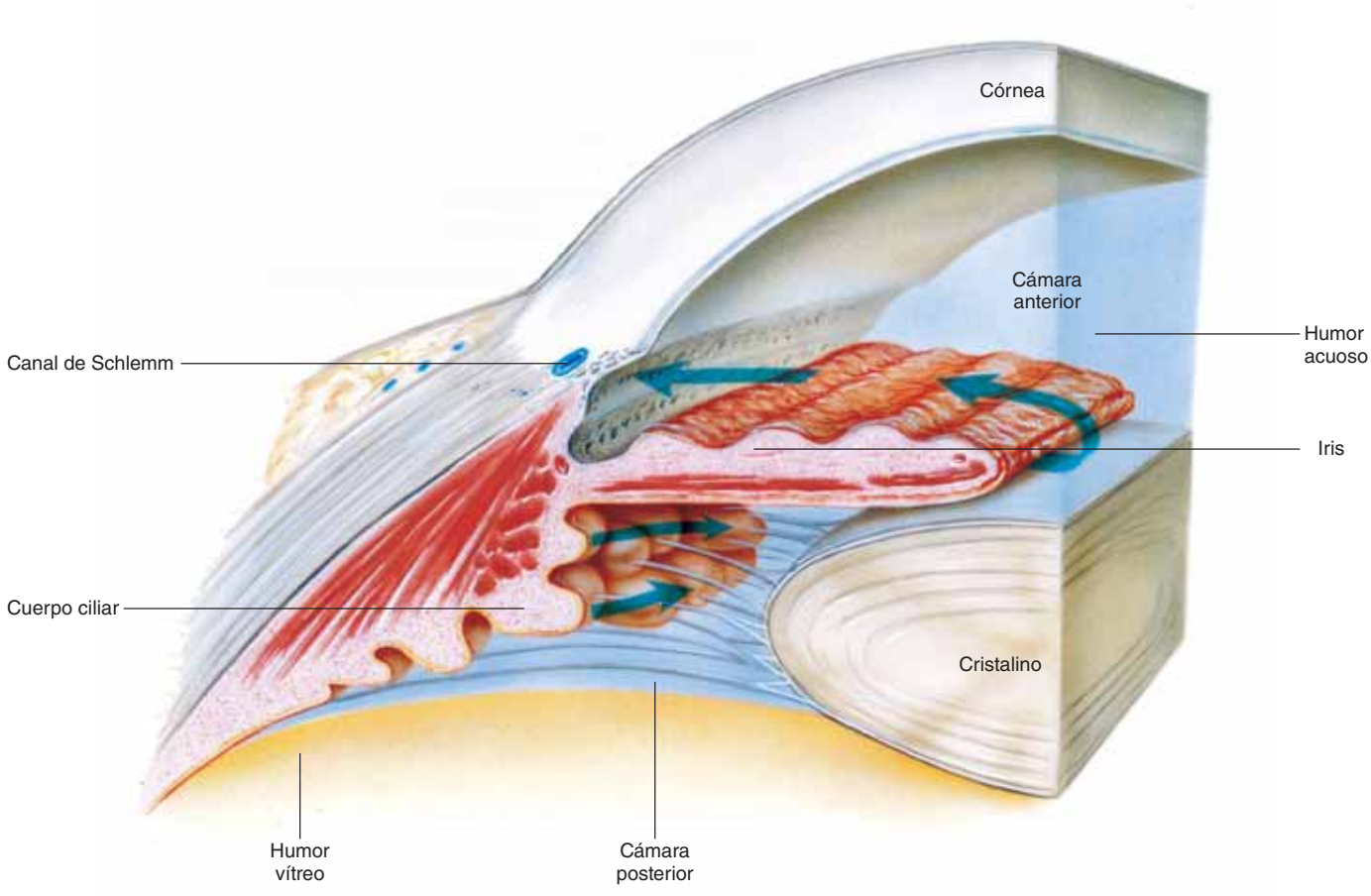


Figura 10-29 **Producción y drenaje de humor acuoso.** El humor acuoso mantiene la presión intraocular dentro de las cámaras anterior y posterior. Se secreta hacia la cámara posterior, fluye a través de la pupila hacia la cámara anterior y drena desde el globo ocular a través del canal de Schlemm.

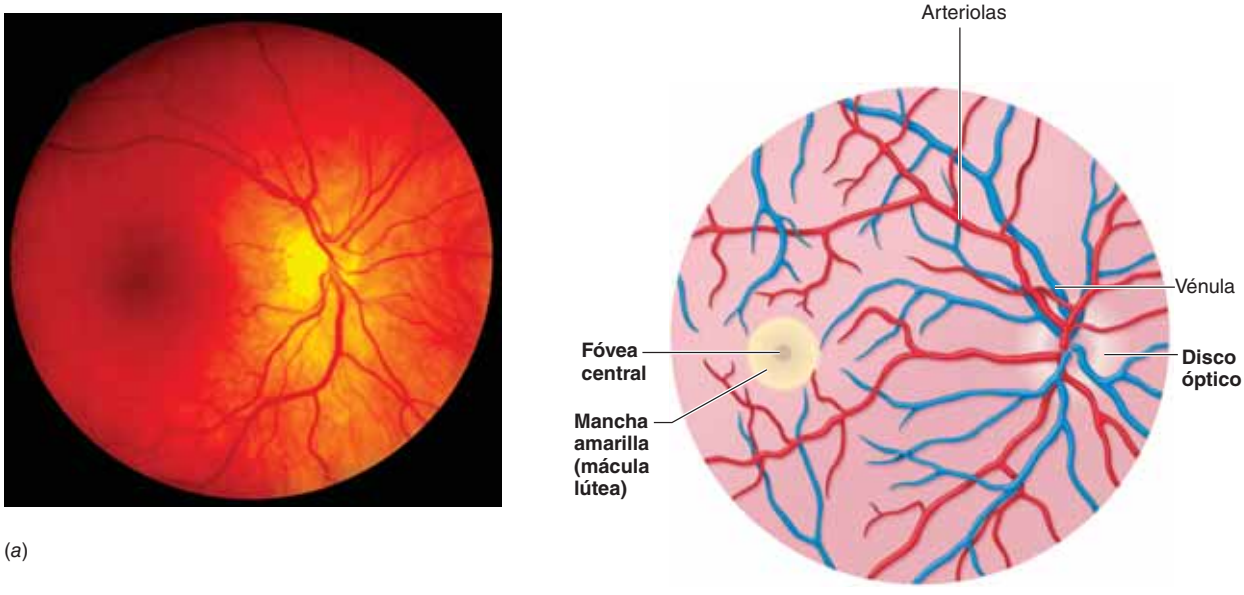


Figura 10-30 **Vista de la retina como se observa con un oftalmoscopio.** *a*) Fotografía y *b*) ilustración del fondo de ojo (parte posterior del ojo). Las fibras del nervio óptico abandonan el globo ocular en el disco óptico para formar el nervio óptico. (Note los vasos sanguíneos que pueden observarse entrando al globo ocular en el disco óptico.) © Steve Allen/Brand X Pictures/Getty Images.

región llamada **disco óptico** (figura 10-30), donde salen de la retina como el nervio óptico. Esta región carece de fotorreceptores y, por ende, se conoce como *punto ciego.* El disco óptico también es el sitio de entrada y salida de vasos sanguíneos.

Refracción

La luz que pasa de un medio con una densidad dada hacia otro medio que tiene densidad diferente, se *refracta*, o se desvía. El grado de refracción depende de las densidades comparativas de los dos medios, según lo indica su *índice refractivo.* El índice refractivo del aire se encuentra establecido en 1.00; el de la córnea, en comparación, es de 1.38; el del humor acuoso es de 1.33, y el del cristalino, de 1.40. Debido a que la mayor diferencia del índice refractivo ocurre en la interfaz aire-córnea, la luz se refracta más en la córnea.

El grado de refracción también depende de la curvatura de la interfaz entre los dos medios. La curvatura de la córnea es constante, pero la curvatura del cristalino puede variar. De este modo, las propiedades refractivas del cristalino pueden proporcionar control fino para enfocar luz sobre la retina. Como resultado de la refracción de la luz, la imagen que se forma en la retina es de arriba a abajo y de derecha a izquierda (figura 10-31).

Así, el *campo visual* —que es la parte del mundo externo proyectada sobre la retina— se revierte en cada ojo. La córnea y el cristalino enfocan la parte derecha del campo visual sobre la mitad izquierda de la retina de cada ojo, mientras que la mitad izquierda del campo visual se enfoca en la mitad derecha de cada retina (figura 10-32). Por ende, la hemirretina medial (o nasal) del ojo izquierdo, recibe la misma imagen que la hemirretina lateral (o temporal) del ojo derecho. La hemirretina nasal del ojo derecho recibe la misma imagen que la hemirretina temporal del ojo izquierdo.

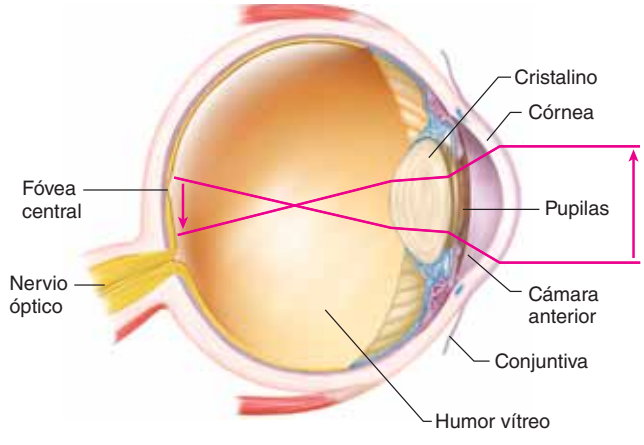


Figura 10-31 **La imagen está invertida en la retina.** La refracción de la luz, que hace que la imagen se invierta, ocurre al mayor grado en la interfase entre aire y córnea. Sin embargo, los cambios de la curvatura del cristalino proporcionan los ajustes de enfoque fino requeridos. APR

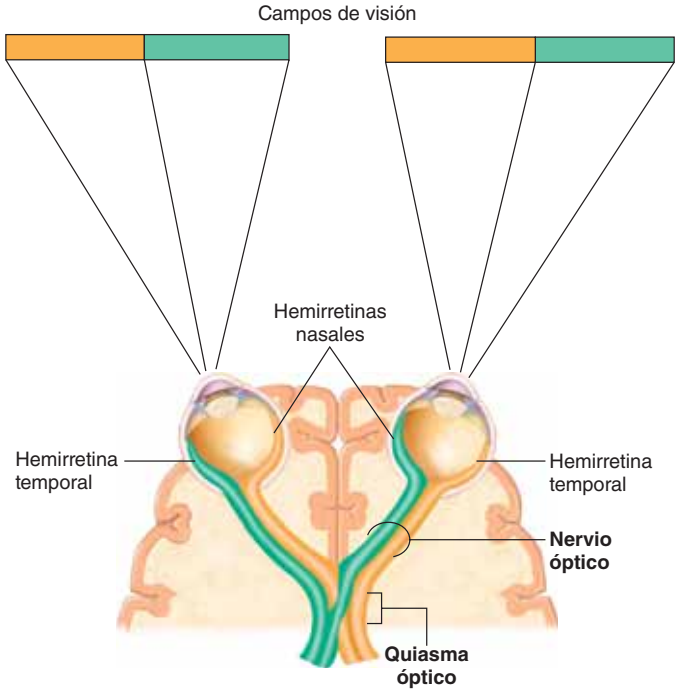


Figura 10-32 La imagen está cambiada de derecha a izquierda en la retina. El lado izquierdo del campo visual se proyecta hacia la mitad derecha de cada retina, mientras que el lado derecho de cada campo visual se proyecta hacia la mitad izquierda de cada retina. AP|R

Acomodación

Cuando un ojo normal ve un objeto, rayos de luz paralelos se refractan hacia un punto, o *foco,* en la retina (figura 10-35*a*). Si el grado de refracción permaneciera constante, el movimiento del objeto que lo acerque al ojo, o que lo aleje de este último, causaría movimiento correspondiente del punto focal, de modo que el foco estaría detrás de la retina o enfrente de la misma.

La capacidad de los ojos para mantener la imagen enfocada en la retina a medida que la distancia entre los ojos y el objeto varía se llama **acomodación**. La acomodación depende de contracción del músculo ciliar, que es como un músculo esfínter que puede variar su abertura (figura 10-33). Cuando el músculo ciliar se relaja, su abertura es amplia. Así, la relajación del músculo ciliar impone tensión sobre las fibras zonulares del ligamento suspensorio, y tensa el cristalino por tracción. Estas son las condiciones que prevalecen cuando se ve un objeto que está a unos 6 m (20 pies) o más de un ojo normal; la imagen se enfoca en la retina, y el cristalino está en su forma más plana, menos convexa. A medida que el objeto se acerca a los ojos, los músculos del cuerpo ciliar se contraen. Esta contracción muscular estrecha la abertura del cuerpo ciliar y, así, reduce la tensión sobre las fibras zonulares que suspenden el cristalino. Cuando se reduce la tensión, el cristalino se hace más redondo y convexo como resultado de su elasticidad inherente (figura 10-34).

La capacidad de acomodación de los ojos puede medirse con la prueba de punto de visión cercana. El *punto de visión cercana* es la distancia mínima desde los ojos a la cual puede enfocarse un objeto; esa distancia aumenta con la edad, de hecho, en la mayoría de las personas de 45 años de edad la acomodación está significativamente alterada. La pérdida de la capacidad de acomodación con la edad se conoce como **presbiopía** (*presbi*, "viejo"). Esta pérdida parece tener varias causas, entre ellas flexibilidad reducida del cristalino, y un movimiento hacia adelante de las fijaciones de las fibras zonulares del cristalino. Como resultado de estos cambios, las fibras zonulares y el cristalino están tensos por tracción aun cuando el músculo ciliar se contrae. Así, el cristalino es incapaz de engrosarse y aumentar su refracción cuando, por ejemplo, se coloca una

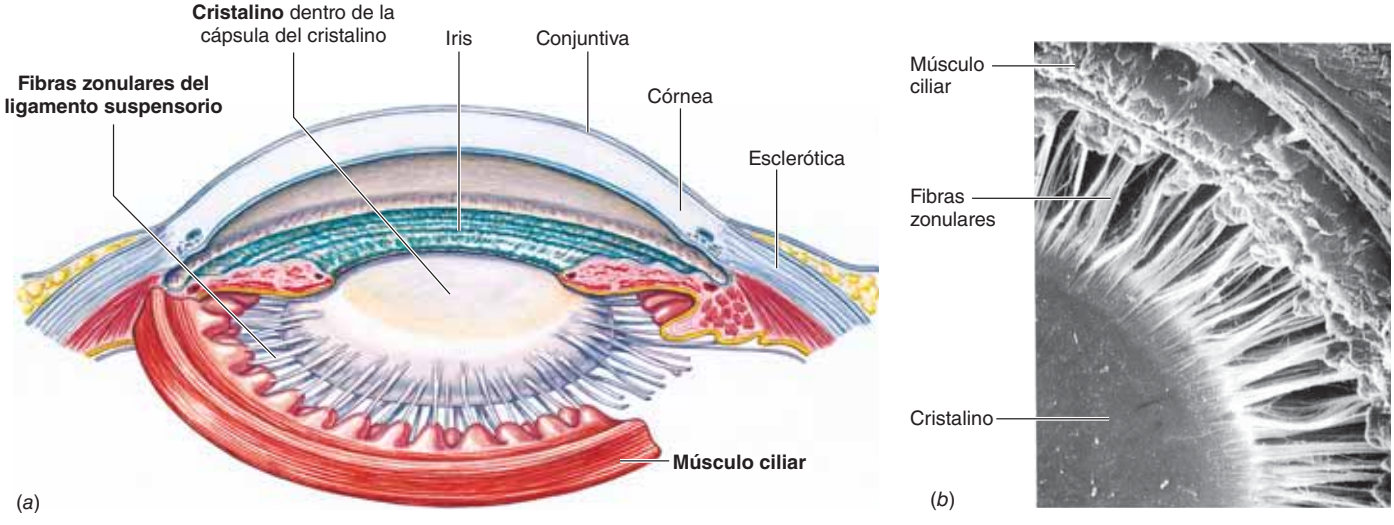


Figura 10-33 Relación entre el músculo ciliar y el cristalino. *a*) Diagrama y *b*) micrografía electrónica de barrido (del ojo de un joven de 17 años de edad) que muestra la relación entre el cristalino, las fibras zonulares y el músculo ciliar del ojo. La parte (*b*) tomada de "How the Eye Focuses" por James F. Koretz y George H. Handleman. Copyright © 1988 por Scientific American, Inc. Todos los derechos reservados. AP|R

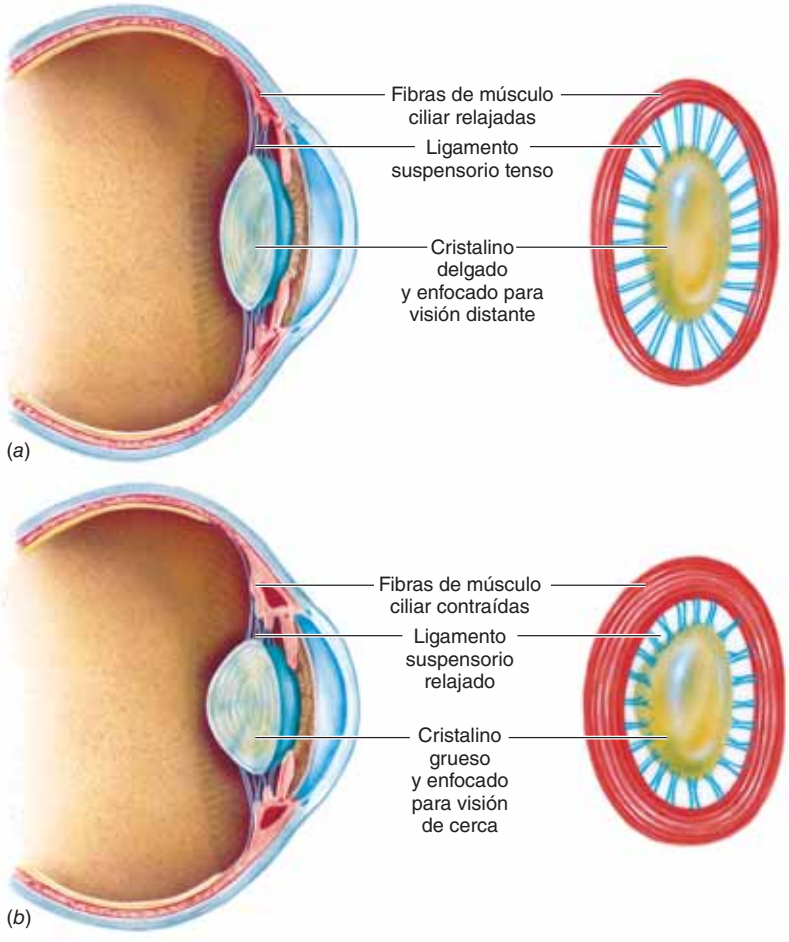


Figura 10-34 **Cambios de la forma del cristalino permiten la acomodación.** *a*) El cristalino está aplanado para visión a distancia cuando las fibras del músculo ciliar están relajadas y el ligamento suspensorio está tenso. *b*) El cristalino es más esférico para visión con acercamiento cuando las fibras del músculo ciliar están contraídas y el ligamento suspensorio está relajado.

página impresa cerca de los ojos. Las personas con presbiopía a menudo requieren anteojos con lentes para leer (de aumento) para ver con claridad objetos pequeños a distancias cercanas.

Agudeza visual

Agudeza visual se refiere a la agudeza de la visión. La agudeza de una imagen depende del *poder de resolución* del sistema visual; es decir, de la capacidad del sistema visual para distinguir (resolver) dos puntos estrechamente espaciados. Cuanto mejor es el poder de resolución del sistema, más cerca uno de otro pueden estar estos puntos, y aún verse como separados. Cuando se excede el poder de resolución del sistema, los puntos se difuminan y se perciben como una sola imagen.

Miopía e hiperopía

Cuando una persona con agudeza visual normal se coloca a unos 6 metros (20 pies) de un *cartel ocular de Snellen* (de modo que la acomodación no es un factor que influya sobre la agudeza), la línea de letras marcadas "20/20" puede leerse. Si una persona tiene **miopía**, esta línea parecerá borrosa porque la imagen se llevará a un foco enfrente de la retina. Esto por lo general se debe a un globo ocular demasiado largo. La miopía se corrige mediante anteojos con lentes cóncavos que hacen que los rayos de luz diverjan, de modo que el punto de foco está más lejos del cristalino y, así, se empuja de regreso hacia la retina (figura 10-35*b*).

Si el globo ocular es demasiado corto, la línea marcada "20/20" parecerá borrosa porque la longitud focal del cristalino es más larga que la distancia hasta la retina. Así, el foco de la imagen habría estado detrás de la retina, y el objeto tendrá que colocarse más lejos de los ojos para verlo con claridad (figura 10-35*c*). Esta afección se llama **hiperopía** (hipermetropía). La hiperopía se corrige con anteojos con lentes convexos que aumentan la convergencia de la luz, de modo que el punto de enfoque se lleva más cerca al cristalino y cae sobre la retina.

Astigmatismo

Debido a que la curvatura (el perímetro) de la córnea y el cristalino no es perfectamente simétrica, la luz que pasa a través de

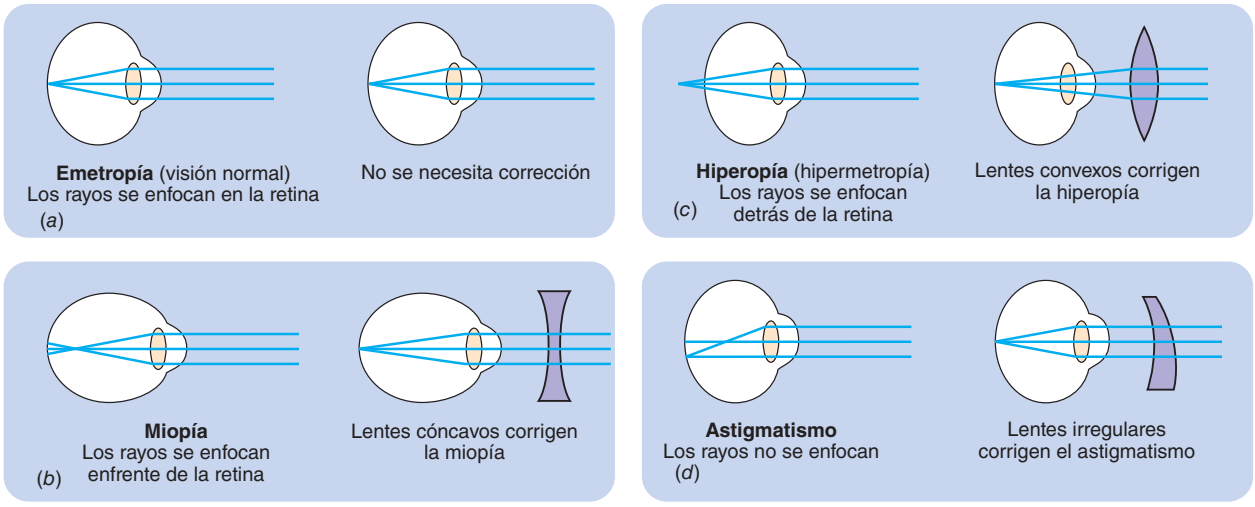


Figura 10-35 **Problemas de refracción y cómo se corrigen.** En un ojo normal *a*), los rayos paralelos de luz son llevados hacia un foco en la retina mediante refracción en la córnea y el cristalino. Si el ojo es demasiado largo, como en la miopía *b*), el foco está por delante de la retina, lo cual puede corregirse mediante un lente cóncavo. Si el ojo es demasiado corto, como en la hiperopía *c*), el foco está por detrás de la retina; esto se corrige mediante un lente convexo. En el astigmatismo *d*), la refracción de la luz no es uniforme debido a irregularidades de la forma de la circunferencia de la córnea o el cristalino.

algunas partes de estas estructuras pueden refractarse a un grado diferente que la luz que pasa a través de otras partes. Cuando la asimetría de la córnea, o del cristalino, o de ambos, es importante, se dice que la persona tiene **astigmatismo**. Si una persona con astigmatismo ve un círculo de líneas que se radian desde el centro, como los rayos de una rueda, la imagen de estas líneas no aparecerá clara en los 360 grados. Así, las partes del círculo que aparecen borrosas pueden usarse para mapear el astigmatismo. Esta afección se corrige mediante lentes cilíndricos que compensan la asimetría de la córnea o del cristalino del ojo.

PISTAS de investigación clínica

Ed tuvo dificultad para ver letra impresa pequeña, aun cuando dijo que no era miope y que todavía tenía buena visión a distancia. Preguntó si la intervención quirúrgica podría ayudar.

- ¿Qué afección fue la causa más probable del deterioro visual de Ed?
- ¿El LASIK podría ayudar a Ed?
- ¿Qué clase de anteojos necesita Ed?

APLICACIÓN CLÍNICA

Muchas personas con problemas de refracción optan porque se les practique un procedimiento quirúrgico conocido como **LASIK** (queratomileusis *in situ* asistida con láser, del inglés *laser-assisted in situ keratomileusis*). El cirujano primero corta un colgajo de la córnea, que se pliega hacia atrás. Después un láser guiado por computadora quema el tejido corneal para modificar la forma de la córnea y corregirla. El láser reduce la curva de la córnea para miopía, lo que disminuye la refracción para mover el foco de regreso hacia la retina; hace que la córnea tenga una curva más acentuada para la hiperopía, y más redonda para corregir el astigmatismo. El LASIK no puede corregir la presbiopía, de modo que una persona con esta afección necesitará anteojos para leer si cada ojo se corrige quirúrgicamente a 20/20. De manera alternativa, si la persona tiene miopía, en forma deliberada puede corregirse de manera insuficiente un ojo para lectura, mientras que el otro ojo (dominante) se corrige para visión a distancia. Esto se llama monovisión y algunas personas la toleran mejor que otras.

PUNTOS DE CONTROL

11. Usando un diagrama de línea, explique por qué se produce una imagen inversa sobre la retina. Asimismo, explique de qué modo la imagen en un ojo corresponde a la imagen en el otro ojo.
12. Usando un diagrama de línea, muestre de qué modo los rayos de luz paralelos se llevan hacia un foco sobre la retina. Explique cómo este foco se mantiene a medida que la distancia desde el objeto hasta el ojo aumenta o disminuye (es decir, explique la acomodación).
13. Explique por qué se produce una imagen borrosa en cada una de estas afecciones: presbiopía, miopía, hiperopía y astigmatismo.

10.7 RETINA

Hay dos tipos de neuronas fotorreceptoras: bastones y conos. Ambas contienen moléculas de pigmento que se disocian en respuesta a la luz y es esta reacción fotoquímica la que finalmente origina la producción de potenciales de acción en el nervio óptico.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

14. Describir la estructura de la retina y cómo la luz afecta la rodopsina.
15. Explicar cómo la luz afecta la actividad sináptica en la retina y describir las vías neurales de la visión.
16. Comparar la función de los bastones y los conos. Describir la importancia de la fóvea central.
17. Describa las vías neurales requeridas para la visión.

La **retina** consta de un epitelio pigmentario de una sola célula de grosor, neuronas fotorreceptoras llamadas **bastones** y **conos**, y capas de otras neuronas. Las capas neurales de la retina en realidad son una extensión del encéfalo hacia adelante. En este sentido, el nervio óptico puede considerarse un tracto, y de hecho las vainas de mielina de sus fibras se derivan de oligodendrocitos (como otros axones del CNS) más que de células de Schwann.

Dado que la retina es una extensión del encéfalo, las capas neurales miran hacia afuera, hacia la luz que llega; por ende, la luz debe pasar a través de varias capas antes de llegar a los fotorreceptores (figura 10-36). Los fotorreceptores a continuación hacen sinapsis con otras neuronas, de modo que la actividad sináptica fluye hacia afuera en la retina.

Las capas externas de neuronas que contribuyen con axones al nervio óptico se llaman **células ganglionares**. Estas neuronas reciben aferencias sinápticas provenientes de **células bipolares** que, a su vez, reciben aferencias desde los bastones y los conos. Además del flujo de información desde fotorreceptores hacia células bipolares, hacia células ganglionares, neuronas llamadas *células horizontales* hacen sinapsis con varios fotorreceptores (y posiblemente también con células bipolares), y neuronas llamadas *células amacrinas* hacen sinapsis con varias células ganglionares.

Cada bastón y cono consta de un segmento interno y uno externo (figura 10-37). El *segmento interno* contiene casi todos los orgánulos de la célula; el *segmento externo* contiene cientos de sacos membranosos aplanados, o **discos** (figura 10-38), donde están situadas las moléculas de fotopigmento requeridas para la visión. Las células fotorreceptoras continuamente añaden nuevos discos en la base del segmento externo conforme las regiones del extremo son eliminadas por las células del **epitelio pigmentario retiniano** (figura 10-36) por medio de un proceso de fagocitosis. Cada célula epitelial pigmentaria retiniana está en contacto con 50 a 100 segmentos externos fotorreceptores y diariamente elimina el 10% distal de estos segmentos externos mediante fagocitosis. Esto asciende a la fagocitosis de cientos de miles de discos en el transcurso de una vida por cada célula

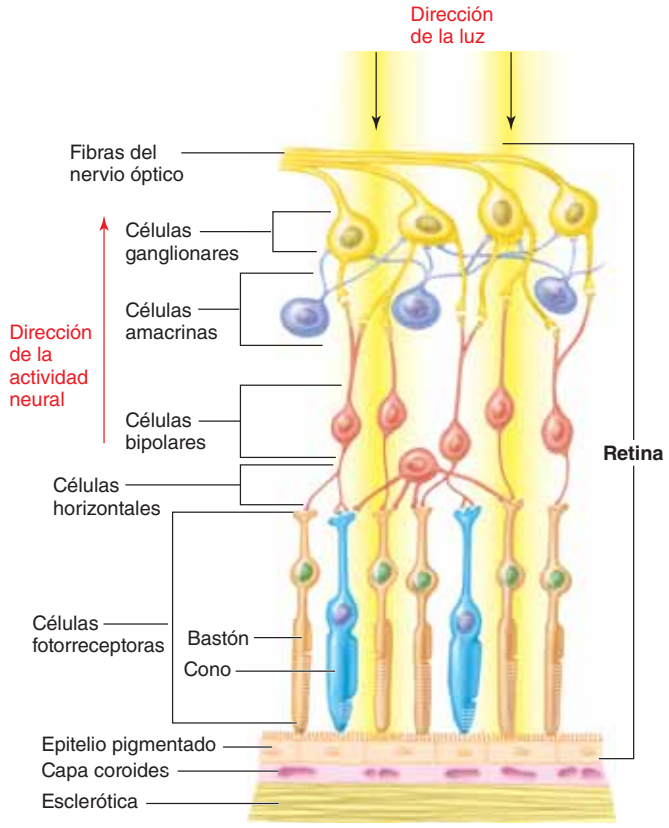
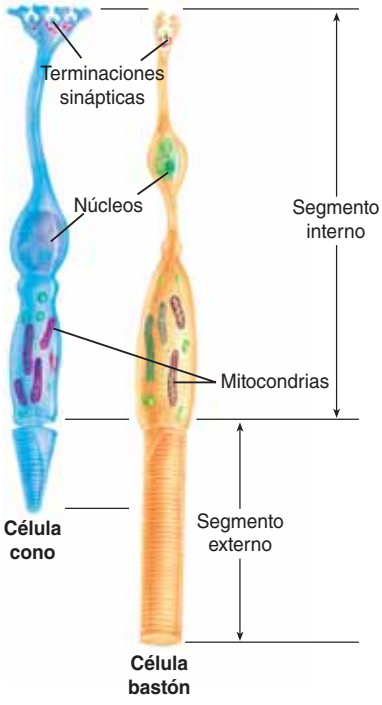


Figura 10-36 Capas de la retina. Dado que la retina está invertida, la luz debe pasar a través de varias capas de células nerviosas antes de llegar a los fotorreceptores (bastones y conos). AP|R

pigmentaria retiniana, lo cual hace de estas células las células que tienen más actividad fagocítica en el cuerpo. Los fotorreceptores continuamente producen nuevos discos en la base de sus segmentos externos y estos nuevos discos migran hacia los extremos para reemplazar el material perdido.

El epitelio pigmentario retiniano es una membrana simple, de una capa de células de grosor. Las microvellosidades se proyectan desde la superficie apical de las células epiteliales pigmentarias hacia los fotorreceptores, lo cual añade interacciones. La superficie basal del epitelio pigmentario retiniano entra en contacto con la *membrana de Bruch*, la membrana basal de tejido conjuntivo que separa el epitelio pigmentario de los vasos sanguíneos de la coroides. La investigación revela muchas funciones del epitelio pigmentario retiniano importantes para la visión, entre ellas:

1. Fagocitosis de los segmentos externos desprendidos de los fotorreceptores.
2. Absorción de la luz dispersa en la retina mediante pigmento melanina.
3. Suministro de nutrientes desde la sangre hasta los fotorreceptores.
4. Supresión de un ataque inmunitario de la retina (lo que ayuda a hacer de la retina un sitio privilegiado desde el punto de vista inmunitario; sección 15.3).
5. Conversión de pigmento visual desde los fotorreceptores hacia su forma activa, que se recicla de regreso hacia los



(*a*)



(*b*)

Figura 10-37 Bastones y conos. *a*) Diagrama que muestra la estructura de un bastón y de un cono. *b*) Micrografía electrónica de barrido de bastones y conos. Note que cada fotorreceptor contiene un segmento externo y uno interno.

fotorreceptores en un proceso llamado *ciclo visual del retinal* (que se comentará en breve).

6. Estabilización de la composición de iones que rodean los fotorreceptores, lo que los ayuda a mostrar respuesta apropiada a la luz (los movimientos de iones en los fotorreceptores se muestran en la figura 10-41).



Figura 10-38 Los discos dentro de los bastones contienen moléculas de rodopsina. Un modelo tridimensional generado por computadora de los discos membranosos dentro de los segmentos externos de los fotorreceptores. En los bastones, cada disco contiene miles de moléculas de rodopsina. Reproducida, con autorización, de Carlos Rozas, Planeta Vivo Society, www.planetavivo.org

Efecto de la luz sobre los bastones

Los fotorreceptores —bastones y conos (figura 10-37)— se activan cuando la luz produce un cambio químico en moléculas de pigmento contenidas dentro de los discos membranosos de los segmentos externos de las células receptoras (figura 10-38). Cada bastón contiene miles de moléculas de un pigmento de color púrpura conocido como **rodopsina** en estos discos. El pigmento parece de color púrpura (una combinación de rojo y azul) porque transmite la luz en las regiones del rojo y el azul del espectro, mientras que absorbe energía lumínica en la región del verde. La longitud de onda de la luz que se absorbe mejor —el *máximo de absorción*— es de 500 nm (luz azul-verde).

Los automóviles (y otros objetos) de color verde se observan con mayor facilidad por la noche —cuando se usan los bastones para la visión— que los objetos de color rojo. Esto se debe a que la rodopsina no absorbe bien la luz roja, y sólo la luz absorbida puede producir la reacción fotoquímica que da por resultado la visión. En respuesta a la luz absorbida, la rodopsina se disocia hacia sus dos componentes: el pigmento **retinaldehído** (también llamado **retineno** o **retinal**), que se deriva de la vitamina A, y una proteína llamada **opsina**. Esta reacción se conoce como la **reacción de blanqueamiento**.

El retinal (retineno) puede existir en dos configuraciones (formas) posibles: una conocida como la forma todo-*trans* y otra conocida como la forma 11-*cis* (figura 10-39). La forma todo-*trans* es más estable, pero sólo la forma 11-*cis* se encuentra fija a la opsina. En respuesta a energía lumínica absorbida, el 11-*cis*-retinal se convierte en el isómero todo-*trans*, lo que hace que se disocie de la opsina. Esta reacción de disociación

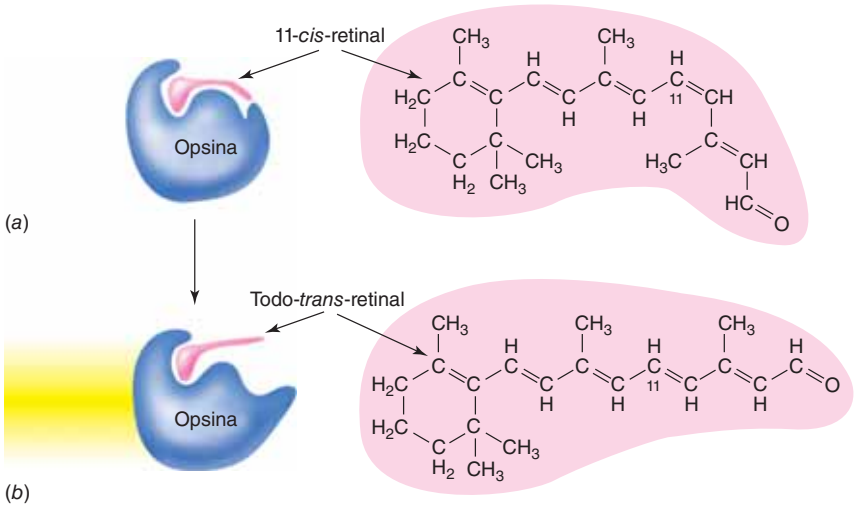


Figura 10-39 Fotodisociación de la rodopsina. *a*) El fotopigmento rodopsina consta de la proteína opsina combinada con 11-*cis*-retinal (retineno). *b*) En el momento de la exposición a la luz, el retinal se convierte en una forma diferente llamada todo-*trans*, y se disocia de la opsina. Esta reacción fotoquímica induce cambios de la permeabilidad iónica que finalmente dan por resultado estimulación de las células ganglionares en la retina.

en respuesta a la luz inicia cambios de la permeabilidad iónica de la membrana plasmática de los bastones, y finalmente da por resultado la producción de impulsos nerviosos en las células ganglionares. Como resultado de estos efectos, los bastones proporcionan visión en blanco y negro en condiciones de intensidad de luz baja.

El epitelio pigmentario de la retina se necesita para el **ciclo visual del retinal**. Los fotorreceptores carecen de la enzima *cis-trans* isomerasa, que se necesita para reisomerizar (reconvertir) el retinal desde la forma todo-*trans* de regreso hacia la forma 11-*cis*. Después de que la absorción de luz ha causado la formación de la forma todo-*trans* del retinal, el retinal todo-*trans* se disocia desde la opsina y se transporta desde los fotorreceptores hacia las células epiteliales pigmentadas estrechamente relacionadas. Ahí, se reisomeriza hacia la forma 11-*cis* y después se transporta de regreso hacia los fotorreceptores. Ahora, el 11-*cis*-retinal puede unirse de nuevo a la opsina y formar el fotopigmento activo, capaz de mostrar respuesta a la luz. Es este reciclado entre los fotorreceptores y el epitelio pigmentario retinal lo que se conoce como el ciclo visual del retinal.

Adaptación a la oscuridad

La reacción de blanqueamiento que ocurre en la luz da por resultado una cantidad disminuida de rodopsina en los bastones, y cantidades disminuidas de pigmentos visuales en los conos; por ende, cuando una persona adaptada a la luz entra por vez primera a un cuarto oscurecido, la sensibilidad a la luz es baja, y la visión es inadecuada. Entonces ocurre un aumento gradual de la sensibilidad del fotorreceptor, conocida como **adaptación a la oscuridad**, y alcanza sensibilidad máxima en alrededor de 20 minutos. La sensibilidad aumentada a luz de baja intensidad se debe en parte a cantidades aumentadas de pigmentos visuales producidos en la oscuridad. Los pigmentos aumentados en los conos producen una adaptación leve a la oscuridad durante los primeros 5 minutos. La rodopsina aumentada en los bastones produce un incremento mucho mayor de la sensibilidad a poca luz, y es en parte la causa de la adaptación que ocurre después de alrededor de 5 minutos en la oscuridad. Además de la concentración aumentada de rodopsina, suceden otros cambios más sutiles (y que se entienden menos bien) en los bastones, que finalmente dan por resultado un incremento de 100 000 veces de la sensibilidad a la luz en ojos adaptados a la oscuridad en comparación con ojos adaptados a la luz.

APLICACIÓN CLÍNICA

La comunidad científica ha descubierto recientemente la base genética de la ceguera en la enfermedad **retinitis pigmentosa dominante**. Las personas con esta enfermedad heredan un gen que codifica para la proteína opsina en el cual un cambio de base único en el gen (sustitución de citosina por adenina) hace que el aminoácido prolina sea sustituido por histidina en un punto específico de la cadena polipeptídica; esa opsina anormal lleva a degeneración de los fotorreceptores. Los bastones se degeneran antes que los conos; esto lleva a una pérdida de la visión que progresa desde la periferia del campo visual (que contiene en su mayor parte bastones) hacia el centro (que contiene la mayor parte de los conos). Así, las personas con retinitis pigmentosa tratan de ver directamente los objetos, lo cual coloca la imagen en el centro de su campo visual. Esta dirección de la pérdida visual está revertida (desde el centro hacia la periferia del campo visual) en personas con degeneración macular, quienes deben tratar de ver desde los "rabillos de sus ojos" (esto se comenta en otro recuadro de Aplicación clínica).

Actividad eléctrica de células retinianas

Las únicas neuronas en la retina que producen potenciales de acción de todo o nada son las células ganglionares y las amacrinas. En lugar de esto, los fotorreceptores, las células bipolares y las células horizontales sólo producen despolarizaciones o hiperpolarizaciones graduadas, análogas a EPSP y potenciales postsinápticos inhibidores (IPSP, del inglés *inhibitory postsynaptic potentials*).

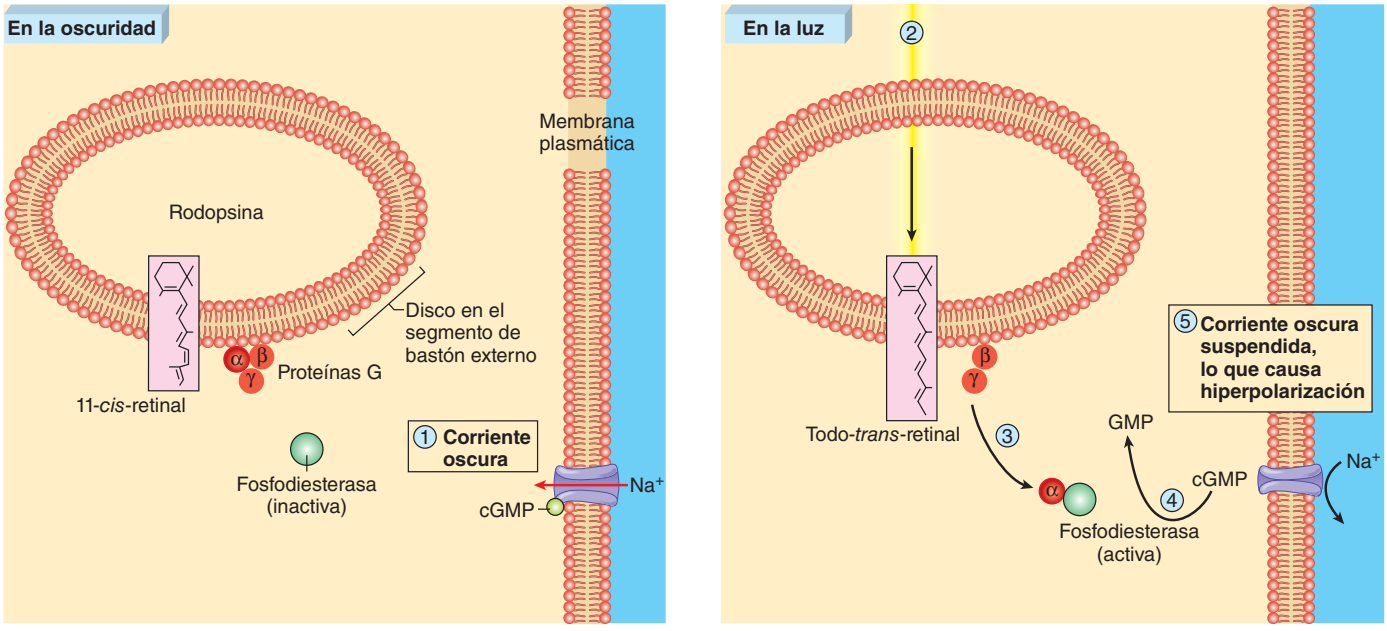


Figura 10-40 **La luz detiene la corriente oscura en los fotorreceptores.** 1) En la oscuridad, el Na^+ entra a los fotorreceptores, lo que produce una corriente oscura que causa una despolarización parcial. 2) En la luz, el 11-*cis*-retinal se convierte en todo-*trans*-retinal. 3) Esto hace que las proteínas G asociadas con la opsina se disocien. 4) La subunidad α se une a, y activa, la fosfodiesterasa, que convierte el GMP cíclico (cGMP) en GMP. 5) Como resultado, los canales de Na^+ se cierran, lo que suspende la corriente oscura e hiperpolariza los fotorreceptores. AP|R

La transducción de energía lumínica hacia impulsos nerviosos sigue una secuencia de causa y efecto que es el inverso de la manera habitual en la cual se detectan estímulos sensoriales. Esto se debe a que en la oscuridad los fotorreceptores liberan un neurotransmisor inhibidor que hiperpolariza las neuronas bipolares. Así inhibidas, las neuronas bipolares no liberan neurotransmisor excitador hacia las células ganglionares. La luz *inhibe* la liberación de neurotransmisor inhibidor por los fotorreceptores, y por este medio *estimula* las células bipolares y, así, las células ganglionares que transmiten potenciales de acción hacia el cerebro.

Un bastón o cono contiene muchos canales de Na^+ en la membrana plasmática de su segmento externo (figura 10-40), y en la oscuridad, muchos de estos canales están abiertos. Como consecuencia, el Na^+ se difunde de manera continua hacia el segmento externo y a través del tallo estrecho del segmento interno. Este flujo pequeño de Na^+ que ocurre en ausencia de estimulación lumínica se llama **corriente oscura** y hace que la membrana de un fotorreceptor esté un poco despolarizada en la oscuridad. Los canales de Na^+ en el segmento externo se cierran con rapidez en respuesta a la luz, lo que reduce la corriente oscura y hace que el fotorreceptor se hiperpolarice.

Se requiere GMP cíclico (cGMP) para mantener abiertos los canales de Na^+, y los canales se cerrarán si el cGMP se convierte en GMP. La luz causa esta conversión y el cierre consiguiente de los canales de Na^+. Cuando un fotopigmento absorbe luz, el 11-*cis*-retineno se convierte en todo-*trans*-retineno (figura 10-40) y se disocia de la opsina, lo que hace que la proteína opsina cambie de forma. Cada opsina se relaciona con más de 100 *proteínas G* reguladoras (figura 6-31) conocidas como **transducinas**, y el cambio de la opsina inducido por la luz hace que las subunidades α de las proteínas G se disocien. Las subunidades de transducina α (proteína G) se unen a, y activan, un número igual de las previamente inactivas enzimas *cGMP fosfodiesterasa*, que catalizan la conversión de cGMP hacia GMP. Esto causa una disminución muy rápida de la concentración de cGMP dentro de los espacios estrechos de los segmentos externos del fotorreceptor, lo cual cierra los canales de Na^+ sensibles a cGMP en la membrana plasmática, e inhibe la corriente oscura (figura 10-40). La absorción de un fotón de luz único puede bloquear la entrada de más de 1 millón de Na^+, lo que hace que el fotorreceptor se hiperpolarice y libere menos neurotransmisor inhibidor. Liberadas de la inhibición, las células bipolares activan células ganglionares, y estas últimas transmiten potenciales de acción hacia el encéfalo de modo que puede percibirse luz (figura 10-41).

Conos y visión en color

Los conos son menos sensibles a la luz que los bastones, pero los conos proporcionan visión en color y mayor agudeza visual, como se describe en la sección siguiente. Por ende, durante el día, la luz de intensidad alta blanquea los bastones, y los conos proporcionan visión en color con agudeza alta.

Cada tipo de cono contiene retineno, como en la rodopsina, pero el retineno en los conos está asociado con proteínas llamadas **fotopsinas**. Son las tres proteínas fotopsina diferentes (codificadas por tres genes diferentes) las que dan a cada tipo de cono sus características de absorción de luz singulares. Cada tipo de cono expresa sólo uno de estos genes para producir sólo

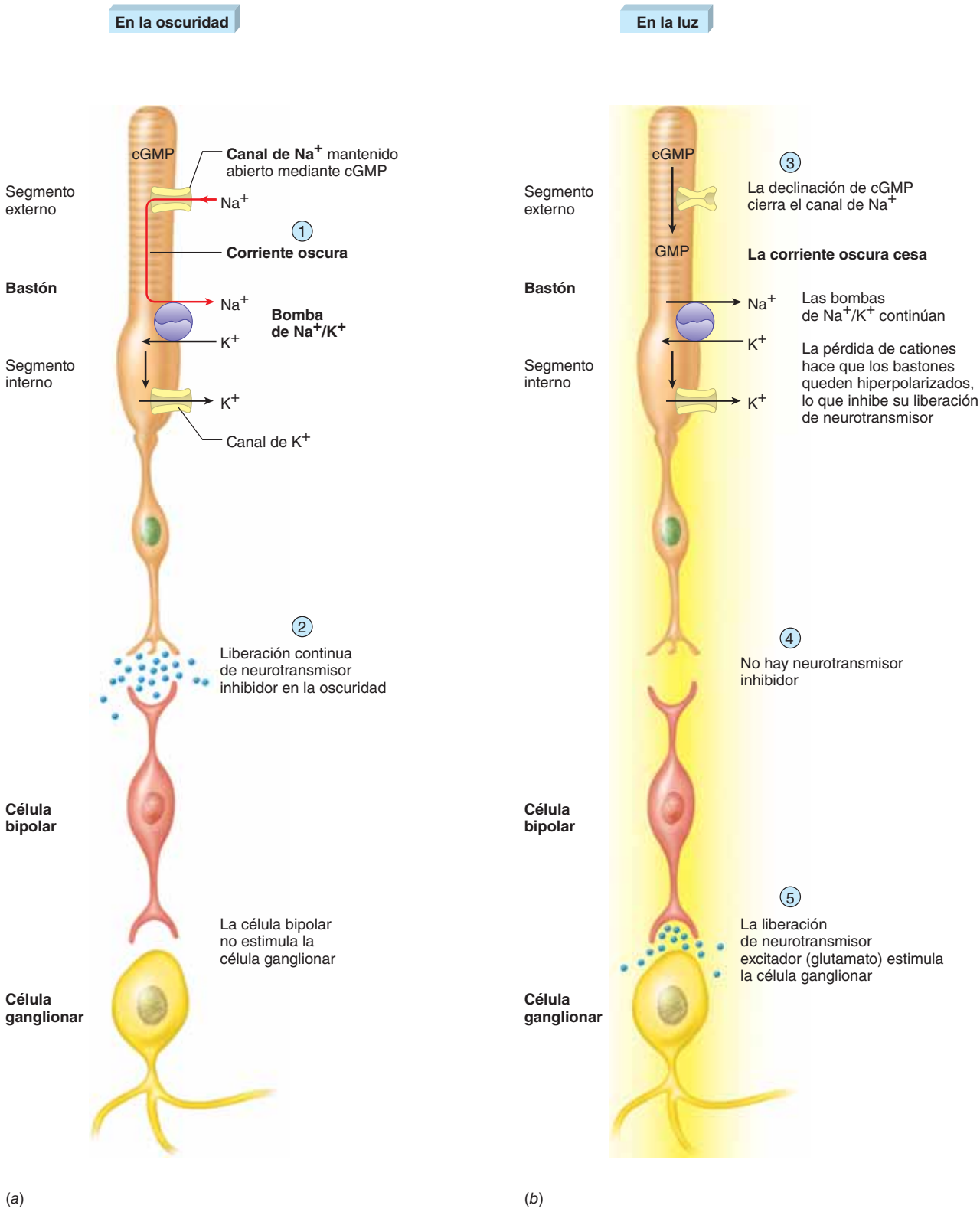


Figura 10-41 **Efectos de la luz sobre la retina.** *a*) En la oscuridad, la corriente oscura continua 1) despolariza los fotorreceptores y hace que 2) liberen neurotransmisor inhibidor en sus sinapsis con células bipolares. *b*) En la luz, 3) el cGMP declina (debido a su conversión en GMP), lo que suspende la corriente oscura e hiperpolariza los fotorreceptores. Como resultado, 4) se suspende la liberación de neurotransmisor inhibidor; puesto que no están inhibidas por la luz, 5) las células bipolares liberan un neurotransmisor excitador en sus sinapsis con células ganglionares de modo que los axones de las células ganglionares son estimulados para producir potenciales de acción.

una de estas tres fotopsinas. Los seres humanos y los primates del Viejo Mundo (entre ellos chimpancés, gorilas y gibones) tienen **visión a color tricromática**. El ser humano es *tricrómata*, con tres tipos diferentes de conos, los que pueden designarse *azul*, *verde* y *rojo*, de acuerdo con la región del espectro visible en la cual el pigmento de cada cono absorbe luz mejor (figura 10-42). Este es el *máximo de absorción* de cada cono.

El máximo de absorción para los conos azules a 420 nanómetros (nm) está en las longitudes de onda cortas (*short*), de modo que estos también se conocen como **conos S**. El máximo de absorción para los conos verdes (en 530 nm) se encuentra en las longitudes de onda de en medio y, así, éstos se llaman **conos M**. Los conos rojos (con un máximo de absorción de 562 nm) absorben mejor en las longitudes de onda más largas y, así, son **conos L**. Esta adición tricromática es explotada en pantallas de televisión y de computadora, que sólo tienen píxeles rojos, verdes y azules y, aun así, proporcionan los múltiples colores que el humano puede percibir.

El gen que codifica para el pigmento de cono S se encuentra en el cromosoma autosómico número 7, mientras que los genes que codifican para los conos M y L están situados en el cromosoma X. Casi todos los mamíferos que no son humanos ni primates del Viejo Mundo sólo tienen dos tipos de conos, M (verde) y S (azul). Debido a esto, son *dicrómatas*. Los científicos creen que la visión tricromática del ser humano evolucionó en una especie ancestral con visión dicromática después de que el gen que codifica para el pigmento de cono M se duplicó en el cromosoma X. El duplicado podría haber dado lugar entonces al tercer tipo de conos, los conos L capaces de absorber luz mejor en las longitudes de onda más largas (rojo).

APLICACIÓN CLÍNICA

La **ceguera al color** se origina por una falta congénita de uno o más tipos de conos, por lo general la falta de los conos L (rojos) o M (verdes). Dado que esas personas sólo tienen dos tipos de conos funcionantes, son dicrómatas. La falta de conos M funcionantes, afección llamada *deuteranopía*, es la forma más común de ceguera al color. La falta de conos L (*protanopía*) es menos frecuente, y la falta de conos S (*tritanopía*) es la menos común. Las personas que sólo tienen un cono en la región de longitud de onda media a larga (M o L) tienen dificultad para distinguir los colores rojos de los verdes. Dado que los pigmentos de cono M y L (fotopsinas) están codificados en el cromosoma X y puesto que los varones sólo tienen un cromosoma X (y por ende no pueden portar el rasgo en un estado recesivo), esa ceguera al color rojo-verde es mucho más común en varones (con una incidencia de 8%) que en mujeres (0.5%).

Un interesante reporte reciente demostró terapia génica para ceguera al color en monos ardilla macho, que son por completo dicrómatas. Se dio visión en color tricromática funcionante a estos primates mediante inyección del gen de ser humano que codifica para L-opsina (de conos rojos), con un virus vector (portador), hacia la capa fotorreceptora de la retina del mono.

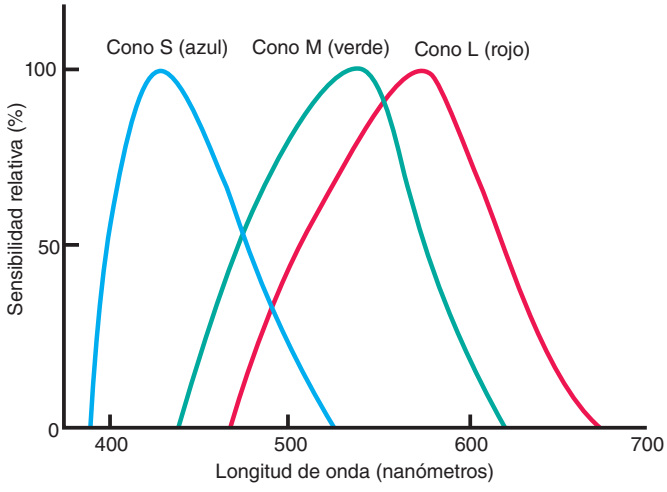


Figura 10-42 **Los tres tipos de conos.** Cada tipo contiene retineno, pero la proteína con la cual el retineno está combinado es diferente en cada caso. Así, cada pigmento diferente absorbe luz al máximo a una longitud de onda diferente. La visión en color se produce por la actividad de estos conos azules, conos verdes y conos rojos.

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

Suponga que una persona se ha adaptado a la oscuridad pero desea ser capaz de ver (por ejemplo, una carta astronómica) sin perder la adaptación a la oscuridad. Dado que los bastones no absorben luz roja, pero los conos rojos (conos L) sí lo hacen, un destello rojo permitirá la visión debido a excitación de los conos rojos, pero no causará blanqueamiento de los bastones adaptados a la oscuridad. Cuando se apague la luz roja los bastones todavía estarán adaptados a la oscuridad y la persona aún podrá ver.

La respuesta de un cono individual a la luz depende tanto de la longitud de onda (color) de la luz como de su intensidad. Por ejemplo, un cono verde (M) es estimulado con eficacia por una luz verde más débil (figura 10-42), pero puede ser igualmente estimulado por una luz roja más intensa. El color que se percibe en realidad depende de cálculos neurales de los efectos de una luz sobre diferentes tipos de conos. Ciertas células ganglionares tienen aferencias que provienen de sus campos receptivos dispuestos hacia una región excitadora central (o de "encendido") rodeada por una región de "apagado" antagonista (figura 10-47). Esto permite que los efectos de diferentes conos se opongan entre sí. Hay dos clases de ese tipo de oposición: 1) L – M contrasta la actividad de conos L y M, y 2) S – (L + M) compara la actividad de conos S con la actividad combinada de conos L y M. Esto proporciona información acerca del color y la intensidad de la luz. Las células ganglionares se proyectan hacia los núcleos geniculados laterales del tálamo, que están dispuestos en capas que preservan esta información y la transmiten a la corteza visual primaria. Las vías neurales de visión se describen con mayor detalle más adelante.

Agudeza y sensibilidad visuales

Mientras se lee o de manera similar se ven objetos en luz diurna, cada ojo está orientado de modo que la imagen cae dentro de un área pequeña de la retina llamada **fóvea central**. La fóvea es un hoyuelo del tamaño de la cabeza de un alfiler (fóvea, "hoyuelo") dentro del área amarilla de la retina llamada **mancha amarilla** o **mácula lútea** (figura 10-30). El hoyuelo se forma como resultado del desplazamiento de capas neurales alrededor de la periferia; por ende, la luz cae de manera directa sobre fotorreceptores en el centro (figura 10-43). En contraste, la luz que cae en otras áreas debe pasar a través de varias capas de neuronas.

Hay alrededor de 120 millones de bastones y 6 millones de conos en cada retina, pero sólo aproximadamente 1.2 millones de axones entran al nervio óptico de cada ojo. Esto da una proporción de convergencia general de fotorreceptores sobre células ganglionares de alrededor de 105 a 1; sin embargo, esto es desorientador porque el grado de convergencia es mucho menor para conos que para bastones. En la fóvea, la proporción es de 1 a 1.

Los fotorreceptores están distribuidos de tal manera que la fóvea sólo contiene conos, mientras que las regiones más periféricas de la retina contienen una mezcla de bastones y conos. Alrededor de 4 000 conos en la fóvea proporcionan aferencias a alrededor de 4 000 células ganglionares; por ende, cada célula ganglionar en esta región tiene una línea privada al campo visual. Así, cada célula ganglionar en la fóvea recibe aferencias desde un área de la retina que corresponde al diámetro de un cono (unos 2 µm). Debido a esto, la única parte del campo visual que se observa con mucha claridad es la parte pequeña (alrededor de 1%) que cae sobre la fóvea central. No hay conciencia de esto porque movimientos oculares muy rápidos (llamados *movimientos oculares sacádicos*) continuamente desvían partes diferentes del campo visual sobre la fóvea.

En posición periférica a la fóvea muchos bastones hacen sinapsis con una célula bipolar única y muchas células bipolares hacen sinapsis con una célula ganglionar única. De este modo, una célula ganglionar única fuera de la fóvea puede recibir aferencias provenientes de grandes números de bastones, lo cual corresponde a un área de alrededor de 1 mm^2 sobre la retina (figura 10-44).

Puesto que cada cono en la fóvea tiene una línea privada hacia una célula ganglionar y cada célula ganglionar recibe aferencias provenientes de sólo una pequeña región de la retina, la agudeza visual es mayor y la sensibilidad a luz baja es menor cuando la luz cae sobre la fóvea. En luz tenue sólo se activan los bastones, y la visión es mejor fuera de los rabillos del ojo de modo que la imagen cae lejos de la fóvea. En estas condiciones, la convergencia de grandes números de bastones sobre una célula bipolar única, y la convergencia de grandes números de células bipolares sobre una célula ganglionar única aumenta la sensibilidad a la luz mortecina a expensas de agudeza visual; por consiguiente, la visión nocturna es menos clara que la diurna.

La diferencia de la sensibilidad visual entre conos en la fóvea central y bastones en la periferia de la retina puede demostrarse con facilidad al usar una técnica llamada *visión evitada*. Si se sale al exterior en una noche clara y se fija la mirada persistentemente en una estrella muy tenue, desaparecerá. Esto se debe a que la luz cae sobre la fóvea y no es suficientemente brillante como para activar los conos. Si después se ve un poco hacia el lado, la estrella reaparecerá porque la luz cae lejos de la fóvea, sobre los bastones.

Vías neurales desde la retina

Como resultado de la refracción de luz por la córnea y el cristalino, la mitad derecha del campo visual se proyecta hacia el lado izquierdo de la retina de ambos ojos (la mitad temporal de la retina izquierda hacia la mitad nasal de la retina derecha). La mitad izquierda del campo visual se proyecta hacia la mitad derecha de la retina de ambos ojos; por tanto, la mitad temporal de la retina izquierda y la mitad nasal de la retina derecha, ven

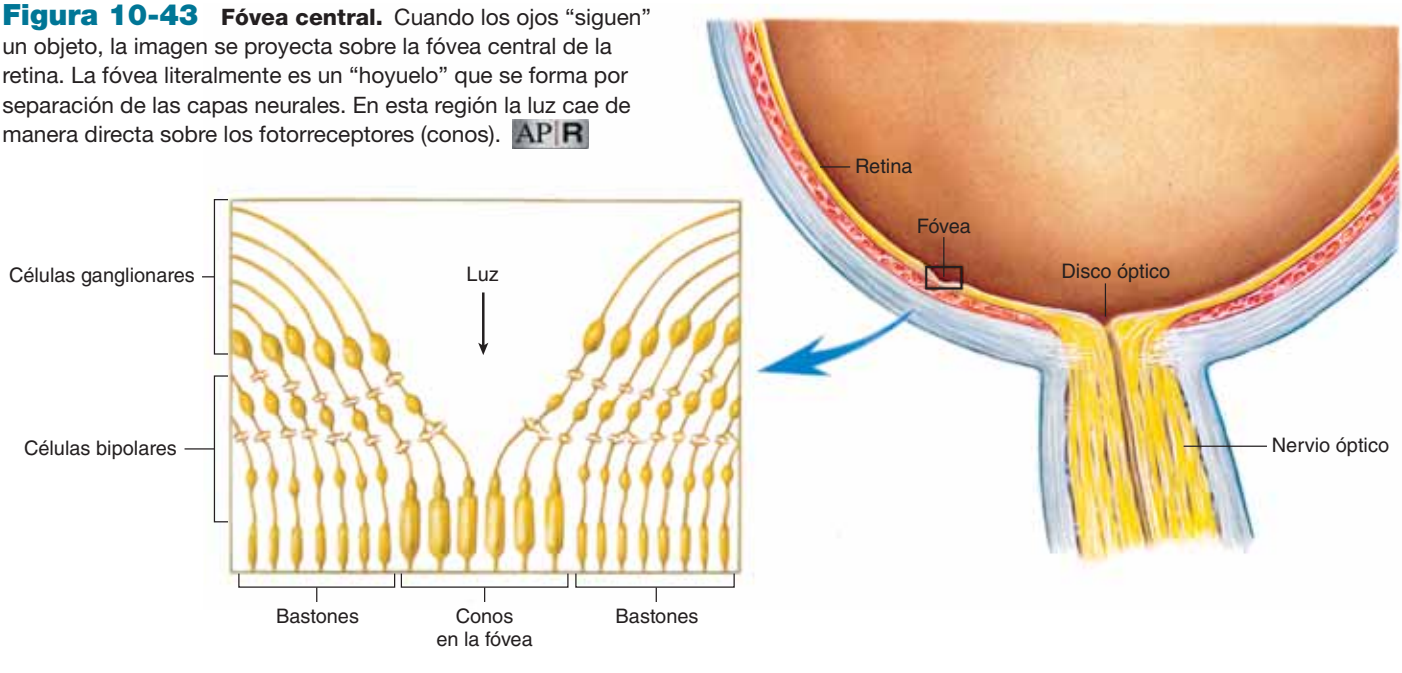


Figura 10-43 **Fóvea central.** Cuando los ojos "siguen" un objeto, la imagen se proyecta sobre la fóvea central de la retina. La fóvea literalmente es un "hoyuelo" que se forma por separación de las capas neurales. En esta región la luz cae de manera directa sobre los fotorreceptores (conos). APR

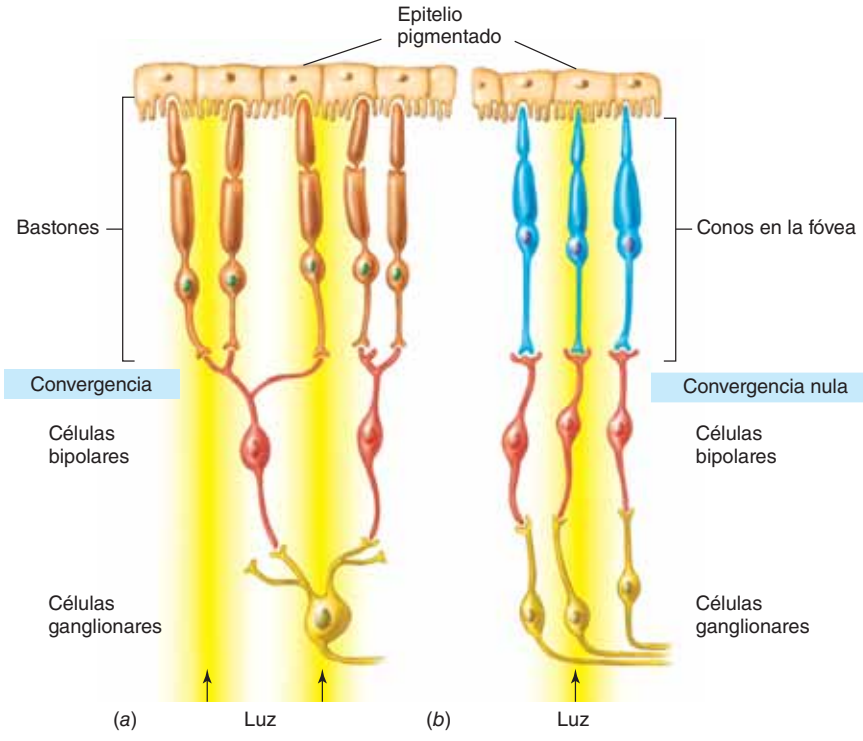


Figura 10-44 **Convergencia en la retina y sensibilidad a la luz.** Dado que las células bipolares reciben aferencias provenientes de la convergencia de muchos bastones *a*) y puesto que varias de esas células bipolares convergen sobre una célula ganglionar única, los bastones maximizan la sensibilidad a luz tenue a expensas de la agudeza visual. En contraste, la proporción 1:1:1 entre conos, células bipolares y células ganglionares en la fóvea *b*) proporciona agudeza visual alta, pero la sensibilidad a la luz se reduce.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **degeneración macular** —que comprende degeneración de la mancha amarilla y su fóvea central— afecta a 1 de cada 3 personas hacia los 75 años de edad y representan la principal causa de ceguera en EUA. Las personas con degeneración macular pierden la claridad de la visión proporcionada por la fóvea y 30% de la visión en la región central del campo visual. Se cree que el daño casi siempre se relaciona con pérdida del epitelio pigmentario retiniano en esta región; esto puede originarse por cambios en las células epiteliales pigmentadas retinianas relacionados con la edad que las hacen más susceptibles a estrés oxidativo (que se comenta en los capítulos 5 y 19), lo que promueve su apoptosis (suicidio celular; sección 3.5). En sus etapas tempranas, la degeneración macular es detectable por la aparición de depósitos adiposos de color crema llamados *drusas* en la mancha amarilla. Las drusas son depósitos adiposos en la *membrana de Bruch*, la membrana basal subyacente al epitelio pigmentario. Mientras que se encuentran drusas en la mayoría de las personas de más de 50 años de edad, cuando son excesivas pueden causar daño del epitelio pigmentario. Las personas con esta forma "seca", temprana, de la enfermedad tienen pérdida moderada de la visión, con agudeza en el mejor ojo entre 20/50 y 20/100. Por lo general pueden leer pero tienen dificultad para ver suficientemente bien para conducir un automóvil por la noche.

Si la enfermedad progresa a la forma "húmeda" más grave, hay crecimiento de nuevos vasos sanguíneos anormales (un proceso que se denomina *neovascularización*) en la coroides, la capa justo por debajo del epitelio pigmentario y la membrana de Bruch. Estos vasos anormales presentan mucho escape y causan edema. La hinchazón que se produce puede incrementar el grosor de la mácula y de la fóvea hasta tres veces lo normal y alterar gravemente la visión. Esta neovascularización es estimulada por un regulador paracrino (sección 6.5), el factor de crecimiento del endotelio vascular (*VEGF*, del inglés *vascular endotelial growth factor*) y es la causa de la mayor parte de los casos de ceguera en personas con degeneración macular.

Además de la edad, otros factores de riesgo son tabaquismo, exposición a la luz y predisposición genética a esta enfermedad. A últimas fechas se han identificado genes que predisponen a degeneración macular, pero la enfermedad se produce por interacciones complejas de influencias tanto genéticas como ambientales. La progresión de esta enfermedad puede lentificarse por cese del tabaquismo, uso de gafas para el Sol, y al tomar polivitamínicos con antioxidantes, zinc y quizá luteína (que se encuentra en verduras frondosas de color verde). El tratamiento de la forma húmeda en la actualidad comprende inyecciones en el ojo de anticuerpos que se unen al VEGF y evitan que estimule la neovascularización.

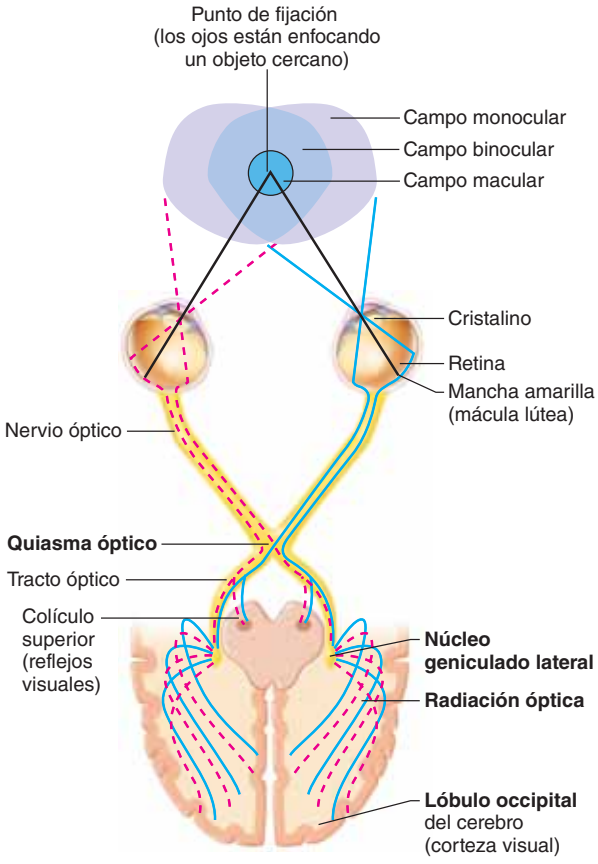


Figura 10-45 **Vía neural para la visión.** La vía neural que lleva desde la retina hasta el cuerpo geniculado lateral y después hacia la corteza visual, se necesita para la percepción visual. Como resultado del entrecruzamiento de fibras ópticas, la corteza visual de cada hemisferio cerebral recibe aferencias desde el campo visual opuesto (contralateral). AP|R

la misma imagen. Los axones de células ganglionares en la mitad izquierda (temporal) de la retina izquierda pasan hacia el **núcleo geniculado lateral** del tálamo. Los axones de células ganglionares en la mitad nasal de la retina derecha se entrecruzan (decusan) en el *quiasma óptico* en forma de X (figura 10-32), también para hacer sinapsis en el cuerpo geniculado lateral izquierdo. De este modo, el cuerpo geniculado lateral izquierdo recibe aferencias provenientes de ambos ojos, que se relacionan con la mitad derecha del campo visual (figura 10-45).

De modo similar, el cuerpo geniculado lateral derecho recibe aferencias provenientes de ambos ojos relacionadas con la mitad izquierda del campo visual. A su vez, las neuronas en ambos cuerpos geniculados laterales del tálamo se proyectan hacia la **corteza estriada** del lóbulo occipital en la corteza cerebral (figura 10-46). Esta área también se llama el área 17, en referencia a un sistema de numeración creado por K. Brodmann en 1906. Las neuronas en el área 17 hacen sinapsis con neuronas en las áreas 18 y 19 del lóbulo occipital (figura 10-46).

Alrededor de 70 a 80% de los axones de la retina pasan a los cuerpos geniculados laterales, y hacia la corteza estriada. Este **sistema geniculoestriado** participa en la percepción del campo visual. Dicho de otra manera, el sistema geniculoestriado se necesita para responder la pregunta: ¿qué es? Empero, alrededor de 20 a 30% de las fibras provenientes de la retina sigue una vía diferente hacia el *colículo superior* del mesencéfalo (también llamado *tectum óptico*). Los axones provenientes del colículo superior activan vías motoras que llevan a movimientos oculares y del cuerpo. En otras palabras, el **sistema tectal** se necesita para responder la pregunta: ¿dónde está?

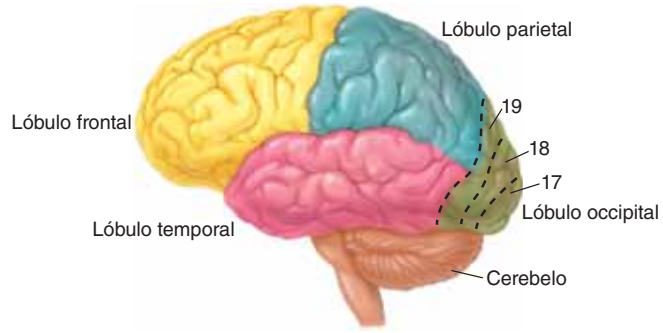


Figura 10-46 **Corteza estriada (área 17) y áreas de asociación visuales (18 y 19).** La comunicación neural entre la corteza estriada, las áreas de asociación visual y otras regiones del encéfalo, se requiere para la percepción visual normal.

Control neural de los movimientos oculares

Los movimientos de los ojos se producen por contracciones de los *músculos extrínsecos del ojo*, inervados por neuronas que se originan en el encéfalo; por ejemplo, los movimientos oculares sacádicos verticales (que se comentan a continuación) son iniciados por neuronas en el mesencéfalo, mientras que los movimientos horizontales se producen por actividad de neuronas en la protuberancia anular y el bulbo raquídeo.

Hay tres tipos de movimientos oculares coordinados por el encéfalo. Los **movimientos oculares sacádicos** son movimientos de muy alta velocidad (400 a 800° por segundo) de ambos ojos que dirigen una imagen sobre la fóvea central. Por ejemplo, los movimientos oculares sacádicos mantienen sobre la fóvea o cerca de la misma las imágenes de las palabras que usted está leyendo ahora, de modo que las palabras a la mitad y al final de esta oración pueden verse con tanta claridad como las que están al principio. Los **movimientos de persecución suaves** son más lentos (hasta 30° por segundo), y coinciden con la rapidez de los objetos en movimiento para mantener sus imágenes en la fóvea o cerca de la misma. Los **movimientos de vergencia** (30 a 150° por segundo) hacen que los ojos converjan de modo que una imagen de un objeto se lleve a la fóvea de ambos ojos, lo que permite que el objeto se vea con mayor claridad de manera tridimensional.

Incluso cuando se fija la mirada sobre un objeto estacionario, los ojos en realidad se están moviendo. Esos **movimientos de fijación** son muy pequeños e imperceptibles; con todo, se requieren para la visión; la vista se pierde cuando los movimientos de fijación se evitan en condiciones de laboratorio, como se esperaría por la *adaptación sensorial* (debido a la reacción de blanqueamiento, o de fotodisociación) en los fotoreceptores estimulados. La adaptación sensorial de la visión también puede demostrarse mediante ciertas ilusiones ópticas en las cuales la imagen en la periferia del campo visual se desvanece cuando se mira fijamente un punto en el centro.

El sistema tectal también está involucrado en el control de los movimientos oculares intrínsecos: el iris y los músculos del cuerpo ciliar. Dirigir una luz hacia un ojo estimula el **reflejo pupilar**, en el cual ambas pupilas se constriñen; esto se origina por activación de neuronas parasimpáticas en el colículo superior. Los axones posganglionares provenientes de los ganglios ciliares por detrás de los ojos, a su vez, estimulan fibras constrictoras en el iris (figura 10-28). La contracción del cuerpo ciliar durante la *acomodación* también comprende estimulación parasimpática por el colículo superior.

De manera sorprendente, la capacidad para constreñir las pupilas al máximo (95% en luz intensa) depende de la luz que llega a la capa de células ganglionares, así como los bastones y los conos. La comunidad científica ha descubierto células ganglionares que muestran respuesta a la iluminación general (*luminancia*) más que a patrones y otros detalles de objetos observados. Estas células ganglionares constituyen una pequeña población (menos de 2% del total) que contiene un pigmento fotosensible recién descubierto llamado **melanopsina**. Las células ganglionares que contienen melanopsina se despolarizan y producen potenciales de acción en respuesta a la luz.

Las células ganglionares que contienen melanopsina parecen ser las únicas encargadas de las funciones no formadoras de imagen de la retina. Éstas incluyen: 1) el reflejo pupilar (por medio de proyección de célula ganglionar al *tectum* o techo óptico; figura 10-28); 2) el ajuste y la sincronización de ritmos circadianos al ciclo de luz/oscuridad (por medio de proyecciones de célula ganglionar al núcleo supraquiasmático [sección 8.3]), y 3) la supresión de la secreción de melatonina por la glándula pineal por la luz (figura 11-33; esta hormona participa en la regulación de ritmos circadianos). La melanopsina en estas células ganglionares les permite mostrar respuesta directa a la luz, que complementa la información que reciben a partir de bastones y conos. Experimentos con ratones que carecen de melanopsina demuestran que la aferencia de bastones y conos a las células ganglionares contienen melanopsina que puede producir algo de constricción pupilar y ajuste y sincronización de luz/oscuridad circadiano, pero las constricciones pupilares de más de 50% parecen requerir melanopsina.

PUNTOS DE CONTROL

14a. Describa las capas de la retina y trace la vía de la luz y de la actividad nerviosa a través de estas capas.

14b. Describa la reacción fotoquímica en los bastones y explique cómo ocurre la adaptación a la oscuridad.

15. Describa el estado eléctrico de los fotorreceptores en la oscuridad. Explique cómo afecta la luz la actividad eléctrica de las células retinianas.

16a. Explique qué significa la teoría tricromática de la visión en color.

16b. Compare la estructura de la fóvea central con regiones más periféricas de la retina. ¿De qué modo esta arquitectura se relaciona con la agudeza y la sensibilidad visuales?

17. Trace las vías neurales y explique las funciones del sistema geniculoestriado y el sistema tectal.

10.8 PROCESAMIENTO NEURAL DE LA INFORMACIÓN VISUAL

La actividad eléctrica en las células ganglionares de la retina y las neuronas del núcleo geniculado lateral y de la corteza cerebral se evoca en respuesta a la luz de la retina. La manera en la cual cada tipo de neurona muestra respuesta a la luz en un punto particular en la retina proporciona información acerca de cómo el cerebro interpreta la información visual.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

18. Describir algo del procesamiento superior de la información visual.

La luz que se proyecta hacia la retina afecta de manera directa la actividad de fotorreceptores, y de modo indirecto la actividad neural en células bipolares y ganglionares. La parte del campo visual que afecta la actividad de una célula ganglionar particular puede considerarse su **campo receptivo**. Como se mencionó, cada cono en la fóvea tiene una línea privada hacia una célula ganglionar y, así, los campos receptivos de estas células ganglionares son iguales a la anchura de un cono (alrededor de 2 µm). En contraste, las células ganglionares en partes más periféricas de la retina reciben aferencias provenientes de cientos de fotorreceptores y, por ende, están influidas por un área de mayor tamaño de la retina (de alrededor de 1 mm de diámetro).

Campos receptivos de células ganglionares

Estudios de la actividad eléctrica de células ganglionares han dado algunos resultados interesantes. En la oscuridad, cada célula ganglionar descarga de manera espontánea a un índice lento; cuando se encienden las luces de la habitación, el índice de activación de muchas células ganglionares (mas no de todas) aumenta un poco. Aun así, en algunas células ganglionares un pequeño punto de luz dirigido al centro de sus campos receptivos desencadena un gran incremento del índice de activación. De manera sorprendente, entonces, ¡un pequeño punto de luz puede ser un estímulo más eficaz que un área de luz de mayor tamaño!

Cuando el punto de luz se mueve sólo una distancia corta desde el centro del campo receptivo, la célula ganglionar responde de la manera opuesta. La célula ganglionar que fue estimulada con luz en el centro de su campo receptivo queda inhabilitada por luz en la periferia de su campo. Las respuestas producidas por la luz en el centro y por la luz en los "alrededores" del campo visual son *antagonistas*. Se dice que las células ganglionares estimuladas por la luz en el centro de su campo visual tienen **campos centrales activados**; las inhibidas por la luz en el centro y estimuladas por luz en los alrededores tienen **campos centrales desactivados** (figura 10-47).

Ahora está clara la razón por la cual la iluminación amplia de la retina tiene un efecto más débil que la iluminación en un



Figura 10-47 Campos receptivos de células ganglionares. Cada célula ganglionar recibe aferencias provenientes de fotorreceptores en la retina que forman parte del "campo receptivo" de la célula ganglionar. Debido al antagonismo entre el centro del campo y sus alrededores, una imagen que cae a través de todo el campo tiene menos efecto que una que sólo excita el centro o los alrededores. Debido a esto, los bordes de una imagen están aumentados, lo que mejora la claridad de la visión.

pequeño punto específico; la iluminación difusa da a la célula ganglionar órdenes contradictorias: activación y desactivación. Debido al antagonismo entre el centro y los alrededores de los campos receptivos de las células ganglionares, la actividad de cada célula ganglionar es un resultado de la *diferencia de la intensidad de luz* entre el centro y los alrededores de su campo visual. Esta es una forma de inhibición lateral que ayuda a acentuar los contornos de imágenes y mejorar la agudeza visual.

Núcleos geniculados laterales

Cada núcleo geniculado lateral del tálamo recibe aferencias provenientes de células ganglionares en ambos ojos. El núcleo geniculado lateral derecho recibe aferencias desde la mitad derecha de cada retina (que corresponde a la mitad izquierda del campo visual); el núcleo geniculado lateral izquierdo recibe aferencias desde la mitad izquierda de cada retina (que corresponde a la mitad derecha del campo visual). De cualquier modo, dentro del núcleo geniculado lateral, cada neurona es activada por aferencias que provienen de un solo ojo.

El campo receptivo de cada célula ganglionar es la parte de la retina que "ve" a través de su aferencia de fotorreceptor. De modo similar, el campo receptor de las neuronas del núcleo geniculado lateral es la parte de la retina que "ve" a través de su aferencia de célula ganglionar. Experimentos en los cuales los campos receptivos del núcleo geniculado lateral se mapean con un punto de luz revelan que son circulares, con un centro y alrededores antagonistas, de modo muy parecido a los campos receptivos de células ganglionares.

Corteza cerebral

Las proyecciones de axones nerviosos desde los cuerpos geniculados laterales hacia el área 17 del lóbulo occipital forman la **radiación óptica** (figura 10-45). Dado que estas proyecciones de fibras dan al área 17 un aspecto rayado o estriado, esta área también se conoce como *corteza estriada*. Como se mencionó, las neuronas en el área 17 se proyectan hacia las áreas 18 y 19 del lóbulo occipital. Así, las neuronas corticales en las áreas 17, 18 y 19 son estimuladas de manera indirecta por luz sobre la retina. Con base en sus requerimientos de estímulos, estas neuronas corticales se clasifican como *simples*, *complejas* e *hipercomplejas*.

Los campos receptivos de las **neuronas simples** son rectangulares más que circulares; esto se debe a que reciben aferencias desde neuronas del núcleo geniculado lateral cuyos campos receptivos están alineados de una manera particular (figura 10-48). Las neuronas corticales simples se estimulan mejor mediante una luz en forma de hendidura o de barra ubicada en una parte precisa del campo visual (de uno u otro ojo) en una orientación precisa.

La corteza estriada (área 17) contiene neuronas simples, complejas e hipercomplejas. Las otras áreas de asociación visual, designadas áreas 18 y 19, sólo contienen células complejas e hipercomplejas. Las neuronas complejas reciben aferencias provenientes de las células simples, y las neuronas hiper-

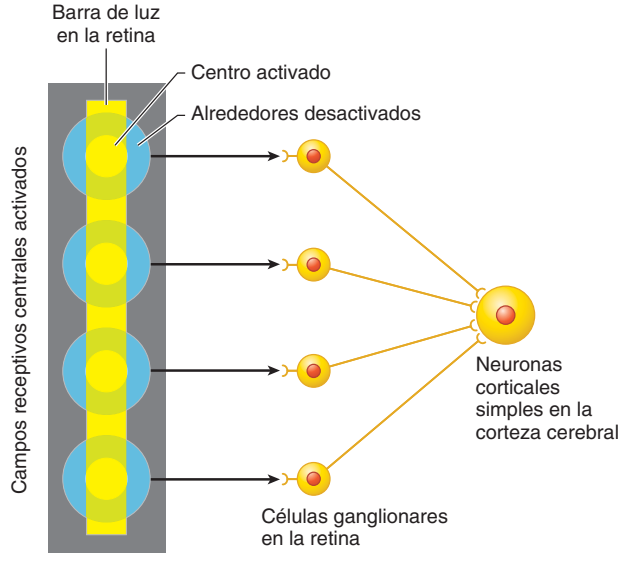


Figura 10-48 Requerimientos de estímulo para neuronas corticales simples. Las neuronas corticales llamadas *células simples* tienen campos receptivos rectangulares que se estimulan mejor mediante hendiduras de luz de orientaciones particulares. Esto puede deberse al hecho de que estas células simples reciben aferencias provenientes de células ganglionares que tienen campos receptivos circulares a lo largo de una línea particular.

complejas reciben aferencias provenientes de neuronas complejas. Las neuronas complejas e hipercomplejas tienen requerimientos de estímulo que difieren de los de las neuronas simples. Diferentes neuronas complejas o hipercomplejas pueden estimularse por bordes, ángulos o curvas diferentes; también pueden requerir que estos estímulos tengan orientaciones particulares y requieren, además, que los estímulos se estén moviendo en direcciones particulares. Estas neuronas deben interactuar entonces con otras para producir los procesos visuales necesarios para la percepción de información visual significativa.

RESUMEN de investigación clínica

Ed estuvo en un vuelo internacional, de modo que quedó expuesto a un vuelo prolongado a altitud elevada (aun cuando la cabina del avión está presurizada, está a una presión menor a la que hay al nivel del mar). Al considerar su resfriado, su trompa de Eustaquio puede haber sido incapaz de igualar la presión a ambos lados de la membrana timpánica, lo que llevó a dolor y audición reducida. Si ésta es la explicación, los síntomas deben resolverse con el tiempo y con la ayuda de un descongestionante. El problema visual de Ed sugiere que está experimentando presbiopía, que en circunstancias normales empieza a alrededor de la edad de Ed. El LASIK no podría compensar la incapacidad del cristalino para efectuar acomodación. Si Ed fuera miope, podría probar intervención quirúrgica LASIK de monovisión, pero dado que no tiene miopía, aún necesitaría lentes para leer si se le practicara esta operación.

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 10 sobre *Enfermedad de Ménière* y *Ceguera monocular transitoria* en el sitio de Connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.

PUNTOS DE CONTROL

18a. Describa la manera en la cual las células ganglionares en forma típica muestran respuesta a la luz en la retina. ¿Por qué un punto pequeño de luz puede ser un estímulo más eficaz que la iluminación general de la retina?

18b. ¿Cómo puede la disposición de los campos receptivos de las células ganglionares aumentar la agudeza visual?

18c. Describa los requerimientos de estímulo de neuronas corticales simples.

connect
ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0 —simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

Interacciones

HPer Links (hiperlink de HP *[Human Physiology]*) del sistema sensorial con otros sistemas corporales

Sistema tegumentario

- La piel ayuda a proteger al cuerpo contra agentes patógenos (p. 494)
- La piel ayuda a regular la temperatura corporal (p. 474)
- Los receptores cutáneos proporcionan sensaciones de tacto, presión, dolor, calor y frío (p. 270)

Sistema esquelético

- El cráneo proporciona protección y sostén para los ojos y los oídos (p. 283)
- Los propioceptores proporcionan información sensorial acerca del movimiento de articulaciones y la tensión de tendones (p. 268)

Sistema muscular

- La información sensorial proveniente del corazón ayuda a regular el latido cardiaco (p. 479)
- La información sensorial proveniente de ciertas arterias ayuda a regular la presión arterial (p. 477)
- Los husos musculares dentro de músculos esqueléticos vigilan la longitud del músculo (p. 386)

Sistema nervioso

- Las neuronas aferentes transducen potenciales de receptor graduados hacia potenciales de acción (p. 369)
- Las neuronas aferentes conducen potenciales de acción desde receptores sensoriales hacia el CNS para procesamiento (p. 165)

Sistema endocrino

- La estimulación de receptores de distensión en el corazón causa la secreción de hormona natriurética auricular (p. 462)
- La estimulación de receptores en el tracto gastrointestinal causa la secreción de hormonas particulares (p. 645)
- La estimulación de terminaciones sensoriales en la mama por la acción de succión de un lactante evoca la secreción de hormonas involucradas en la lactación (p. 746)

Sistema circulatorio

- La sangre suministra oxígeno y nutrientes a órganos sensoriales, y elimina desechos metabólicos (p. 405)
- Los estímulos sensitivos provenientes del corazón proporcionan información para la regulación neural del latido cardiaco (p. 479)
- Los estímulos sensoriales provenientes de ciertos vasos sanguíneos proporcionan información para la regulación neural del flujo sanguíneo y la presión arterial (p. 477)

Sistema inmunitario

- El sistema inmunitario protege contra infecciones de órganos sensoriales (p. 494)
- Las sensaciones de dolor pueden surgir a partir de ganglios linfáticos hinchados, lo que alerta respecto a infección (p. 502)
- La detección de sustancias químicas particulares en el encéfalo evoca una fiebre, que puede ayudar a vencer infecciones (p. 497)

Sistema respiratorio

- Los pulmones proporcionan oxígeno para la sangre y eliminan dióxido de carbono (p. 533)
- Los quimiorreceptores en la aorta, las arterias carótidas y el bulbo raquídeo proporcionan información sensorial para la regulación de la respiración (p. 554)

Sistema urinario

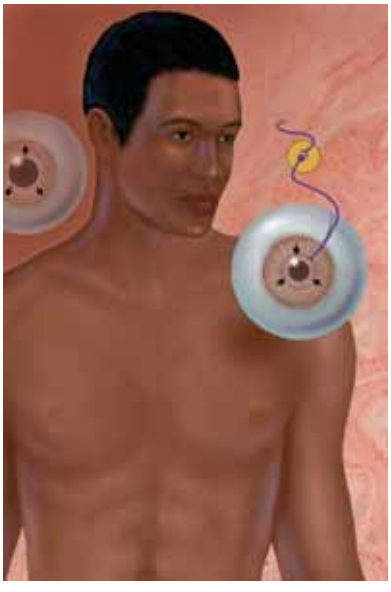
- Los riñones regulan el volumen, el pH y el balance de electrólitos de la sangre, y eliminan desechos (p. 582)
- Los receptores de distensión en las aurículas del corazón causan secreción de factor natriurético, que ayuda a regular los riñones (p. 608)
- Los receptores en los vasos sanguíneos renales contribuyen a la regulación del flujo sanguíneo renal (p. 589)

Sistema digestivo

- El tracto gastrointestinal proporciona nutrientes para todos los órganos del cuerpo, incluso los del sistema sensorial (p. 621)
- Los receptores de estiramiento en el tracto gastrointestinal participan en el control reflejo del sistema digestivo (p. 647)
- Los quimiorreceptores en el tracto gastrointestinal contribuyen a la regulación de las actividades digestivas (p. 646)

Sistema reproductor

- Las gónadas producen hormonas sexuales que influyen sobre las sensaciones involucradas en la respuesta sexual del varón y la mujer (p. 711)
- Los receptores sensoriales proporcionan información para la erección y el orgasmo, así como para otros aspectos de la respuesta sexual (p. 711)



RESUMEN

10.1 Características de los receptores sensoriales 267

A. Los receptores sensoriales pueden clasificarse con base en su estructura, la energía de estímulo que transducen o la naturaleza de su respuesta.
  1. Los receptores pueden ser terminaciones nerviosas dendríticas, neuronas especializadas o células epiteliales especializadas relacionadas con terminaciones nerviosas sensoriales.
  2. Los receptores pueden ser quimiorreceptores, fotorreceptores, termorreceptores, mecanorreceptores o nociceptores.
    a. Los propioceptores comprenden receptores en los músculos, los tendones y las articulaciones.
    b. Los sentidos de la vista, la audición, el gusto, la olfacción y el equilibrio se agrupan como los sentidos especiales.
  3. Los receptores varían en la duración de su activación en respuesta a estímulo constante.
    a. Los receptores tónicos continúan activados en tanto se mantiene el estímulo; vigilan la presencia de un estímulo y la intensidad del mismo.
    b. Los receptores fásicos responden a cambios de estímulos; no muestran respuesta a un estímulo sostenido y esto explica en parte la adaptación sensorial.

B. De acuerdo con la ley de las energías nerviosas específicas, cada receptor sensorial muestra respuesta con el umbral más bajo a sólo una modalidad de sensación.
  1. Esa modalidad de estímulo se llama el estímulo adecuado.
  2. La estimulación del nervio sensorial por un receptor por cualquier medio se interpreta en el encéfalo como la modalidad de estímulo adecuada de ese receptor.

C. Los potenciales generadores son cambios graduados (por lo general despolarizaciones) en el potencial de membrana de las terminaciones dendríticas de neuronas sensoriales.
  1. La magnitud del cambio potencial del potencial generador es directamente proporcional a la fuerza del estímulo aplicado al receptor.
  2. Después de que el potencial generador alcanza un valor umbral, los incrementos de la magnitud de la despolarización dan por resultado frecuencia aumentada de producción de potencial de acción en la neurona sensorial.

10.2 Sensaciones cutáneas 270

A. La información somatoestésica —proveniente de receptores y propioceptores cutáneos— es transportada por neuronas de tercer orden hacia la circunvolución poscentral del cerebro.
  1. Las sensaciones de propiocepción y presión ascienden sobre el lado ipsolateral de la médula espinal, hacen sinapsis en el bulbo raquídeo y cruzan hacia el lado contralateral, y después ascienden en el lemnisco medial hacia el tálamo; las neuronas en el tálamo, a su vez, se proyectan hacia la circunvolución poscentral.
  2. Las neuronas sensoriales provenientes de otros receptores cutáneos hacen sinapsis y cruzan hacia el lado contralateral en la médula espinal, y ascienden en los tractos espinotalámicos lateral y ventral hasta el tálamo; las neuronas en el tálamo a continuación se proyectan hacia la circunvolución poscentral.

B. El campo receptivo de una neurona sensorial cutánea es el área de piel que, cuando se estimula, produce respuestas en la neurona.
  1. Los campos receptivos son de menor tamaño donde la piel tiene mayor densidad de receptores cutáneos.
  2. La prueba de umbral de tacto de dos puntos revela que las yemas de los dedos y la punta de la lengua tienen mayor densidad de receptores de tacto y, así, mayor agudeza sensorial, que otras áreas del cuerpo.

C. La inhibición lateral actúa para agudizar una sensación al inhibir la actividad de neuronas sensoriales que provienen de áreas de la piel alrededor del área que está más estimulada.

10.3 Gusto y olfato 274

A. El sentido del gusto está mediado por papilas gustativas.
  1. Hay cuatro modalidades bien establecidas de gusto (salado, ácido, dulce y amargo); ahora también se reconoce una quinta modalidad, llamada umami, estimulada por el glutamato.
  2. Los sabores salado y ácido se producen por el movimiento de iones sodio e hidrógeno, respectivamente, a través de canales de membrana; los sabores dulce y amargo se producen por unión de moléculas a receptores de proteína que están acoplados a proteínas G.

B. Los receptores olfatorios son neuronas que hacen sinapsis dentro del bulbo olfatorio del encéfalo.
  1. Las moléculas de odorante se unen a receptores de proteína de membrana. Llegan a contarse hasta 1 000 proteínas receptoras diferentes de las cuales depende la capacidad para detectar hasta 10 000 olores distintos.
  2. La unión de una molécula odorante a su receptor causa la disociación de grandes números de subunidades de proteína G; por eso, el efecto se amplifica, lo cual puede contribuir a la sensibilidad extrema del sentido del olfato.

10.4 Aparato vestibular y equilibrio 278

A. Las estructuras para el equilibrio y la audición están ubicadas en el oído interno, dentro del laberinto membranoso.
  1. La estructura involucrada en el equilibrio, que se conoce como el aparato vestibular, consta de órganos otolíticos (utrículo y sáculo) y los canales semicirculares.
  2. El utrículo y el sáculo proporcionan información acerca de la aceleración lineal, mientras que los canales semicirculares proporcionan información sobre la aceleración angular.
  3. Los receptores sensoriales para el equilibrio son células pilosas que apoyan muchos estereocilios y un cinocilio.
    a. Cuando los estereocilios se flexionan en la dirección del cinocilio, la membrana celular queda despolarizada.
    b. Cuando los estereocilios se flexionan en la dirección opuesta, la membrana queda hiperpolarizada.

B. Los estereocilios de las células pilosas en el utrículo y en el sáculo se proyectan hacia el interior de la endolinfa del laberinto membranoso, y están embebidos en una membrana otolítica gelatinosa.
  1. Cuando una persona está de pie, los estereocilios del utrículo están orientados verticalmente, y los del sáculo, en sentido horizontal.
  2. La aceleración lineal produce una fuerza de corte entre los pelos de la membrana otolítica, lo que flexiona los estereocilios y estimula eléctricamente las terminaciones sensoriales.

C. Los tres canales semicirculares están orientados en ángulos casi rectos entre sí, como las caras de un cubo.
  1. Las células pilosas están embebidas dentro de una membrana gelatinosa llamada cúpula, que se proyecta hacia la endolinfa.

2. El movimiento a lo largo de uno de los planos de un canal semicircular hace que la endolinfa flexione la cúpula y estimule las células pilosas.
3. La estimulación de las células pilosas en el aparato vestibular activa las neuronas sensoriales del nervio vestibulococlear (VIII), que se proyecta hacia el cerebelo y hacia los núcleos vestibulares del bulbo raquídeo.
   a. Los núcleos vestibulares a su vez envían fibras hacia el centro oculomotor, que controla los movimientos de los ojos.
   b. Así, el giro y después el cese repentino del mismo pueden causar movimientos oscilatorios de los ojos (nistagmo).

10.5 Los oídos y la audición 282

A. El oído externo encauza las ondas de sonido de una frecuencia (medida en hertzios) e intensidad (medida en decibeles) dadas hacia la membrana timpánica, lo que hace que vibre.

B. Las vibraciones de la membrana timpánica causan movimiento de los huesecillos del oído medio —el martillo, el yunque y el estribo— lo que, a su vez, produce vibraciones de la ventana oval de la cóclea.

C. Las vibraciones de la ventana oval establecen una onda de perilinfa que viaja en la escala vestibular.
1. Esta onda puede pasar alrededor del helicotrema hacia la escala timpánica, o alcanzar esta última al pasar a través de la escala media (conducto coclear).
2. La escala media está llena con endolinfa.
   a. La membrana del conducto coclear que mira hacia la escala vestibular se llama *membrana vestibular.*
   b. La membrana que mira hacia la escala del tímpano se conoce como *membrana basilar.*

D. La estructura sensorial de la cóclea se llama *órgano espiral* u órgano de Corti.
1. El órgano de Corti reposa sobre la membrana basilar y contiene células pilosas sensoriales.
   a. Los estereocilios de las células pilosas se proyectan hacia arriba, hacia una membrana tectorial colgante.
   b. Las células pilosas están inervadas por el nervio vestibulococlear (VIII).
2. Los sonidos de alta frecuencia causan desplazamiento máximo de la membrana basilar más cerca de su base, cerca del estribo; los sonidos de frecuencia más baja producen desplazamiento máximo de la membrana basilar más cerca de su vértice, cerca del helicotrema.
   a. El desplazamiento de la membrana basilar hace que los pelos se flexionen contra la membrana tectorial y estimulen la producción de impulsos nerviosos.
   b. Así, la discriminación de tono depende de la región de la membrana basilar que vibra al máximo ante sonidos de diferentes frecuencias.
   c. La discriminación de tono aumenta por la inhibición lateral.

10.6 Los ojos y la visión 290

A. La luz entra a la córnea, pasa a través de la pupila (la abertura del iris) y después a través del cristalino, punto desde el cual se proyecta hacia la retina en la parte posterior del ojo.
1. La córnea y el cristalino desvían, o refractan, los rayos de luz.
2. Debido a la refracción, la imagen en la retina es de arriba abajo y de derecha a izquierda.
3. La mitad derecha del campo visual se proyecta hacia la mitad izquierda de la retina en cada ojo, y viceversa.

B. La acomodación es la capacidad para mantener un foco sobre la retina a medida que la distancia entre el objeto y los ojos cambia.
1. La acomodación se logra mediante cambios de la forma y el poder refractivo del cristalino.
2. Cuando los músculos del cuerpo ciliar están relajados, el ligamento suspensorio está tenso, y tira del cristalino hasta su forma menos convexa.
   a. Esto da al cristalino un poder refractivo bajo para la visión a distancia.
   b. A medida que el objeto se lleva a menos de unos 6 m (20 pies) desde los ojos, el cuerpo ciliar se contrae, el ligamento suspensorio se hace menos tenso, y el cristalino se torna más convexo y más potente.

C. Agudeza visual se refiere a la agudeza de la imagen. Depende en parte de la capacidad del cristalino para llevar la imagen a un foco en la retina.
1. Las personas con miopía tienen un globo ocular demasiado largo, de modo que la imagen se lleva hacia un foco enfrente de la retina; esto se corrige mediante lentes cóncavos.
2. Las personas con hiperopía tienen un globo ocular demasiado corto, de modo que la imagen se lleva a un foco detrás de la retina; esto se corrige mediante un lente convexo.
3. El astigmatismo es la afección en la cual la asimetría de la circunferencia de la córnea, o del cristalino, o de ambos, causa refracción desigual de luz alrededor de los 360° de un círculo, lo que da por resultado una imagen que no se enfoca bien sobre la retina.

10.7 Retina 298

A. La retina contiene bastones y conos —neuronas fotorreceptoras que hacen sinapsis con células bipolares.
1. Cuando la luz llega a los bastones, causa la fotodisociación de rodopsina hacia retineno y opsina.
   a. Esta reacción de blanqueamiento es máxima con una longitud de onda de luz de 500 nm.
   b. La fotodisociación se origina por la conversión de la forma 11-*cis* del retineno en la forma todo-*trans* que no puede unirse a la opsina.
2. En la oscuridad, puede producirse más rodopsina, y la rodopsina aumentada en los bastones hace que los ojos sean más sensibles a la luz. La adaptación a la oscuridad depende en parte de la concentración aumentada de rodopsina en los bastones.
3. Los bastones proporcionan visión en blanco y negro en condiciones de luz de baja intensidad. En luz de intensidad más alta, los bastones se blanquean y los conos proporcionan visión en color.
4. El epitelio pigmentario tiene muchas funciones requeridas por los fotorreceptores en la retina.
   a. El epitelio pigmentario fagocita los segmentos externos desprendidos de los bastones y conos, absorbe luz perdida y tiene muchas otras funciones importantes.
   b. Los fotorreceptores no pueden convertir el todo-*trans*-retinal de regreso hacia 11-*cis*-retinal; esto es efectuado por el epitelio pigmentario.
   c. El 11-*cis*-retinal a continuación se mueve de regreso hacia los fotorreceptores, donde puede asociarse con opsina para regenerar el fotopigmento; esto se conoce como el ciclo visual del retinal.

B. En la oscuridad, el movimiento constante de Na^+ hacia los bastones produce lo que se conoce como "corriente de oscuridad".
1. Cuando la luz causa la disociación de rodopsina, los canales de Na^+ quedan bloqueados, y los bastones quedan hiperpolarizados en comparación con su potencial de membrana en la oscuridad.

2. Cuando los bastones están hiperpolarizados, liberan menos neurotransmisor en sus sinapsis con células bipolares.
3. Los neurotransmisores de bastones causan despolarización de células bipolares en algunos casos, e hiperpolarización de células bipolares en otros casos; así, cuando los bastones están en luz y liberan menos neurotransmisor, estos efectos se invierten.

C. De acuerdo con la teoría tricromática de la visión en color, hay tres sistemas de conos, cada uno de los cuales responde a uno de tres colores: rojo, azul o verde.
1. Cada tipo de cono contiene retineno fijo a un tipo de proteína diferente.
2. Los nombres para los conos significan la región del espectro en el cual los conos absorben luz al máximo.

D. La fóvea central sólo contiene conos; las partes más periféricas de la retina contienen tanto conos como bastones.
1. Cada cono en la fóvea hace sinapsis con una célula bipolar, que a su vez hace sinapsis con una célula ganglionar.
   a. Así, la célula ganglionar que recibe aferencias desde la fóvea tiene un campo visual limitado a la parte de la retina que activó su cono.
   b. Como resultado de esta proporción 1:1 entre conos y células bipolares, la agudeza visual es alta en la fóvea, pero la sensibilidad a magnitudes bajas de luz es menor que en otras regiones de la retina.
2. En regiones de la retina donde predominan los bastones, grandes números de bastones proporcionan aferencias hacia cada célula ganglionar (hay gran convergencia). Como resultado, la agudeza visual está alterada, pero la sensibilidad a magnitudes bajas de luz está mejorada.

E. La mitad derecha del campo visual se proyecta hacia la mitad izquierda de la retina de cada ojo.
1. La mitad izquierda de la retina izquierda envía fibras hacia el cuerpo geniculado lateral del tálamo.
2. La mitad izquierda de la retina derecha también envía fibras hacia el cuerpo geniculado lateral izquierdo. Esto se debe a que estas fibras se decusan en el quiasma óptico.
3. Así, el cuerpo geniculado lateral izquierdo recibe aferencias provenientes de la mitad izquierda de la retina de ambos ojos, lo que corresponde a la mitad derecha del campo visual; el cuerpo geniculado lateral derecho recibe información acerca de la mitad izquierda del campo visual.
   a. Las neuronas en los cuerpos geniculados laterales envían fibras hacia la corteza estriada de los lóbulos occipitales.
   b. El sistema geniculoestriado participa en el suministro de significado a las imágenes que se forman sobre la retina.
4. En lugar de hacer sinapsis en los cuerpos geniculados, algunas fibras de las células ganglionares de la retina hacen sinapsis en el colículo superior del mesencéfalo, que controla el movimiento de los ojos.
   a. Dado que esta región del cerebro también se llama *tectum* óptico, esta vía se llama sistema tectal.
   b. El sistema tectal permite a los ojos moverse y seguir la trayectoria de un objeto. También se encarga del reflejo pupilar y de los cambios de la forma del cristalino que se necesitan para la acomodación.

10.8 Procesamiento neural de la información visual 307

A. El área de la retina que proporciona aferencias hacia una célula ganglionar se llama campo receptivo de la célula ganglionar.
1. El campo receptisvo de una célula ganglionar es a grandes rasgos circular, con un centro "activado" o "desactivado" y alrededores antagonistas.
   a. Un punto de luz en el centro de un campo receptivo "activado" estimula la célula ganglionar, mientras que un punto de luz en sus alrededores inhibe la célula ganglionar.
   b. Sucede lo contrario para las células ganglionares con células receptivas "desactivado".
   c. La iluminación amplia que estimula tanto el centro como los alrededores de un campo receptor afecta una célula ganglionar en menor grado que una luz que llega a un punto pequeño bien definido, y que sólo ilumina el centro o los alrededores.
2. El centro y los alrededores antagonistas del campo receptivo de células ganglionares proporcionan inhibición lateral, que acentúa los contornos y proporciona mejor agudeza visual.

B. Cada cuerpo geniculado lateral recibe aferencias provenientes de ambos ojos relacionadas con la misma parte del campo visual.
1. Las neuronas que reciben aferencias desde cada ojo están dispuestas en capas dentro del cuerpo geniculado lateral.
2. Los campos receptivos de neuronas en el cuerpo geniculado lateral son circulares, con un centro y alrededores antagonistas —de modo muy parecido al campo receptivo de células ganglionares.

C. Las neuronas corticales involucradas en la visión pueden ser simples, complejas o hipercomplejas.
1. Las neuronas simples reciben aferencias provenientes de neuronas en el cuerpo geniculado lateral; las neuronas complejas reciben aferencias provenientes de células simples, y las neuronas hipercomplejas reciben aferencias provenientes de células complejas.
2. Las neuronas simples se estimulan mejor mediante una luz en forma de hendidura o barra que está situada en una parte precisa del campo visual y que tiene una orientación precisa.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

Haga coincidir el órgano vestibular a la izquierda con su componente correcto a la derecha.

1.	Utrículo y sáculo.	a.	Cúpula.
2.	Canales semicirculares.	b.	Cuerpo ciliar.
3.	Cóclea.	c.	Membrana basilar.
		d.	Membrana otolítica.

4. La disociación de rodopsina en los bastones en respuesta a la luz hace que
   a. los canales de Na^+ queden bloqueados.
   b. los bastones secreten menos neurotransmisor.
   c. las células bipolares queden estimuladas o inhibidas.
   d. todas las anteriores.
5. Los receptores tónicos
   a. se adaptan con rapidez.
   b. no se activan de modo continuo ante un estímulo sostenido.
   c. producen potenciales de acción a una frecuencia mayor a medida que el potencial generador aumenta.
   d. son descritos por todas las anteriores.
6. Los campos receptivos cutáneos son de menor tamaño en
   a. las yemas de los dedos de las manos.
   b. la espalda.
   c. los muslos.
   d. los brazos.
7. El proceso de inhibición lateral
   a. aumenta la sensibilidad de los receptores.
   b. promueve la adaptación sensorial.
   c. aumenta la agudeza sensorial.
   d. evita que los receptores adyacentes se estimulen.
8. Los receptores para el gusto son
   a. terminaciones nerviosas sensoriales desnudas.
   b. terminaciones nerviosas sensoriales encapsuladas.
   c. células epiteliales especializadas.
9. ¿Cuáles de estas afirmaciones acerca del utrículo y el sáculo son *verdaderas*?
   a. Contienen órganos otolíticos.
   b. Están ubicados en el oído medio.
   c. Proporcionan un sentido de aceleración lineal.
   d. Tanto *a* como *c* son verdaderas.
   e. Tanto *b* como *c* son verdaderas.
10. Dado que las fibras del nervio óptico que se originan en las mitades nasales de cada retina se entrecruzan en el quiasma óptico, cada núcleo geniculado lateral recibe aferencias provenientes de
    a. los lados tanto derecho como izquierdo del campo visual de ambos ojos.
    b. el campo visual ipsolateral de ambos ojos.
    c. el campo visual contralateral de ambos ojos.
    d. el campo ipsolateral de un ojo, y el campo contralateral del otro ojo.
11. Cuando una persona con visión normal ve un objeto desde una distancia de al menos 6 m (20 pies),
    a. los músculos ciliares se relajan.
    b. el ligamento suspensorio está tenso.
    c. el cristalino se encuentra en su forma más plana, menos convexa.
    d. todas las anteriores son aplicables.
12. Los anteojos con lentes bicóncavos ayudan a corregir
    a. presbiopía.
    b. miopía.
    c. hiperopía.
    d. astigmatismo.
13. Los nervios parasimpáticos que estimulan la constricción del iris (en el reflejo pupilar) son activados por neuronas en
    a. el núcleo geniculado lateral.
    b. el colículo superior.
    c. el colículo inferior.
    d. la corteza estriada.
14. Una barra de luz en una parte específica de la retina, con una longitud y orientación particulares, es el estímulo más eficaz para
    a. células ganglionares.
    b. células del núcleo geniculado lateral.
    c. células corticales simples.
    d. células corticales complejas.
15. La capacidad del cristalino para aumentar su curvatura y mantener un foco a distancias cercanas se llama
    a. convergencia.
    b. acomodación.
    c. astigmatismo.
    d. ambliopía.
16. ¿Cuál de estas modalidades sensoriales se transmite de manera directa hacia la corteza cerebral sin ser retransmitida a través del tálamo?
    a. Gusto.
    b. Vista.
    c. Olfato.
    d. Audición.
    e. Tacto.
17. La estimulación de receptores proteínicos de membrana mediante unión a moléculas específicas *no* se encarga de
    a. el sentido del olfato.
    b. sensaciones de gusto dulce.
    c. sensaciones de gusto ácido.
    d. sensaciones de gusto amargo.
18. Las células epiteliales liberan sustancias químicas transmisoras que excitan neuronas sensoriales en todos estos sentidos *excepto*
    a. gusto.
    b. olfato.
    c. equilibrio.
    d. audición.

Pruebe su entendimiento

19. Explique qué significa inhibición lateral, y dé ejemplos de sus efectos en tres sistemas sensoriales.
20. Describa la naturaleza del potencial generador, y explique su relación con la intensidad del estímulo y con la frecuencia de producción de potencial de acción.
21. Describa el fenómeno de extremidad fantasma, y dé una posible explicación para su aparición.
22. Explique la relación entre olfato y gusto. ¿En qué se parecen estos sentidos? ¿En qué difieren?
23. Explique cómo el aparato vestibular proporciona información acerca de cambios de la posición del cuerpo en el espacio.
24. Explique paso a paso cómo las vibraciones de la ventana oval llevan a la producción de impulsos nerviosos.
25. Usando las ideas de la teoría del lugar del tono y la organización tonotópica de la corteza auditiva, explique cómo se perciben diferentes tonos de sonidos.
26. Describa la secuencia de cambios que ocurren durante la acomodación. ¿Por qué se imponen más esfuerzos sobre los ojos para ver un objeto cercano pequeño que objetos grandes lejanos?

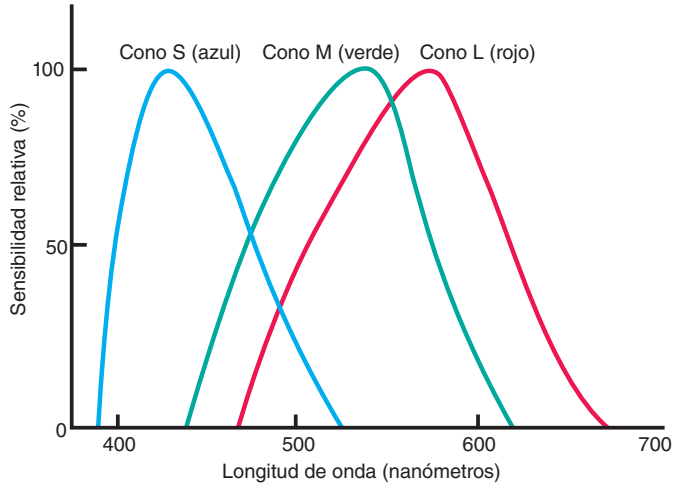
27. Describa los efectos de la luz sobre los fotorreceptores, y explique cómo estos efectos influyen sobre las células bipolares.
28. Explique por qué las imágenes que caen sobre la fóvea central se observan con mayor claridad que las que caen en la periferia de la retina. ¿Por qué los "rabillos de los ojos" son más sensibles a la luz que la fóvea?
29. Explique por qué los bastones sólo proporcionan visión en blanco y negro. Incluya en su respuesta una exposición de los diferentes tipos de ceguera al color.
30. Explique por qué los objetos de color verde pueden verse mejor por la noche que los de otros colores. ¿Qué efecto tiene la luz roja en un cuarto oscuro sobre un ojo adaptado a la oscuridad?
31. Describa los campos receptivos de las células ganglionares, y explique cómo la naturaleza de estos campos ayuda a mejorar la agudeza visual.
32. ¿Cuántos genes codifican para el sentido de la visión en color? ¿Cuántos para el gusto? ¿Cuántos para el olfato? ¿Qué dice esta información acerca del nivel de integración requerido por el encéfalo para la percepción de estos sentidos?
33. Comente las diferentes funciones del epitelio pigmentario de la retina y describa el ciclo visual del retinal.
34. ¿Qué hace que el cristalino sea transparente? ¿Qué sucede cuando se forman cataratas?

Pruebe su habilidad analítica

35. Está disparando su cañón láser desde su puesto sobre el puente de su nave espacial. Ve explotar la nave espacial del enemigo, pero no escucha sonido acompañante. ¿Puede explicar esto? ¿En qué difieren los receptores para la vista y la audición?
36. Las personas con sordera de conducción a menudo hablan bajo; en contraste, las que padecen sordera neurosensorial tienden a hablar más fuerte que lo normal. Explique estas diferencias.
37. Los fármacos opioides reducen la sensación de dolor sordo y persistente, pero tienen poco efecto sobre el dolor agudo inicial propio de un estímulo nocivo (p. ej., un pinchazo con aguja). ¿Qué implican estos diferentes efectos? ¿Qué conclusión puede extraerse a partir del hecho de que la aspirina (un fármaco que inhibe la formación de prostaglandina) funciona como un analgésico?
38. Compare el papel de las proteínas G en los sentidos del gusto y la vista. ¿Cuál es la ventaja de hacer que las proteínas G medien el efecto de un estímulo sobre una célula receptora?
39. Comente el papel que tiene la inercia en las propiedades fisiológicas del aparato vestibular. ¿Por qué no hay sensación de movimiento en un aeroplano una vez que ha alcanzado velocidad de crucero?
40. Explique por qué el mentol se siente frío sobre la lengua, y la salsa de chile se siente caliente. ¿Qué revela esto acerca de las percepciones de la realidad?
41. Para ver una estrella tenue por la noche, es mejor no verla directamente. Si la ve desde el "rabillo de su ojo" y después se vuelve para mirarla, puede desaparecer. Explique cómo ocurre esto. Asimismo, puede mirar fijamente de manera directa un objeto en luz diurna y seguir viéndolo, a pesar del blanqueamiento de los fotorreceptores. Explique cómo es posible esto.
42. Las células epiteliales pigmentadas pueden sufrir apoptosis en respuesta al estrés oxidativo de los radicales libres (capítulos 3 y 19). Explique qué funciones podrían quedar alteradas por daño del epitelio pigmentario, y relacione esto con la enfermedad de degeneración macular.

Pruebe su habilidad cuantitativa

Consulte la figura 10-26 y use la figura que aparece a continuación, que se basa en la figura 10-42, para responder las preguntas que siguen.



43. ¿A qué longitud de onda de luz los conos azules y verdes están estimulados por igual? ¿De qué color es esta luz?
44. ¿Qué conos son más sensibles a la luz a 600 nm? ¿Cuáles son los menos sensibles?
45. ¿Qué longitud de onda de luz estimula dos sistemas de conos al mayor grado? ¿De qué color es esta luz?
46. ¿Qué longitud de onda de luz estimula los tres sistemas de conos al mayor grado? ¿De qué color es esta luz?

CAPÍTULO

11

Glándulas endocrinas

Secreción y acción de hormonas

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Estructura de la membrana plasmática 52**
- **Núcleo celular y expresión de gen 62**
- **Emisión de señales celulares 153**

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

11.1 Glándulas endocrinas y hormonas 317
Clasificación química de las hormonas 319
Prohormonas y prehormonas 320
Aspectos comunes de las regulaciones neural y endocrina 320
Interacciones hormonales 321
Efectos de las concentraciones de hormonas sobre la respuesta tisular 322

11.2 Mecanismos de acción hormonal 323
Hormonas que se unen a proteínas receptoras nucleares 323
Hormonas que usan segundos mensajeros 326

11.3 Glándula hipófisis 331
Hormonas hipofisarias 332
Control hipotalámico de la parte posterior de la hipófisis 333
Control hipotalámico de la parte anterior de la hipófisis 334
Control de la hipófisis anterior por retroalimentación 336
Función superior del encéfalo y secreción hipofisaria 337

11.4 Glándulas suprarrenales 338
Funciones de la corteza suprarrenal 338
Funciones de la médula suprarrenal 340
Estrés y la glándula suprarrenal 340

11.5 Glándulas tiroides y paratiroides 342
Producción y acción de hormonas tiroideas 342
Glándulas paratiroides 345

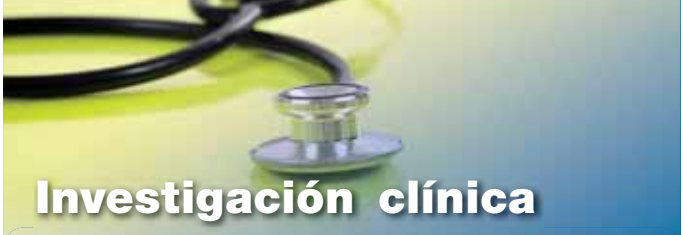
11.6 Páncreas y otras glándulas endocrinas 346
Islotes pancreáticos (islotes de Langerhans) 346
Glándula pineal 348
Tracto gastrointestinal 350
Gónadas y placenta 350

11.7 Regulación paracrina y autocrina 350
Ejemplos de regulación paracrina y autocrina 351
Prostaglandinas 352

Interacciones 354

Resumen 355

Actividades de revisión 356



Investigación clínica

Rosemary, una oficinista de 32 años de edad, acude para un reconocimiento médico sistemático, donde se descubre que tiene presión arterial alta (hipertensión) y glucosa alta en sangre (hiperglucemia). El médico nota que ella tiene un "agotamiento" generalizado. Rosemary regresa otro día con el fin de proporcionar sangre para varios análisis, y para que se le efectúe una prueba en la cual bebe una solución dulce y se le extraen muestras de sangre de modo periódico durante las horas siguientes.

Algunos de los términos y conceptos nuevos que encontrará comprenden:

- Tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) y mixedema
- Cortisol, ACTH, enfermedad de Addison y síndrome de Cushing
- Prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral y diabetes mellitus

11.1 GLÁNDULAS ENDOCRINAS Y HORMONAS

Las hormonas son moléculas reguladoras secretadas hacia la sangre por glándulas endocrinas. Las categorías químicas de hormonas incluyen esteroides, aminas, polipéptidos y glucoproteínas. Las interacciones entre las diversas hormonas producen efectos que pueden ser sinérgicos, permisivos o antagonistas.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. **Describir la naturaleza química de las hormonas y definir los términos *prehormona* y *prohormona.***
2. **Describir los diferentes tipos de interacciones hormonales y la importancia de las concentraciones de hormona.**

Las **glándulas endocrinas** carecen de los conductos que están presentes en las glándulas exocrinas (sección 1.3). Las glándulas endocrinas secretan sus productos, que son moléculas con actividad biológica llamadas **hormonas**, hacia la sangre. La sangre transporta las hormonas hacia *células blanco* que contienen *proteínas receptoras* específicas para las hormonas y que, en consecuencia, pueden responder de una manera específica a ellas. Muchas glándulas endocrinas son órganos cuyas funciones primarias son la producción y secreción de hormonas (figura 11-1*a*). El páncreas funciona como una glándula tanto exocrina como endocrina; su porción endocrina está compuesta de agrupaciones de células llamadas islotes pancreáticos (islotes de Langerhans) (figura 11-1*b*). Sin embargo, el concepto del **sistema endocrino** debe extenderse más allá de estos órganos, porque muchos otros órganos en el cuerpo

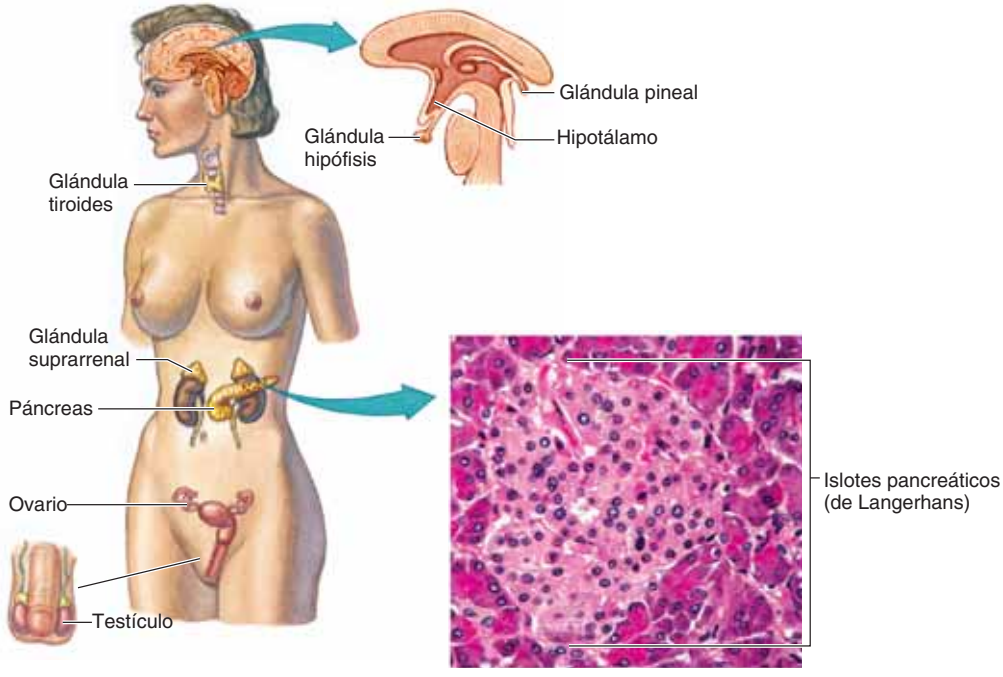


Figura 11-1 **Principales glándulas endocrinas.** *a*) La ubicación anatómica de algunas de las glándulas endocrinas. *b*) Microfotografía de un islote pancreático (de Langerhans) dentro del páncreas. APR

secretan hormonas. Estos órganos pueden clasificarse como glándulas endocrinas, aunque también desempeñan otras funciones. Entonces, es apropiado que una lista parcial de las glándulas endocrinas (cuadro 11-1) incluya el corazón, el hígado, el tejido adiposo y los riñones.

Algunas neuronas especializadas, en particular en el hipotálamo, secretan mensajeros químicos hacia la sangre más que hacia una hendidura sináptica estrecha. En tales casos, la sustancia química que las neuronas secretan a veces se llama *neurohormona*.Además, varias sustancias químicas —noradrenalina, por ejemplo— se secretan como un neurotransmisor y como una hormona. Así, con base en las sustancias químicas que liberan no siempre puede hacerse una distinción tajante entre el sistema nervioso y el sistema endocrino.

Las hormonas afectan el metabolismo de sus órganos blanco y, por este medio, ayudan a regular el metabolismo corporal total, el crecimiento y la reproducción. En el capítulo 19 se comentan los efectos de las hormonas sobre el metabolismo y crecimiento del organismo y, en el capítulo 20, la regulación de las funciones reproductoras por hormonas.

Cuadro 11-1 | Lista parcial de las glándulas endocrinas

Glándula endocrina	Principales hormonas	Órganos blanco primarios	Efectos primarios
Adiposo, tejido	Leptina	Hipotálamo	Suprime el apetito
Corazón	Hormona natriurética auricular	Riñones	Promueve la excreción de Na^+ en la orina
Estómago	Gastrina	Estómago	Estimula la secreción de ácido
Hígado	Somatomedinas	Cartílago	Estimula la división y el crecimiento celulares
Hipófisis, parte anterior	Hormonas tróficas	Glándulas endocrinas y otros órganos	Estimula el crecimiento y desarrollo de órganos blanco; estimula la secreción de otras hormonas
Hipófisis, parte posterior	Hormona antidiurética Oxitocina	Riñones y vasos sanguíneos Útero y glándulas mamarias	La hormona antidiurética promueve la retención de agua y la vasoconstricción; la oxitocina estimula la contracción del útero y de unidades secretoras mamarias, promueve la eyección de leche
Hipotálamo	Hormonas liberadoras e inhibidoras	Parte anterior de la hipófisis	Regula la secreción de hormonas de la parte anterior de la hipófisis
Intestino delgado	Secretina y colecistocinina	Estómago, hígado y páncreas	Inhibe la motilidad gástrica y estimula la secreción de bilis y jugo pancreático
Islotes de Langerhans (páncreas)	Insulina Glucagon	Hígado, músculo esquelético y tejido adiposo primariamente	La insulina promueve la captación celular de glucosa y la formación de glucógeno y grasa; el glucagon estimula la hidrólisis de glucógeno y grasa
Ovarios	17β-estradiol y progesterona	Tracto reproductor y glándulas mamarias femeninas	Mantiene la estructura del tracto reproductor, y promueve caracteres sexuales secundarios
Paratiroides, glándulas	Hormona paratiroidea	Hueso, intestino delgado y riñones	Incrementa la concentración de Ca^{2+} en sangre
Piel	1,25-dihidroxivitamina D_3	Intestino delgado	Estimula la absorción de Ca^{2+}
Pineal, glándula	Melatonina	Hipotálamo y parte anterior de la hipófisis	Afecta la secreción de hormonas gonadotrópicas
Riñones	Eritropoyetina	Médula ósea	Estimula la producción de eritrocitos
Suprarrenal, corteza	Glucocorticoides (sobre todo cortisol) Mineralocorticoides (principalmente aldosterona)	Hígado y músculos Riñones	Los glucocorticoides influyen sobre el metabolismo de la glucosa; los mineralocorticoides promueven la retención de Na^+, excreción de K^+
Suprarrenal, médula	Adrenalina	Corazón, bronquíolos y vasos sanguíneos	Causa estimulación adrenérgica
Testículos	Testosterona	Próstata, vesículas seminales y otros órganos	Estimula el desarrollo sexual secundario, la espermatogénesis y otros efectos
Timo	Timopoyetina	Ganglios linfáticos	Estimula la producción de leucocitos
Tiroides, glándula	Tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3); calcitonina	Casi todos los órganos	La tiroxina y la triyodotironina promueven el crecimiento y desarrollo, y estimulan el índice basal de respiración celular (índice metabólico basal); la calcitonina tal vez participe en la regulación de las concentraciones sanguíneas de Ca^{2+}

Clasificación química de las hormonas

La estructura química de las hormonas secretadas por diferentes glándulas endocrinas varía ampliamente. Empero, todas las hormonas pueden dividirse en algunas clases químicas.

1. **Aminas.** Son hormonas derivadas de los aminoácidos tirosina y triptófano. Incluyen las hormonas secretadas por la médula suprarrenal, la tiroides y la glándula pineal.
2. **Polipéptidos y proteínas.** Las proteínas son polipéptidos grandes, de modo que la distinción entre ambas categorías es un poco arbitraria. La hormona antidiurética es un polipéptido con nueve aminoácidos (cuadro 11-2), y es demasiado pequeña como para que se le denomine atinadamente una proteína. Si una cadena polipeptídica tiene más de alrededor de 100 aminoácidos, como la hormona de crecimiento que tiene 191 aminoácidos, puede llamarse proteína. La insulina cae entre las dos categorías, porque está compuesta de dos cadenas polipeptídicas derivadas de una molécula única, de mayor tamaño (figura 3-23).
3. **Glucoproteínas.** Estas moléculas consisten en una proteína unida a uno o más grupos de carbohidrato. Los ejemplos son la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH).
4. **Esteroides.** Las hormonas esteroides se derivan del colesterol después de que una enzima divide la cadena lateral fija al anillo "D" de cinco carbonos (figura 11-2). Las hormonas esteroides incluyen la testosterona, el estradiol, la progesterona y el cortisol.

Cuadro 11-2 | Ejemplos de hormonas polipeptídicas y glucoproteicas

Hormona	Estructura	Glándula	Efectos primarios
Hormona antidiurética	9 aminoácidos	Parte posterior de la hipófisis	Retención de agua y vasoconstricción
Oxitocina	9 aminoácidos	Parte posterior de la hipófisis	Contracción uterina y mamaria
Insulina	21 y 30 aminoácidos (doble cadena)	Células β en los islotes de Langerhans	Captación de glucosa, lipogénesis y glucogénesis celulares
Glucagon	29 aminoácidos	Células α en los islotes de Langerhans	Hidrólisis de glucógeno y grasa almacenados
ACTH	30 aminoácidos	Parte anterior de la hipófisis	Estimulación de la corteza suprarrenal
Hormona paratiroidea	84 aminoácidos	Paratiroides	Aumento de la concentración de Ca^{2+} en sangre
FSH, LH, TSH	Glucoproteínas	Parte anterior de la hipófisis	Estimulación de crecimiento, desarrollo y actividad secretora de las glándulas blanco

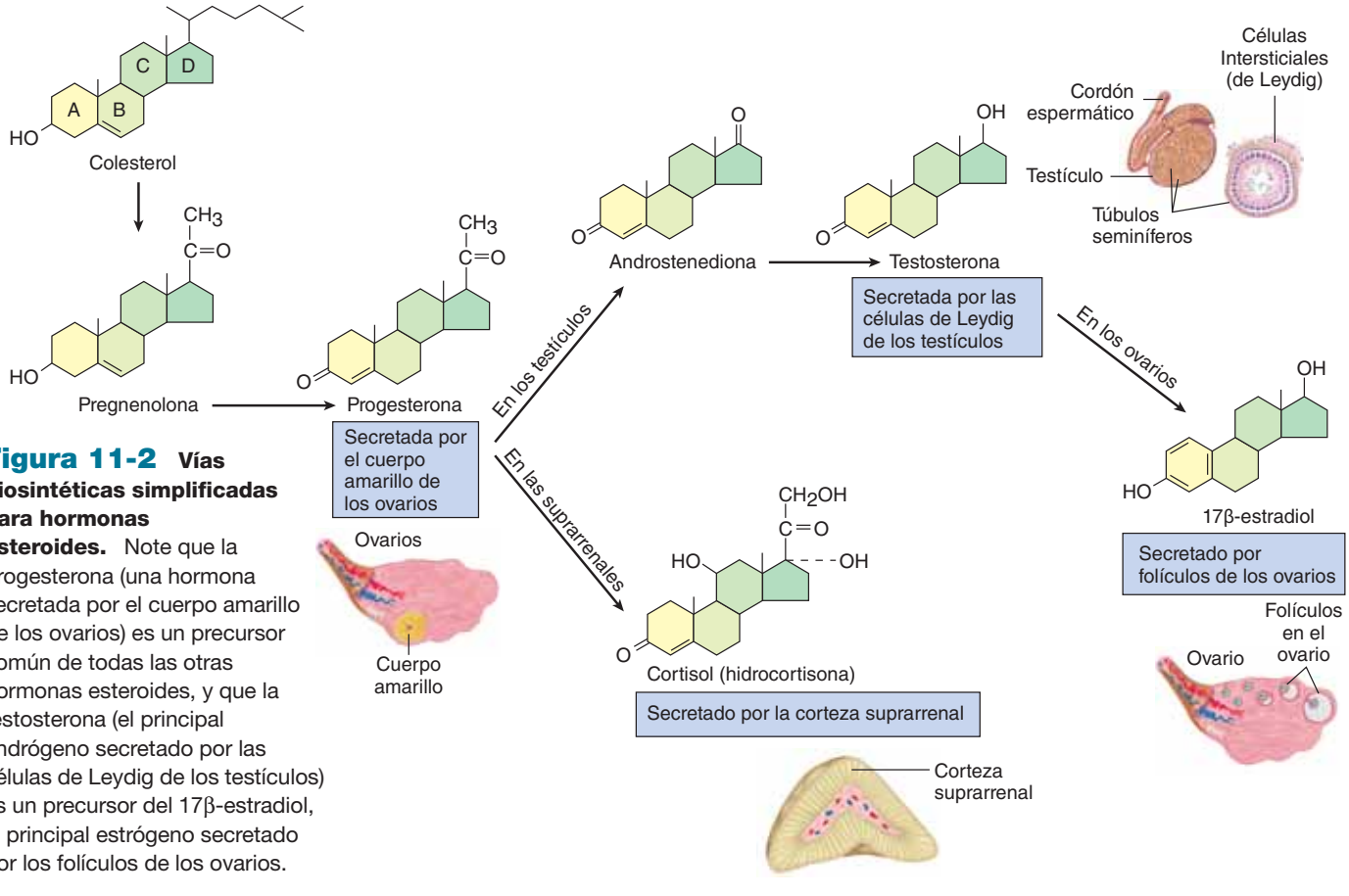


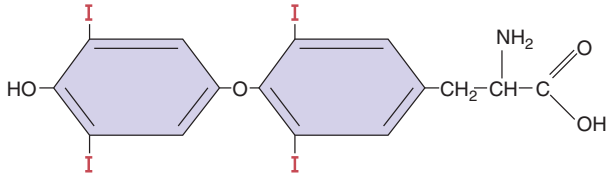
Figura 11-2 Vías biosintéticas simplificadas para hormonas esteroides. Note que la progesterona (una hormona secretada por el cuerpo amarillo de los ovarios) es un precursor común de todas las otras hormonas esteroides, y que la testosterona (el principal andrógeno secretado por las células de Leydig de los testículos) es un precursor del 17β-estradiol, el principal estrógeno secretado por los folículos de los ovarios.

En términos de sus acciones en células blanco, las moléculas de hormona pueden dividirse en las que son polares —y, por ende, hidrosolubles— y las que son no polares —y, de esta manera, insolubles en agua—. (En la figura 2-6 encontrará una exposición sobre la solubilidad del agua.) Dado que las hormonas no polares son liposolubles, suelen denominarse **hormonas lipofílicas**. A diferencia de las hormonas polares, que no pueden pasar a través de membranas plasmáticas, las hormonas lipofílicas pueden entrar en sus células blanco. Estas hormonas lipofílicas comprenden las hormonas esteroides y las hormonas tiroideas.

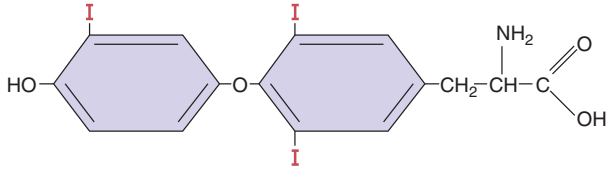
Sólo dos glándulas endocrinas secretan hormonas esteroides: la corteza suprarrenal y las gónadas (figura 11-2). Las gónadas secretan *esteroides sexuales;* la corteza suprarrenal secreta *corticosteroides* (incluso cortisol y aldosterona), y pequeñas cantidades de esteroides sexuales.

Las principales hormonas tiroideas están compuestas de dos derivados del aminoácido tirosina unidos entre sí (figura 11-3). Cuando la hormona contiene cuatro átomos de yodo, se llama *tetrayodotironina* (T_4), o *tiroxina*; cuando contiene tres átomos de yodo, se llama *triyodotironina* (T_3). Aun cuando estas hormonas no son esteroides, se parecen a estos últimos por cuanto son moléculas relativamente pequeñas, no polares. Las hormonas esteroides y tiroideas son activas cuando se toman por vía oral (como una píldora). Los esteroides sexuales son los agentes activos en las píldoras anticonceptivas y las personas cuya tiroides es deficiente (que son hipotiroideas) toman píldoras de hormona tiroidea. En contraste, las hormonas polipeptídicas y glucoproteicas no pueden tomarse por vía oral porque se digerirían hacia fragmentos inactivos antes de ser absorbidas hacia la sangre. De este modo, los diabéticos dependientes de insulina deben inyectarse esta hormona.

Las hormonas polares, hidrosolubles, comprenden polipéptidos, glucoproteínas y las hormonas *catecolaminas* secretadas por la médula suprarrenal, adrenalina y noradrenalina. Estas hormonas se derivan del aminoácido tirosina (figura 9-8). Así, al igual que las hormonas polipeptídicas y glucoproteicas, las catecolaminas son demasiado polares como para pasar a través de la porción fosfolípido de la membrana plasmática. La hormona secretada por la glándula pineal, melatonina, es diferente; derivada del aminoácido no polar triptófano, la melatonina en píldoras puede ser eficaz porque (al igual que los esteroides y la tiroxina), esta hormona puede pasar a través de membranas plasmáticas. Con todo, la melatonina tiene algunas similitudes con las hormonas polares en términos de sus efectos sobre las células.



Tiroxina, o tetrayodotironina (T_4)



Triyodotironina (T_3)

Figura 11-3 Fórmulas estructurales de las hormonas tiroideas. La tiroxina, también llamada tetrayodotironina (T_4), y la triyodotironina (T_3) se secretan en una proporción de 9:1.

Prohormonas y prehormonas

Las moléculas de hormona que afectan el metabolismo de células blanco a menudo se derivan de moléculas "progenitoras", o **precursoras**, menos activas. En el caso de las hormonas polipeptídicas, el precursor puede ser una **prohormona** de cadena más larga que se corta y se empalma entre sí para hacer la hormona. La insulina, por ejemplo, se produce a partir de la **proinsulina** (figura 3-23) dentro de las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. En algunos casos, la prohormona en sí se deriva de una molécula precursora de un tamaño aún mayor; en el caso de la insulina, esta hormona se llama **preproinsulina**. El término **prehormona** en ocasiones se usa para indicar esos precursores de prohormonas.

En algunos casos, la molécula secretada por la glándula endocrina (y que se considera que es la hormona de esa glándula) en realidad es inactiva en las células blanco. Para hacerse activa, las células blanco deben modificar la estructura química de la hormona secretada. Por ejemplo, la tiroxina (T_4) debe cambiarse hacia T_3 dentro de las células blanco para afectar el metabolismo de estas células. De modo similar, la vitamina D_3 secretada por la piel debe ser convertida en 1,25-dihidroxivitamina D_3 para que sea activa en sus células blanco. La testosterona es una hormona activa por sí misma, pero en algunos órganos blanco debe convertirse en dihidrotestosterona (DHT) y otros derivados para ser activa (cuadro 11-3). En este libro, el término *prehormona* se usará para designar las moléculas secretadas por glándulas endocrinas que son inactivas en tanto no son cambiadas por sus células blanco.

Aspectos comunes de las regulaciones neural y endocrina

El hecho de que la regulación endocrina es de naturaleza química podría conducir a creer que difiere de modo fundamental de los sistemas de control neural que dependen de las propiedades eléctricas de las células. Aun así, los potenciales de acción (capítulo 7) comprenden el movimiento de iones a favor de sus gradientes electroquímicos, y esos movimientos también acompañan las acciones de algunas hormonas; de esta manera, los cambios del potencial de membrana no son singulares para el sistema nervioso. Asimismo, casi todas las fibras nerviosas estimulan por medio de la liberación de un neurotransmisor químico las células que inervan. Los neurotransmisores no viajan en la sangre como lo hacen las hormonas, sino que se difunden a través de una hendidura sináptica estrecha hacia la membrana de la célula postsináptica; no obstante, en otros aspectos las acciones de los neurotransmisores son muy similares a las de las hormonas.

Cuadro 11-3 | Conversión de prehormonas en derivados biológicamente activos

Glándula endocrina	Prehormona	Productos activos	Comentarios
Piel	Vitamina D_3	1,25-dihidroxivitamina D_3	La conversión (mediante reacciones de hidroxilación) sucede en el hígado y los riñones
Testículos	Testosterona	Dihidrotestosterona (DHT)	La DHT y otros andrógenos 5α-reducidos se forman en casi todo el tejido dependiente de andrógenos
		17β-estradiol (E_2)	La E_2 se forma en el encéfalo a partir de la testosterona, donde se cree que afecta tanto la función endocrina como la conducta; también se producen pequeñas cantidades de E_2 en los testículos
Tiroides	Tiroxina (T_4)	Triyodotironina (T_3)	La conversión de T_4 en T_3 ocurre en casi todos los tejidos

En realidad, muchas hormonas polipeptídicas, incluso las secretadas por la glándula hipófisis y por el tracto digestivo, se han descubierto en el encéfalo. En ciertos sitios del encéfalo, algunos de estos compuestos se producen y secretan como hormonas. En otras ubicaciones del encéfalo, algunos de estos compuestos al parecer sirven como neurotransmisores. El descubrimiento de hormonas polipeptídicas en organismos unicelulares sugiere que estas moléculas reguladoras aparecieron en etapas tempranas de la evolución, y se incorporaron en la función de tejido nervioso y endocrino conforme estos sistemas evolucionaron.

Independientemente de si una sustancia química particular está actuando como un neurotransmisor o como una hormona, para que funcione en la regulación fisiológica: 1) las células blanco deben tener **proteínas receptoras** específicas que se combinan con la molécula reguladora; 2) la combinación de la molécula reguladora con sus proteínas receptoras debe causar una secuencia de cambios específica en las células blanco, y 3) debe haber un mecanismo para desactivar la acción del regulador. Este mecanismo, que comprende eliminación, o desactivación química, o ambas, rápidas, de las moléculas reguladoras, es esencial porque sin un "interruptor" el control fisiológico sería imposible.

Interacciones hormonales

Un tejido blanco dado por lo general tiene capacidad de respuesta a varias hormonas. Estas hormonas pueden antagonizarse entre sí o funcionar juntas para producir efectos aditivos o complementarios. De este modo, la capacidad de respuesta de un tejido blanco a una hormona particular no sólo es afectada por la concentración de esa hormona, sino también por los efectos de otras hormonas sobre ese tejido. Los términos que se usan para describir las interacciones hormonales son *sinérgico*, *permisivo* y *antagonista*.

Efectos sinérgicos y permisivos

Cuando dos o más hormonas funcionan juntas para producir un resultado particular, se dice que sus efectos son **sinérgicos**; estos efectos pueden ser aditivos o complementarios. La acción de la adrenalina y la noradrenalina sobre el corazón es un buen ejemplo de un efecto aditivo. Cada una de estas hormonas por separado produce un aumento de la frecuencia cardiaca; al actuar juntas en las mismas concentraciones, estimulan un incremento aún mayor de la frecuencia cardiaca. La capacidad de las glándulas de mamífero para producir leche y secretarla (durante la lactación) exige la acción sinérgica de muchas hormonas —estrógeno, cortisol, prolactina y oxitocina— que tienen acciones complementarias. De modo que cada una de estas hormonas promueve un aspecto diferente de la función de las glándulas mamarias, de manera que sus efectos cooperadores se requieren para la lactación.

Se dice que una hormona tiene un **efecto permisivo** sobre la acción de una segunda hormona cuando aumenta la capacidad de respuesta de un órgano blanco a la segunda hormona, o cuando se incrementa la actividad de la segunda hormona. Por ejemplo, la exposición previa del útero a estradiol (el principal estrógeno) induce la formación de proteínas receptoras para progesterona, lo que mejora la respuesta del útero cuando queda expuesto de modo subsiguiente a progesterona. Así, el estradiol tiene un efecto permisivo sobre la capacidad de respuesta del útero a la progesterona.

La vitamina D_3 es una prehormona que debe ser modificada por enzimas en los riñones y el hígado, donde se añaden dos grupos hidroxilo (OH^-) para formar la hormona activa 1,25-dihidroxivitamina D_3. Esta hormona ayuda a aumentar la concentración sanguínea de calcio. La hormona paratiroidea (PTH) tiene un efecto permisivo sobre las acciones de la vitamina D_3 porque estimula la producción de enzimas hidroxilantes en los riñones y el hígado. Por este medio, un incremento de la secreción de PTH tiene un efecto permisivo sobre la capacidad de la vitamina D_3 para estimular la absorción intestinal de calcio.

Efectos antagónicos

En algunas circunstancias, las acciones de una hormona antagonizan los efectos de otra; por ejemplo, durante el embarazo la lactación queda inhibida porque la concentración alta de estrógeno en la sangre inhibe la secreción de prolactina y la acción de la misma. Otro ejemplo de antagonismo es la acción de la insulina y el glucagon (dos hormonas de los islotes pancreáticos) sobre el tejido adiposo; la insulina promueve la formación de grasa, mientras que el glucagon promueve la desintegración de la misma.

Efectos de las concentraciones de hormona sobre la respuesta tisular

La concentración de hormonas en la sangre refleja principalmente el índice de secreción por las glándulas endocrinas. Las hormonas por lo regular no se acumulan en la sangre porque los órganos blanco y el hígado las eliminan con rapidez. La **vida media** de una hormona —el tiempo requerido para que la concentración plasmática de una hormona dada se reduzca a la mitad— varía de minutos a horas para casi todas las hormonas (sin embargo, la hormona tiroidea tiene una vida media de varios días). Las hormonas eliminadas de la sangre por el hígado se convierten, mediante reacciones enzimáticas, en productos menos activos. Por ejemplo, los esteroides se convierten en derivados polares más hidrosolubles, que se liberan hacia la sangre y se excretan en la orina y la bilis.

Los efectos de las hormonas dependen mucho de la concentración. Sólo se producen respuestas tisulares normales cuando las hormonas están presentes dentro de su rango de concentración normal o *fisiológica*. Cuando algunas hormonas se toman en concentración anormalmente alta, o *farmacológica* (como cuando se toman como fármacos), sus efectos pueden diferir de los producidos por concentraciones más bajas, más fisiológicas. En parte, esto puede originarse por la unión de la hormona a concentraciones farmacológicas a los receptores de hormonas diferentes (pero estrechamente relacionadas), de modo que se producen efectos anormales. En el caso de las hormonas esteroides, las concentraciones farmacológicas pueden causar la producción anormal de derivados con diferentes efectos biológicos. Así, por ejemplo, cantidades farmacológicas de andrógenos dan por resultado la producción de cantidades anormales de estrógenos, mismas que se derivan de los andrógenos (figura 11-2).

De esta manera, las dosis farmacológicas de hormonas, en especial de esteroides, pueden producir efectos secundarios difundidos y a menudo perjudiciales. Por ejemplo, las personas con enfermedades inflamatorias que se tratan con dosis altas de cortisona durante periodos prolongados pueden presentar osteoporosis y cambios característicos en la estructura de tejidos blandos. Las píldoras anticonceptivas, que contienen esteroides sexuales, suscitan diversos efectos secundarios potenciales que no podrían haberse predicho en 1960, cuando se introdujo "la píldora" por vez primera. En esa época, las concentraciones de esteroides sexuales eran mucho más altas que las que contienen las píldoras que se comercializan hoy.

Efectos de preparación (cebado)

Las variaciones de la concentración de hormona dentro del rango fisiológico, normal, pueden afectar la capacidad de respuesta de las células blanco. Esto se debe en parte a los efectos de hormonas polipeptídicas y glucoproteicas sobre el número de sus proteínas receptoras en células blanco. Pueden formarse más receptores en las células blanco en respuesta a hormonas particulares. Pequeñas cantidades de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) secretada por el hipotálamo, por ejemplo, aumentan la sensibilidad de las células de la parte anterior de la hipófisis a estimulación adicional por GnRH; se trata de un *efecto de preparación,* causado en gran parte por la **regulación ascendente** de receptores. En este proceso, se insertan en la membrana plasmática números incrementados de proteínas receptoras para la hormona que se está preparando (en este caso, GnRH). De este modo, la estimulación subsiguiente por GnRH causa una mayor respuesta de la parte anterior de la hipófisis.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

Los **esteroides anabólicos** son andrógenos sintéticos (hormonas masculinas) que promueven la síntesis de proteína en músculos y otros órganos. Casi todas las organizaciones atléticas prohíben el uso de estos medicamentos por físicoculturistas, levantadores de pesas y otros. Si bien la administración de andrógenos exógenos promueve la fuerza muscular, también causa diversos efectos secundarios indeseables. Puesto que el hígado y el tejido adiposo pueden convertir los andrógenos en estrógenos, los atletas varones que toman andrógenos exógenos pueden presentar *ginecomastia* —un crecimiento anormal del tejido mamario parecido al de la mujer—. Las concentraciones altas de andrógenos exógenos también inhiben la secreción de FSH y LH a partir de la hipófisis, lo que produce atrofia de los testículos y disfunción eréctil. Los andrógenos exógenos también promueven el acné, la conducta agresiva, la calvicie con patrón masculino y el cierre prematuro de los discos epifisarios (placas de crecimiento en los huesos), lo que atrofia el crecimiento de adolescentes. Las usuarias de andrógenos exógenos muestran masculinización y conducta antisocial. En ambos sexos, los esteroides anabólicos aumentan la concentración sanguínea de colesterol de LDL (el "colesterol malo") y de triglicéridos, mientras que disminuyen la de colesterol de HDL (el "colesterol bueno"), lo que incrementa el riesgo de cardiopatía y apoplejía en los usuarios.

Desensibilización y regulación descendente

Se ha hallado que la exposición prolongada a concentraciones altas de hormonas polipeptídicas *desensibiliza* las células blanco. Así, la exposición subsiguiente a la misma concentración de la misma hormona produce menos respuesta del tejido blanco. Se ha mostrado que esa desensibilización y **regulación descendente** de receptores ocurre, por ejemplo, en células adiposas expuestas a concentraciones altas de insulina y en células testiculares expuestas a concentraciones altas de LH. Tal desensibilización y regulación descendente de receptores se ha mostrado, por ejemplo, en células adiposas expuestas a concentraciones altas de insulina, y en células testiculares expuestas a concentraciones altas de LH.

A fin de prevenir desensibilización en circunstancias normales, muchas hormonas polipeptídicas y glucoproteicas se secretan en brotes más que de manera continua. Esta **secreción pulsátil** es un aspecto importante, por ejemplo, en el control hormonal del sistema reproductor. La secreción pulsátil de GnRH y LH se necesita para prevenir desensibilización; cuando estas hormonas se presentan continuamente de modo artificial, producen un decremento (más que el aumento normal) de la función gonadal. Este efecto tiene implicaciones clínicas importantes (sección 20.2).

PUNTOS DE CONTROL

1a. Compare las cuatro clases químicas de hormonas con referencia a hormonas dentro de cada clase.

1b. Defina *prohormona* y *prehormona*, y dé ejemplos de cada una de estas moléculas.

1c. Describa las características comunes de las hormonas y los neurotransmisores.

2a. Liste los términos que se emplean para describir interacciones hormonales y dé ejemplos.

2b. Explique de qué modo la respuesta del cuerpo a una hormona dada puede quedar afectada por la concentración de esa hormona en la sangre.

11.2 MECANISMOS DE ACCIÓN HORMONAL

Los mecanismos por medio de los cuales las hormonas actúan sobre sus células blanco dependen de la naturaleza química de las hormonas. Las hormonas no polares pueden pasar con facilidad a través de membranas plasmáticas y, de esta manera, se unen a proteínas receptoras dentro de sus células blanco; éstos son receptores nucleares, que funcionan al regular la expresión de gen. En contraste, las hormonas polares no entran a sus células blanco sino que se unen a receptores sobre la membrana plasmática. Entonces, estas hormonas ejercen sus efectos mediante sistemas de segundo mensajero.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

3. Explicar los mecanismos de acción de las hormonas esteroides y tiroideas.

4. Describir los mecanismos por medio de los cuales otras hormonas ejercen sus efectos sobre células blanco.

Si bien cada hormona ejerce sus propios efectos característicos sobre células blanco, las hormonas que están en la misma categoría química tienen mecanismos de acción similares. Estas similitudes comprenden la ubicación de proteínas receptoras celulares, y los eventos que ocurren en las células blanco tras la combinación de la hormona con su proteína receptora.

La sangre lleva las hormonas hacia cada célula del organismo, pero sólo las **células blanco** tienen la capacidad para responder a estas hormonas. Para responder a cualquier hormona dada, una célula blanco debe tener proteínas receptoras específicas para esa hormona. La interacción entre proteína receptora y hormona es muy específica. Además de esta propiedad de *especificidad,* las hormonas se unen a receptores con *afinidad alta* (fuerza de enlace alta) y *capacidad baja*. Esta última característica se refiere a la posibilidad de saturar receptores con moléculas de hormona debido al número limitado (por lo general algunos miles) de receptores por cada célula blanco. Note que las características de especificidad y saturación que se aplican a las proteínas receptoras son similares a las características de enzimas y proteínas transportadoras comentadas en los capítulos 4 y 6.

La ubicación de las proteínas receptoras de una hormona en sus células blanco depende de la naturaleza química de la hormona. Dado que las hormonas lipofílicas (esteroides y tiroxina) pueden pasar a través de la membrana plasmática y entrar a sus células blanco, las proteínas receptoras para hormonas lipofílicas están dentro del citoplasma y el núcleo. Las hormonas hidrosolubles (catecolaminas, polipéptidos y glucoproteínas) no pueden pasar a través de la membrana plasmática, de modo que sus receptores están ubicados sobre la superficie externa de la membrana. En estos casos, la acción de la hormona exige la activación de segundos mensajeros dentro de la célula.

Hormonas que se unen a proteínas receptoras nucleares

A diferencia de las hormonas hidrosolubles, las hormonas esteroides y tiroideas lipofílicas no viajan disueltas en la porción acuosa del plasma; más bien, son transportadas hacia sus célu-

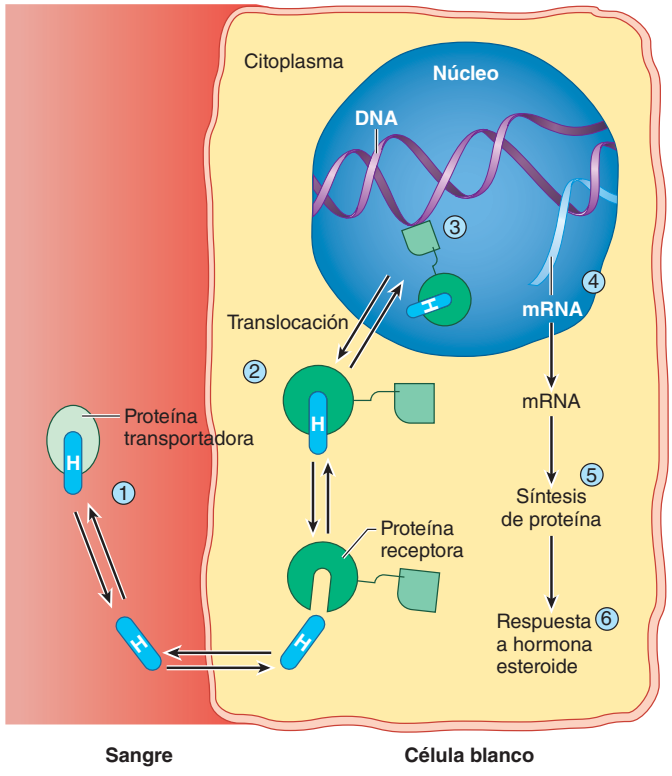


Figura 11-4 Mecanismo de acción de hormona esteroide. 1) Las hormonas esteroides, que se transportan unidas a proteínas transportadoras en el plasma, se disocian de sus transportadores plasmáticos y pasan a través de la membrana plasmática de su célula blanco. 2) La hormona esteroide se une a receptores, que pueden estar en el citoplasma. 3) El receptor unido a hormona se transloca hacia el núcleo, donde se une al DNA. 4) Esto estimula la transcripción genética, lo que da por resultado síntesis de nuevo mRNA. 5) El mRNA recién formado codifica para la producción de nuevas proteínas, que 6) producen los efectos hormonales en la célula blanco. APR

las blanco fijas a *proteínas transportadoras* en el plasma. Estas hormonas después deben disociarse de sus proteínas transportadoras en la sangre con el objeto de pasar a través del componente lípido de la membrana plasmática y entrar a la célula blanco, dentro de la cual se encuentran sus proteínas receptoras (figura 11-4).

Los receptores para las hormonas lipofílicas se conocen como **receptores de hormonas nucleares** porque funcionan dentro del núcleo de la célula para activar la transcripción genética (producción de mRNA). De esta manera, los receptores de hormona nucleares funcionan como **factores de transcripción** que primero deben activarse mediante unión a sus ligandos hormona. El mRNA recién formado producido por genes activados dirige la síntesis de proteínas específicas, incluso proteínas enzima que modifican el metabolismo de la célula blanco.

Cada receptor de hormona nuclear tiene dos regiones, o dominios: un *dominio de unión a ligando (hormona)* y un *dominio de unión a DNA* (figura 11-5). El receptor debe activarse por unión a su ligando hormona antes de unirse a una región específica del DNA, que se llama un **elemento de respuesta a hormona**. Es un tramo de DNA corto, compuesto de bases de nucleótidos características, ubicadas junto al gen que se transcribirá en respuesta al receptor nuclear activado por hormona.

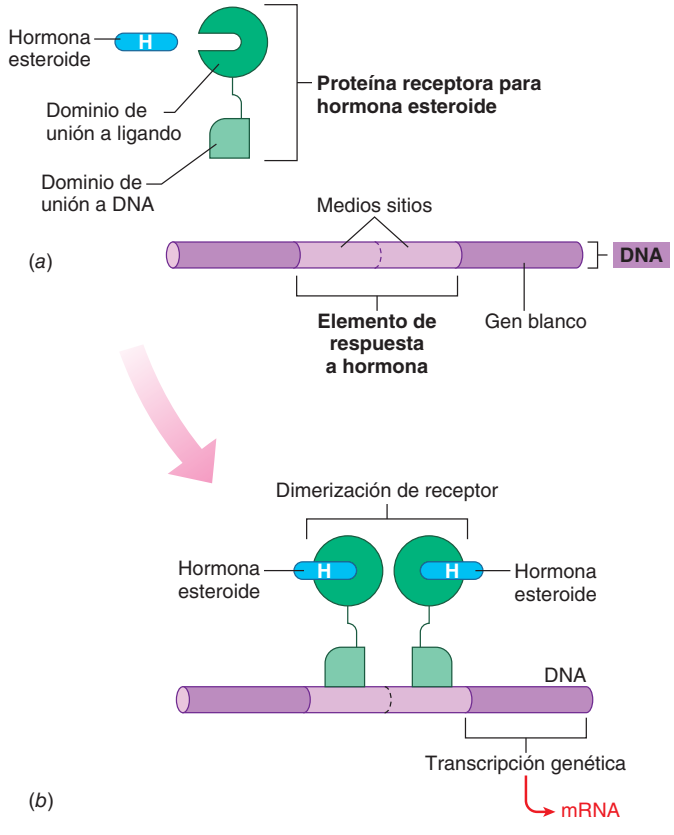


Figura 11-5 **Receptores para hormonas esteroides.** *a*) Cada proteína nuclear receptora de hormona tiene un dominio de unión a ligando, que se une a una molécula de hormona, y un dominio de unión a DNA, que se une al elemento de respuesta a hormona del DNA. *b*) La unión de la hormona hace que el receptor se dimerice sobre los medios sitios del elemento de respuesta a hormona, lo cual estimula la transcripción genética (síntesis de RNA). AP|R

Se dice que los receptores nucleares constituyen una superfamilia compuesta de dos familias principales: la *familia de esteroides* y la *familia de hormona tiroidea (o no esteroides)*. Además del receptor para hormona tiroidea, esta última familia también incluye los receptores para la forma activa de la vitamina D, y para ácido retinoico (derivado de la vitamina A, o retinol). La vitamina D y el ácido retinoico, al igual que las hormonas esteroides y tiroideas, son moléculas lipofílicas que desempeñan papeles importantes en la regulación de la función celular y las propiedades fisiológicas de órganos.

La biología molecular ha introducido una nueva era en la investigación endocrina, donde se pueden identificar receptores nucleares, y clonar los genes que codifican para los mismos, antes de que se conozcan sus ligandos hormona. En realidad, científicos en la actualidad han identificado el ligando hormona para sólo aproximadamente la mitad de los alrededor de 70 diferentes receptores nucleares que ahora se conocen. Los receptores para ligandos hormona desconocidos se llaman **receptores huérfanos**; por ejemplo, el receptor conocido como el receptor X retinoide (abreviado RXR) fue un huérfano hasta que se descubrió su ligando, el ácido 9-*cis*-retinoico (un derivado de la vitamina A). La importancia de este receptor se describirá en breve.

Mecanismo de acción de hormonas esteroides

En general, las hormonas esteroides ejercen sus efectos al entrar a sus células blanco y unirse a proteínas receptoras nucleares. Así, influyen sobre su tejido blanco al estimular la transcripción genética; este mecanismo se conoce como *acción genómica* de los esteroides, y requiere al menos 30 minutos para funcionar. Aun cuando es el mecanismo de acción de esteroide clásicamente descrito, no explica la observación de que algunos efectos suceden en cuestión de segundos a minutos. Estos efectos son demasiado rápidos como para que se expliquen por unión a receptores nucleares y cambios de la expresión genética. Esta *acción no genómica* más rápida de los esteroides puede ocurrir en el citoplasma de las células blanco y comprender la activación de sistemas de segundo mensajero, de modo similar a la manera en que las hormonas polares regulan sus células blanco (que se comentará en breve). Las acciones genómicas de los esteroides se encuentran mejor establecidas y, de este modo, en esta sección sólo se describirán los efectos genómicos de las hormonas esteroides.

En el mecanismo genómico clásico de la acción de hormonas esteroides, los receptores para estas últimas se encuentran en el citoplasma antes de que llegue el esteroide. No obstante, dependiendo del esteroide y del tejido, también puede haber receptores de esteroide no unidos en el núcleo. (La distribución particular del receptor entre el citoplasma y el núcleo varía.) Cuando los receptores citoplasmáticos se unen a sus ligandos hormona esteroide específicos, se *translocan* (se mueven) hacia el núcleo. Una vez que el complejo de hormona esteroide-proteína receptora se encuentra en el núcleo, su dominio de unión a DNA se une al elemento de respuesta a hormona específico del DNA (figura 11-4).

El elemento de respuesta a hormona del DNA consta de dos *medios sitios*, cada uno de seis bases de nucleótidos de largo, separados por un segmento espaciador de tres nucleótidos (figura 11-5). Un receptor de esteroide, unido a una molécula de la hormona esteroide, se fija como una unidad única a uno

de los medios sitios. Otro receptor de esteroide, unido a otra hormona esteroide, se fija al otro medio sitio del elemento de respuesta a hormona. El proceso de dos unidades de receptor que se unen en dos medios sitios se llama **dimerización** (figura 11-5). Puesto que ambas unidades receptoras del par son iguales, se dice que el receptor de esteroide forma un *homodímero.* (La situación es diferente para la familia de receptores no de esteroides, como se describirá.) Una vez que ha sucedido dimerización, el receptor de hormona nuclear activado estimula la transcripción de genes particulares y, así, la regulación hormonal de la célula blanco (figura 11-4).

Incluso este mecanismo genómico clásico de acción de hormona esteroide es una simplificación excesiva; por ejemplo, hay fármacos, como el *tamoxifeno* (véase el siguiente recuadro de Aplicación clínica), que actúan como estrógeno en un órgano, mientras que antagonizan la acción del estrógeno en otro órgano. El estudio del tamoxifeno y otros *moduladores selectivos de receptor de estrógeno* (SERM, del inglés *selective estrogen receptor modulators*) ha revelado que la acción de los estrógenos ¡requiere de más de 20 proteínas reguladoras diferentes — llamadas **coactivadores** y **correpresores**— además del receptor de estrógeno! Los coactivadores y correpresores activan o reprimen factores de transcripción (proteínas que regulan la transcripción genética) específicos, pero no se unen por sí mismos al DNA. Los coactivadores y correpresores en este caso se unen a bolsas específicas para ellos en el receptor de estrógeno, que están separadas de los sitios de unión a hormona (dominios de unión a ligando). Por este medio, los coactivadores y correpresores promueven o inhiben la capacidad del estrógeno para estimular la transcripción genética. Los SERM pueden tener diferentes efectos sobre diferentes órganos porque, aun cuando se unen al receptor de estrógeno, pueden reclutar proteínas coactivadoras en un órgano pero no en otro órgano.

Cuando un ligando de hormona esteroide se une a su proteína receptora nuclear (en el dominio de unión a ligando, figura 11-5), cambia la estructura de la proteína receptora. Esto causa 1) eliminación de un grupo de proteínas (llamadas *proteínas de choque por calor*) que evitan que el receptor se una al DNA, y 2) reclutamiento de proteínas coactivadoras, mientras que se evita que las proteínas correpresoras se unan al receptor. Las proteínas coactivadoras forman un complejo que modifica la estructura de la cromatina y facilita la transcripción del DNA (esto es, la síntesis de RNA) en el elemento de respuesta a hormona del DNA. Como resultado, la hormona esteroide estimula a la célula para que produzca proteínas particulares.

APLICACIÓN CLÍNICA

La capacidad de diferentes tejidos para responder al estrógeno de distintos modos tiene importancia en el tratamiento de cánceres sensibles a estrógeno. Por ejemplo, se practican análisis para receptores de estrógeno en células de **cáncer mamario** a fin de ver si podría inhibirse su crecimiento por medio de medicamentos antiestrógeno. El **tamoxifeno** y el **raloxifeno** se clasifican como **moduladores selectivos de receptor de estrógeno (SERM)**. El tamoxifeno se une a receptores de estrógeno, pero tiene diferentes efectos en distintos tejidos: tiene una acción antiestrógeno en la mama, pero promueve los efectos estrogénicos en células óseas y endometriales (uterinas). El raloxifeno tiene un efecto estrogénico sobre el hueso, no así sobre el endometrio; de este modo, está aprobado por la FDA como un tratamiento para osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Los científicos esperan usar SERM para aprender más acerca de las acciones de los estrógenos, y emplear este conocimiento en la creación de fármacos que tratarán de manera selectiva el cáncer mamario, la osteoporosis y la cardiopatía coronaria.

Mecanismos de acción de hormona tiroidea

Como se comentó, la principal hormona secretada por la glándula tiroides es la tiroxina, o tetrayodotironina (T_4). Al igual que las hormonas esteroides, la tiroxina viaja en la sangre unida a proteínas transportadoras (principalmente a *globulina transportadora de tiroxina*, o *TBG [thyroxine-binding globulin]*). La tiroides también secreta una pequeña cantidad de triyodotironina, o T_3. Sin embargo, las proteínas transportadoras tienen afinidad más alta por T_4 que por T_3 y, como resultado, la cantidad de T_3 no unida (o "libre") en el plasma es aproximadamente 10 veces mayor que la cantidad de T_4 libre.

Alrededor de 99.96% de la tiroxina en la sangre está fija a proteínas transportadoras en el plasma; el resto está libre; sólo la tiroxina y la T_3 libres pueden entrar a las células blanco. La tiroxina unida a proteína sirve como un reservorio de esta hormona en la sangre (éste es el motivo por el cual se requiere un par de semanas luego de la extirpación quirúrgica de la tiroides para que aparezcan los síntomas de hipotiroidismo). Una vez que la tiroxina libre pasa hacia el citoplasma de la célula blanco, se convierte mediante enzimas en T_3. Es la T_3, más que la T_4, la que es activa dentro de las células blanco (sección 11.1).

A diferencia de las proteínas receptoras de hormona esteroide, las proteínas receptoras de hormona tiroidea están en el núcleo unidas al DNA (figura 11-7) incluso en ausencia de su ligando de hormona tiroidea. El elemento de respuesta a hormona tiroidea del DNA tiene dos medios sitios, pero a diferencia de lo que ocurre con los receptores de esteroide, el receptor de hormona tiroidea (para T_3) sólo se une a uno de los medios sitios. El otro medio sitio de DNA se une al receptor para el derivado de la vitamina A, ácido 9-*cis*-retinoico. Cuando el receptor de hormona tiroidea (que se abrevia *TR*) y el receptor de ácido 9-*cis*-retinoico (que se abrevia *RXR*) se une a los dos medios sitios de DNA del elemento de respuesta a hormona, los dos receptores forman un *heterodímero.* Este término se usa porque éstos son receptores diferentes (en contraste con el homodímero formado por dos receptores de hormona esteroide sobre sus medios sitios de DNA).

En ausencia de su ligando de hormona tiroidea (T_3), los receptores de hormona tiroidea reclutan proteínas correpresoras que inhiben la transcripción genética. De este modo, aunque el TR y el RXR están unidos al DNA, el elemento de respuesta a hormona está inhibido. Cuando el receptor de hormona tiroidea se une a su ligando T_3, las proteínas correpresoras son eliminadas y degradadas por proteosomas (capítulo 3), mientras que se reclutan proteínas coactivadoras. Así, las proteínas receptoras nucleares para hormona tiroidea no pueden estimular la transcripción genética sino hasta que se unen a sus ligandos hormona.

La T_3 puede entrar a la célula desde el plasma, pero en su mayor parte se produce en la célula por conversión desde T_4.

En uno u otro caso, emplea algunas proteínas de unión inespecíficas en el citoplasma como "escalones" para entrar al núcleo, donde la T_3 se une al dominio de unión a ligando del receptor (figura 11-6). Una vez que sucede esto, el receptor de hormona tiroidea cambia de forma, lo que permite la eliminación de las proteínas correpresoras y el reclutamiento de proteínas coactivadoras que promueven la transcripción genética. A continuación, la producción de mRNA específico codifica para la síntesis de proteínas enzima específicas que cambian el metabolismo de la célula blanco (figuras 11-6 y 11-7).

Este patrón de regulación es similar para otros receptores nucleares que forman heterodímeros con el RXR; por ejemplo, el receptor para 1,25-dihidroxivitamina D_3, la forma activa de la vitamina D, también forma heterodímeros con el receptor para ácido 9-*cis*-retinoico (el receptor RXR) cuando se une a DNA y activa genes. Así, el receptor RXR y su ligando derivado de la vitamina A, forman un enlace entre los mecanismos de acción de hormona tiroidea, vitamina A y vitamina D, junto con los de algunas otras moléculas que son reguladores importantes de la expresión genética.

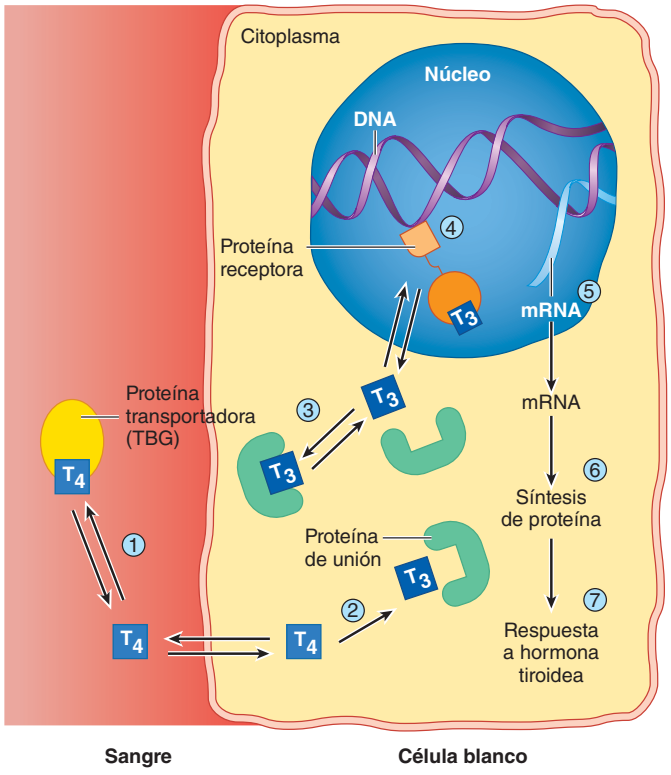


Figura 11-6 Mecanismo de acción de hormona tiroidea. 1) La tiroxina (T_4), transportada a la célula blanco unida a su proteína transportadora en el plasma, se disocia de su transportador y pasa a través de la membrana plasmática de su célula blanco. 2) En el citoplasma, la T_4 se convierte en T_3 (triyodotironina), que 3) emplea proteínas de unión para entrar al núcleo. 4) El complejo de hormona-receptor se une al DNA, 5) lo que estimula la síntesis de nuevo mRNA. 6) El mRNA recién formado codifica para la síntesis de nuevas proteínas, que 7) producen los efectos hormonales en la célula blanco. APR

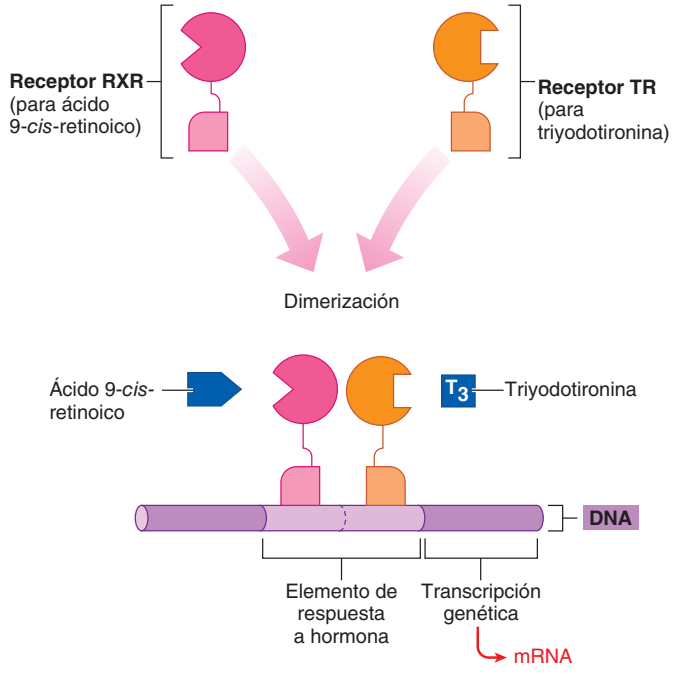


Figura 11-7 Receptor para triyodotironina (T_3). La proteína receptora nuclear para T_3 forma un dímero con la proteína receptora para ácido 9-*cis*-retinoico, un derivado de la vitamina A. Esto ocurre cuando cada uno se une a su ligando y al elemento de respuesta a hormona del DNA. Así, se requiere ácido 9-*cis*-retinoico para la acción de T_3. El heterodímero formado en el DNA estimula la transcripción genética.

Hormonas que usan segundos mensajeros

Las hormonas que son catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), polipéptidos y glucoproteínas no pueden pasar a través de la membrana lípida de la membrana plasmática de la célula blanco. Si bien algunas de estas hormonas pueden entrar a la célula por medio de pinocitosis, casi todos sus efectos se producen por su unión a proteínas receptoras sobre la superficie externa de la membrana de la célula blanco. Dado que ejercen sus efectos sin entrar a las células blanco, las acciones de estas hormonas deben estar mediadas por otras moléculas dentro de dichas células. Si se piensa en las hormonas como "mensajeros" de las glándulas endocrinas, los mediadores intracelulares de la acción de la hormona pueden llamarse **segundos mensajeros**. (El concepto de segundos mensajeros se presentó en la sección 6.5.) De este modo, los segundos mensajeros son un componente de *mecanismos de transducción de señal,* porque se transducen señales extracelulares (hormonas) hacia señales intracelulares (segundos mensajeros).

Cuando estas hormonas se unen a proteínas receptoras de membrana, deben activar proteínas específicas en la membrana plasmática para producir los segundos mensajeros requeridos para ejercer sus efectos. Con base en la enzima de membrana activada, es posible distinguir sistemas de segundo mensajero que comprenden la activación de 1) adenilato ciclasa, 2) fosfolipasa C y 3) tirosina cinasa.

Sistema de segundo mensajero de adenilato ciclasa-AMP cíclico

El **monofosfato de adenosina cíclico** (que se abrevia **cAMP**) fue el primer "segundo mensajero" que se descubrió y es el que se entiende mejor. Cuando la adrenalina y noradrenalina se unen a sus receptores β-adrenérgicos (capítulo 9), los efectos de estas hormonas se deben a la producción de cAMP dentro de las células blanco. Más tarde se descubrió que los efectos de muchas hormonas polipeptídicas y glucoproteicas (pero no de todas) también están mediados por cAMP.

Cuando una de estas hormonas se une a su proteína receptora, causa la disociación de una subunidad desde el complejo de proteínas G (cuadro 7-6). Esta subunidad de proteína G se mueve a través de la membrana hasta que llega a la enzima **adenilato** (o *adenilil*) **ciclasa** (figura 11-8). La subunidad de proteína G a continuación se une a, y activa, esta enzima, la cual cataliza la reacción que sigue dentro del citoplasma de la célula:

$$\text{ATP} \rightarrow \text{cAMP} + \text{PP}_i$$

De esta manera, el trifosfato de adenosina (ATP) se convierte en cAMP y dos fosfatos inorgánicos (*pirofosfato*, que se abrevia PP_i). Por consiguiente, como resultado de la interacción de la hormona con su receptor, y la activación de la adenilato ciclasa, la concentración intracelular de cAMP se incrementa. El cAMP activa una enzima previamente inactiva en el citoplasma llamada **proteína cinasa**. La forma inactiva de esta enzima consiste en dos subunidades: una subunidad catalítica y una subunidad reguladora. La enzima se produce en una forma inactiva y sólo se activa cuando el cAMP se fija a la subuni-

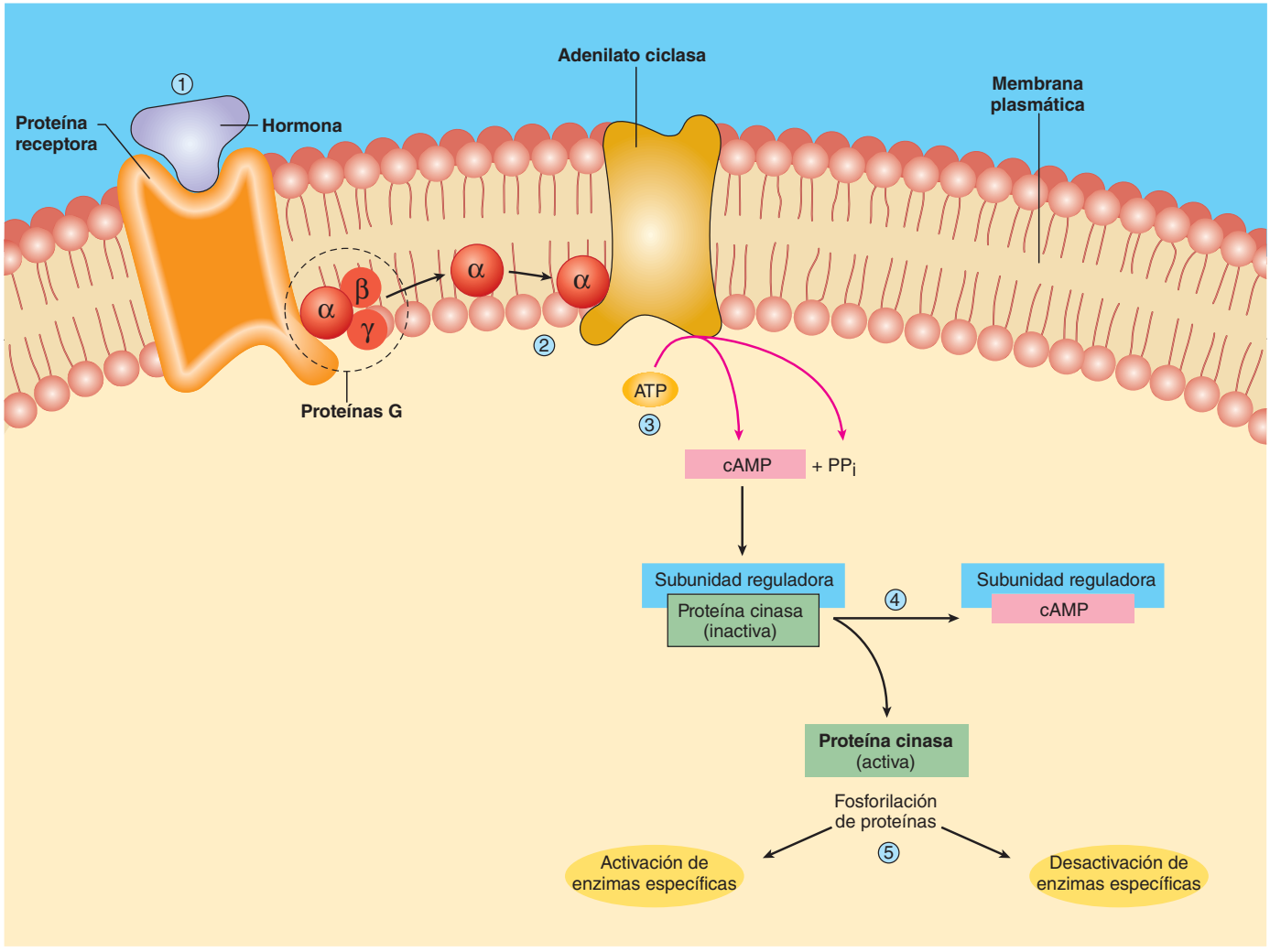


Figura 11-8 **Sistema de segundo mensajero de adenilato ciclasa-cAMP.** 1) La hormona se une a su receptor en la membrana plasmática de la célula blanco. 2) Esto causa la disociación de proteínas G, lo que permite que la subunidad α (alfa) libre active la adenilato ciclasa. 3) Esta enzima cataliza la producción de cAMP, que 4) elimina la subunidad reguladora de la proteína cinasa. 5) La proteína cinasa activa fosforila otras proteínas enzima, lo que activa o desactiva enzimas específicas y, de este modo, produce los efectos hormonales sobre la célula blanco. APR

dad reguladora. La unión de cAMP a la subunidad reguladora hace que se disocie de la subunidad catalítica, que entonces se hace activa (figura 11-8). En resumen, la hormona —que actúa mediante un aumento de la producción de cAMP— causa un incremento de la actividad de la enzima proteína cinasa dentro de sus células blanco.

La proteína cinasa activa cataliza la fosforilación (la fijación de grupos fosfato a) de diferentes proteínas en las células blanco; esto hace que algunas enzimas queden activadas y otras, desactivadas. Así, el cAMP, al actuar por medio de la proteína cinasa, modula la actividad de enzimas que ya están presentes en la célula blanco. Esto altera el metabolismo del tejido blanco de un modo característico de las acciones de esa hormona específica (cuadro 11-4).

Al igual que todas las moléculas que tienen actividad biológica, el cAMP debe desactivarse con rapidez para que funcione con eficacia como un segundo mensajero en la acción de hormona. Esta desactivación se logra mediante la **fosfodiesterasa**, una enzima dentro de las células blanco que hidroliza cAMP hacia una forma inactiva. Por medio de la acción de la fosfodiesterasa, el efecto estimulador de una hormona que usa cAMP como un segundo mensajero depende de la generación continua de nuevas moléculas de cAMP y, de esta manera, depende de la magnitud de la secreción de la hormona.

Además del cAMP, el **monofosfato de guanosina cíclico** (cGMP) funciona como un segundo mensajero en ciertos casos; por ejemplo, la molécula reguladora óxido nítrico (capítulo 7 y sección 11.7) ejerce sus efectos sobre el músculo liso al estimular la producción de cGMP en sus células blanco. Un ejemplo de esto es la relajación del músculo liso vascular que produce erección del pene (figura 20-21). De hecho, como se ilustra en esta figura, el medicamento sildenafil ayuda a tratar la disfunción eréctil al inhibir la enzima fosfodiesterasa que desintegra el cGMP.

Cuadro 11-4 | Secuencia de eventos que comprenden cAMP como un segundo mensajero

1. La hormona se une a su receptor sobre la superficie externa de la membrana plasmática de la célula blanco
2. La interacción entre hormona y receptor actúa por medio de proteínas G para estimular la actividad de la adenilato ciclasa sobre el lado citoplasmático de la membrana
3. La adenilato ciclasa activada cataliza la conversión de ATP en cAMP dentro del citoplasma
4. El cAMP activa enzimas proteína cinasa que ya estaban presentes en el citoplasma en un estado inactivo
5. La proteína cinasa dependiente de cAMP activada transfiere grupos fosfato hacia (fosforila) otras enzimas en el citoplasma
6. La fosforilación incrementa o inhibe la actividad de enzimas específicas
7. La actividad enzimática alterada media la respuesta de la célula blanco a la hormona

APLICACIÓN CLÍNICA

Los fármacos que inhiben la actividad de la fosfodiesterasa evitan la desintegración del cAMP y, de este modo, dan por resultado aumento de las concentraciones de cAMP dentro de las células blanco. Por ejemplo, el medicamento **teofilina** y sus derivados se emplean en clínica para incrementar las concentraciones de cAMP dentro del músculo liso bronquiolar. Esto duplica y aumenta el efecto de la adrenalina sobre los bronquíolos (lo que produce dilatación) en personas que sufren asma (las causas y los tratamientos del asma se comentan en el capítulo 16).

La teofilina, junto con la **cafeína**, se clasifica como una *metilxantina.* Estos fármacos no sólo aumentan las cifras de cAMP al inhibir la fosfodiesterasa, sino que también bloquean de manera selectiva proteínas receptoras para adenina. La adenina puede ser producida en el líquido extracelular a partir de ATP liberado por neuronas del sistema nervioso autónomo o por otras células. Dado que la adenosina puede causar broncoconstricción en asmáticos, los efectos broncodilatadores de las metilxantinas pueden producirse tanto por un incremento de la concentración de cAMP como por un decremento de la estimulación de sus receptores por adenina.

Sistema de segundo mensajero fosfolipasa C-Ca^{2+}

La concentración de Ca^{2+} en el citoplasma se mantiene muy baja mediante la acción de transportadores de transporte activo —bombas de calcio— en la membrana plasmática. Por medio de la acción de estas bombas, la concentración de Ca^{2+} en el citoplasma se reduce a sólo aproximadamente una diezmilésima parte de su concentración en el líquido extracelular. Además, el retículo endoplasmático (capítulo 3) de muchas células contiene bombas de calcio que transportan de manera activa Ca^{2+} desde el citoplasma hacia las cisternas del retículo endoplasmático. El gradiente de concentración empinado para Ca^{2+} que sobreviene permite que diversos estímulos evoquen una difusión rápida, aunque breve, de Ca^{2+} hacia el citoplasma, lo que puede servir como una señal en diferentes sistemas de control.

Así, por ejemplo, en los botones terminales de axones, la entrada de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} regulados por voltaje en la membrana plasmática sirve como una señal para la liberación de neurotransmisores (figura 7-23). De modo similar, cuando los músculos se estimulan para que se contraigan, el Ca^{2+} acopla la excitación eléctrica de la célula muscular a los procesos mecánicos de la contracción (sección 12.2). Además, ahora se sabe que el Ca^{2+} sirve como una parte de un sistema de segundo mensajero en la acción de varias hormonas.

Cuando la adrenalina estimula sus órganos blanco, primero debe unirse a las proteínas receptoras adrenérgicas en la membrana plasmática de sus células blanco. Hay dos tipos de receptores adrenérgicos: α y β (figura 9-10). La estimulación de los receptores β-adrenérgicos por adrenalina da por resultado la activación de adenilato ciclasa y la producción de cAMP. En contraste, la estimulación de receptores α_1-adrenérgicos por la adrenalina activa la célula blanco mediante el sistema de segundo mensajero de Ca^{2+} (figura 11-10).

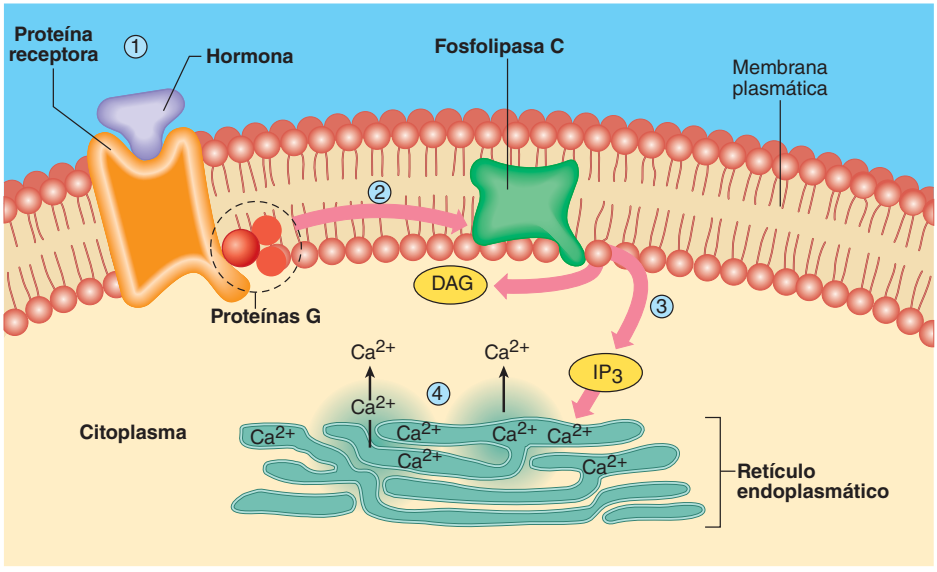


Figura 11-9 Sistema de segundo mensajero de fosfolipasa C-Ca^{2+}. 1) La hormona se une a su receptor en la membrana plasmática de su célula blanco, 2) lo que causa la disociación de proteínas G. 3) Una subunidad de proteína G viaja a través de la membrana plasmática y activa la fosfolipasa C, que cataliza la desintegración de un fosfolípido de membrana particular hacia DAG (diacilglicerol) e IP_3 (inositol trifosfato). 4) El IP_3 entra al citoplasma y se une a receptores en el retículo endoplasmático, lo que causa la liberación de Ca^{2+} almacenado. El Ca^{2+} a continuación se difunde hacia el citoplasma, donde actúa como un segundo mensajero para promover los efectos hormonales en la célula blanco. APR

La unión de la adrenalina a su receptor alfa-adrenérgico activa, por medio de proteínas G, una enzima en la membrana plasmática conocida como **fosfolipasa C** (figura 11-9). El sustrato de esta enzima, un fosfolípido de membrana particular, es dividido por la enzima activa hacia **inositol trifosfato (IP_3)** y otro derivado, el **diacilglicerol (DAG)**. Ambos derivados sirven como segundos mensajeros, pero la acción del IP_3 se entiende un poco mejor y se comenta en esta sección.

El IP_3 abandona la membrana plasmática y se difunde a través del citoplasma hacia el retículo endoplasmático. La membrana de este último contiene proteínas receptoras para IP_3; el IP_3 es un segundo mensajero por derecho propio; transporta el mensaje de la hormona desde la membrana plasmática hasta el retículo endoplasmático. La unión del IP_3 a sus receptores hace que canales de Ca^{2+} específicos se abran, de manera que el Ca^{2+} se difunde hacia afuera del retículo endoplasmático, y hacia el citoplasma (figura 11-9).

Como resultado de estos eventos hay un incremento rápido y transitorio de la concentración citoplasmática de Ca^{2+}. Esta señal es aumentada, mediante mecanismos que se entienden de modo incompleto, por la abertura de canales de Ca^{2+} en la membrana plasmática. Esto puede deberse a la acción de un mensajero diferente (y en la actualidad desconocido) enviado desde el retículo endoplasmático hacia la membrana plasmática. El Ca^{2+} que entra al citoplasma se une a una proteína llamada **calmodulina**. Una vez que el Ca^{2+} se une a esta última, la calmodulina ahora activa, a su vez, activa enzimas proteína cinasa (las que añaden grupos fosfato a las proteínas) específicas que modifican las acciones de otras enzimas en la célula (figura 11-10). La activación de enzimas dependientes de cal-

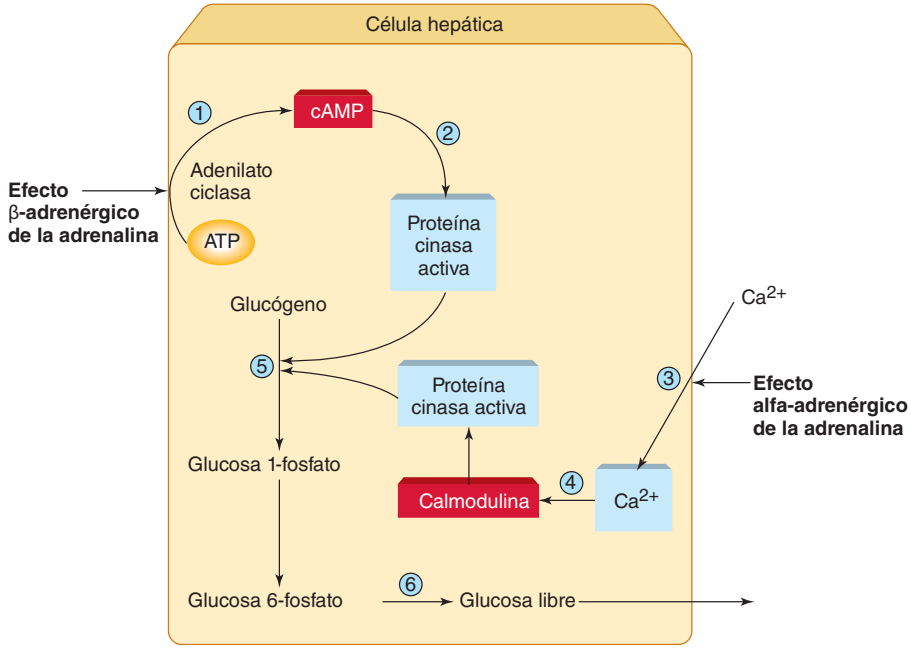


Figura 11-10 La adrenalina usa dos sistemas de segundo mensajero. Esto se muestra mediante la acción de la adrenalina sobre una célula hepática. 1) La unión de adrenalina a receptores β-adrenérgicos activa la adenilato ciclasa y conduce a la producción de cAMP, que 2) activa una proteína cinasa. 3) La unión de adrenalina a receptores α-adrenérgicos da pie a un aumento de la concentración citoplasmática de Ca^{2+}, que 4) activa la calmodulina. La calmodulina a continuación activa una proteína cinasa, que, al igual que la proteína cinasa activada por cAMP, 5) altera la actividad de enzima de manera que el glucógeno se convierte en glucosa 6-fosfato. 6) El grupo fosfato se elimina por medio de otra enzima, de modo que la célula hepática secreta glucosa libre hacia la sangre en respuesta a la adrenalina.

Cuadro 11-5 | Secuencia de eventos que comprenden el sistema de segundo mensajero de Ca^{2+}

1. La hormona se une a su receptor sobre la superficie externa de la membrana plasmática de la célula blanco
2. La interacción entre hormona y receptor estimula la actividad de una enzima de membrana, la fosfolipasa C
3. La fosfolipasa C activada cataliza la conversión de fosfolípidos particulares en la membrana en inositol trifosfato (IP_3) y otro derivado, el diacilglicerol
4. El inositol trifosfato entra al citoplasma y se difunde hacia el retículo endoplasmático, donde se une a sus proteínas receptoras y causa la abertura de canales de Ca^{2+}
5. Dado que el retículo endoplasmático acumula Ca^{2+} mediante transporte activo, existe un gradiente de concentración de Ca^{2+} empinado, que favorece la difusión de Ca^{2+} hacia el citoplasma
6. El Ca^{2+} que entra al citoplasma se une a una proteína llamada calmodulina, y la activa
7. La calmodulina activada, a su vez, activa la proteína cinasa, que fosforila otras proteínas enzima
8. La actividad de enzima alterada media la respuesta de la célula blanco a la hormona

modulina específicas es análoga a la activación de enzimas por proteína cinasa dependiente de cAMP. Los pasos del sistema de segundo mensajero de Ca^{2+} se resumen en el cuadro 11-5.

Sistema de segundo mensajero de tirosina cinasa

La insulina promueve el transporte de glucosa y aminoácidos, y estimula la síntesis de glucógeno, grasa y proteína en sus órganos blanco —principalmente el hígado, los músculos esqueléticos y el tejido adiposo—. Estos efectos se logran por medio de un mecanismo de acción bastante complejo y que en algunos aspectos aún no se entiende por completo. Empero, se sabe que el mecanismo de acción de la insulina comparte similitudes con el de otras moléculas reguladoras conocidas como **factores de crecimiento**. Estos factores de crecimiento, entre ellos el factor de crecimiento epidérmico (*EGF*, del inglés *epidermal growth factor*), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (*PDGF*, del inglés *platelet-derived growth factor*) y los factores de crecimiento tipo insulina (*IGF*, del inglés *insulin-like growth factors*), son reguladores autocrinos (descritos al final de este capítulo).

En el caso de la insulina y los factores de crecimiento, la proteína receptora está ubicada en la membrana plasmática y es en sí una enzima conocida como una **tirosina cinasa**. Una *cinasa* es una enzima que añade grupos fosfato a proteínas, y una *tirosina cinasa* específicamente añade estos grupos fosfato al aminoácido tirosina dentro de las proteínas. El receptor de insulina consta de dos subunidades α y 2 subunidades β (figura

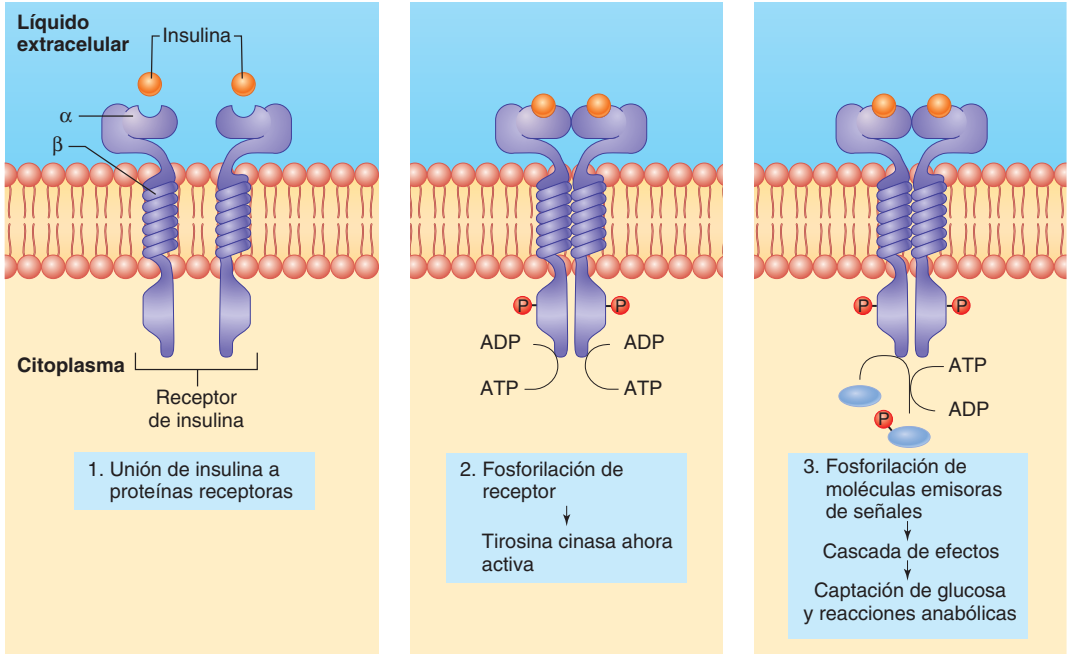


Figura 11-11 **Receptor para insulina.** El receptor de insulina consta de dos partes, cada una de las cuales contiene una cadena polipeptídica β que abarca la membrana, y una cadena α que contiene el sitio de unión a insulina. *a*) Cuando dos moléculas de insulina se unen al receptor, las dos partes del receptor se fosforilan una a otra. *b*) Esto incrementa mucho la actividad de tirosina cinasa del receptor. *c*) El receptor tirosina cinasa activado a continuación fosforila diversas "moléculas emisoras de señales" que producen una cascada de efectos en la célula blanco.

11-11). Las subunidades β abarcan la membrana plasmática; las subunidades α están en el lado extracelular de la membrana plasmática, y contienen los sitios de unión a ligando (insulina). Cuando la insulina se une a las subunidades α, las subunidades β son estimuladas para que se fosforilen entre sí en un proceso llamado *autofosforilación*. Esto activa la actividad de tirosina cinasa del receptor de insulina.

A continuación, el receptor de insulina activado fosforila las *proteínas sustrato del receptor de insulina*, que proporcionan una estación de acoplamiento enzimático que activa varias otras *moléculas emisoras de señales*. Estas últimas causan la inserción de proteínas transportadoras de transporte para glucosa en la membrana plasmática (figura 11-30) y, así, promueven la captación de glucosa plasmática hacia las células tisulares. De esta manera, la insulina promueve la disminución de la concentración plasmática de glucosa. Algunas moléculas emisoras de señales activan otros sistemas de segundo mensajero dentro de las células blanco, lo que permite que la insulina y los factores de crecimiento regulen diferentes aspectos del metabolismo de sus células blanco.

La complejidad de diversos sistemas de segundo mensajero se necesita para que diferentes moléculas emisoras de señales puedan tener efectos variables. Por ejemplo, la insulina usa el sistema de segundo mensajero de tirosina cinasa para estimular la captación de glucosa hacia el hígado, y su síntesis hacia el glucógeno, mientras que el glucagon (otra hormona secretada por los islotes pancreáticos) actúa sobre las mismas células para promover efectos opuestos —la hidrólisis de glucógeno y la secreción de glucosa— al activar un diferente sistema de segundo mensajero que comprende la producción de cAMP.

✔ PUNTOS DE CONTROL

3. Describa con diagramas cómo las hormonas esteroides y la tiroxina ejercen sus efectos sobre sus células blanco.

4a. Use un diagrama para mostrar cómo el cAMP se produce dentro de una célula blanco en respuesta a estimulación hormonal y cómo el cAMP funciona como un segundo mensajero.

4b. Describa la secuencia de eventos mediante los cuales una hormona puede causar un aumento de la concentración citoplasmática de Ca^{2+} y explique cómo el Ca^{2+} puede funcionar como un segundo mensajero.

4c. Explique la naturaleza y las acciones de las proteínas receptoras para insulina y los factores de crecimiento.

11.3 GLÁNDULA HIPÓFISIS

La glándula hipófisis incluye las partes anterior y posterior de la hipófisis. La parte posterior de la hipófisis almacena y libera hormonas que en realidad se producen en el hipotálamo, mientras que la parte anterior produce y secreta sus propias hormonas. Con todo, la parte anterior de la hipófisis está regulada por hormonas secretadas por el hipotálamo, así como por retroalimentación por las hormonas de la glándula blanco.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

5. Distinguir entre las partes anterior y posterior de la hipófisis, e identificar las hormonas secretadas por cada una.

6. Explicar cómo el hipotálamo regula las partes tanto posterior como anterior de la hipófisis.

7. Describir la inhibición por retroalimentación negativa en la regulación de las hormonas hipotalámicas y de la parte anterior de la hipófisis.

La **hipófisis** está ubicada en la cara inferior del encéfalo en la región del diencéfalo (capítulo 8). Aproximadamente del tamaño de un chícharo (guisante) —alrededor de 1.3 cm (0.5 pulgadas) de diámetro—, está unida al hipotálamo por medio de una estructura parecida a tallo llamada *infundíbulo* (figura 11-12).

La hipófisis se divide desde los puntos de vista estructural y funcional en un lóbulo anterior, o **adenohipófisis**, y un lóbulo posterior llamado **neurohipófisis**. Estas dos partes tienen orígenes embrionarios diferentes. La adenohipófisis se deriva de una bolsa de tejido epitelial (*bolsa de Rathke*) que migra en dirección ascendente desde la boca embrionaria, mientras que la neurohipófisis se forma como un crecimiento del encéfalo hacia abajo. La adenohipófisis consiste en dos partes en adul-

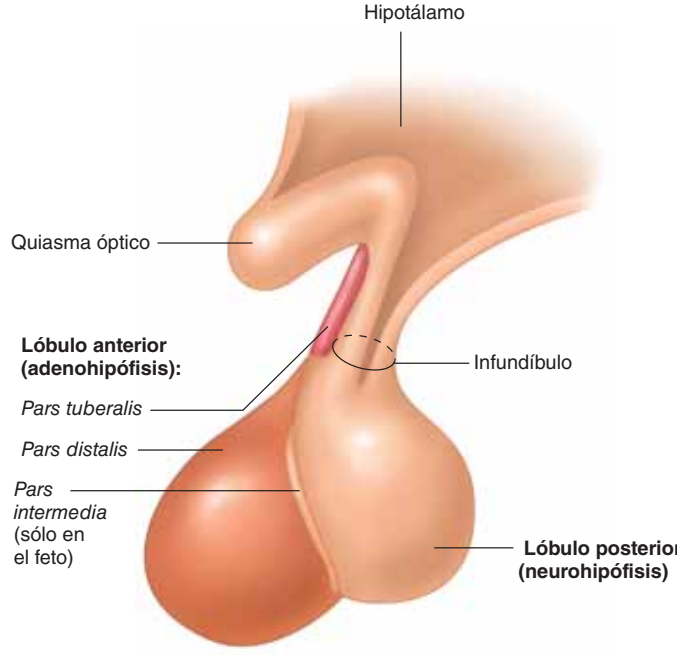


Figura 11-12 **Estructura de la glándula hipófisis.** El lóbulo anterior está compuesto de tejido glandular, mientras que el lóbulo posterior está compuesto en su mayor parte de neuroglia y fibras nerviosas. AP|R

tos: 1) la *pars distalis*, también conocida como **parte anterior de la hipófisis**, es la porción redondeada y la principal parte endocrina de la glándula y 2) la *pars tuberalis* es una vaina de tejido que envuelve parcialmente el infundíbulo (figura 11-12). En el feto existe una *pars intermedia*, una tira de tejido entre los lóbulos anterior y posterior. Durante el desarrollo fetal, sus células se mezclan con las del lóbulo anterior, y en adultos ya no constituyen una estructura separada.

La neurohipófisis es la parte neural de la glándula hipófisis. Consta de la *pars nervosa*, también llamada **parte posterior de la hipófisis**, que está en contacto con la adenohipófisis, y el infundíbulo. Fibras nerviosas se extienden a través del infundíbulo junto con pequeñas células parecidas a neuroglia llamadas *pituicitos.*

Hormonas hipofisarias

Las hormonas secretadas por la parte anterior de la hipófisis (la *pars distalis* de la adenohipófisis) se llaman **hormonas tróficas**. El término *trófico* significa "alimento". Aunque las hormonas de la parte anterior de la hipófisis no son alimento para sus órganos blanco, se usa este término porque las concentraciones altas de esas hormonas hacen que sus órganos blanco se hipertrofien, mientras que las concentraciones bajas hacen que sus órganos blanco se atrofien. Cuando se aplican nombres a las hormonas de la parte anterior de la hipófisis, se incorpora en ellos "trófico" (convencionalmente acortado a *trópico*, que significa "atraído hacia"). Esa es la razón por la cual las formas acortadas de los nombres para las hormonas de la parte anterior de la hipófisis terminan con el sufijo *-tropina.* Las hormonas de la parte anterior de la hipófisis, listadas aquí, se resumen en el cuadro 11-6.

1. **Hormona de crecimiento (GH, o somatotropina).** La GH promueve el movimiento de aminoácidos hacia células, y la incorporación de estos aminoácidos hacia proteínas; así, promueve el crecimiento general de tejidos y órganos. Algunas de las acciones de la hormona de crecimiento, entre ellas el crecimiento de cartílago y huesos, y la síntesis de proteína en músculos, dependen de un grupo de moléculas (las somatomedinas) producidas por el hígado bajo la estimulación por la hormona de crecimiento (sección 19.5).
2. **Hormona estimulante de la tiroides (TSH, o tirotropina).** Estimula la glándula tiroides para que produzca y secrete tiroxina (tetrayodotironina, o T_4) y triyodotironina (T_3).
3. **Hormona adrenocorticotrópica (ACTH, o corticotropina).** La ACTH estimula la corteza suprarrenal para que secrete los glucocorticoides, como cortisol (hidrocortisona).
4. **Hormona estimulante del folículo (FSH, o foliculotropina).** La FSH estimula el crecimiento de folículos ováricos en mujeres, y la producción de espermatozoides en los testículos de varones.
5. **Hormona luteinizante (LH, o luteotropina).** Esta hormona y la FSH se denominan en conjunto **hormonas gonadotrópicas**. En mujeres, la LH estimula la ovulación y la conversión del folículo ovárico ovulado en una estructura endocrina llamada cuerpo amarillo. En varones, la LH a veces se llama *hormona estimulante de las células intersticiales*, o *ICSH (interstitial cell stimulating hormone);* estimula la secreción de hormonas sexuales masculinas (principalmente testosterona) a partir de las células intersticiales (células de Leydig) en los testículos.
6. **Prolactina (PRL).** Esta hormona es secretada tanto en varones como en mujeres. Su función mejor conocida es la estimulación de la producción de leche por las glándulas

Cuadro 11-6 | Hormonas de la parte anterior de la hipófisis

Hormona	Tejido blanco	Acciones principales	Regulación de la secreción
ACTH (hormona adrenocorticotrópica)	Corteza suprarrenal	Estimula la secreción de glucocorticoides	Estimulada por la CRH (hormona liberadora de corticotropina); inhibida por glucocorticoides
TSH (hormona estimulante de la tiroides)	Glándula tiroides	Estimula la secreción de hormonas tiroideas	Estimulada por TRH (hormona liberadora de tirotropina); inhibida por hormonas tiroideas
GH (hormona de crecimiento)	Casi todos los tejidos	Promueve la síntesis de proteína y el crecimiento; lipólisis y glucosa aumentada en sangre	Inhibida por somatostatina; estimulada por hormona liberadora de hormona de crecimiento
FSH (hormona estimulante del folículo)	Gónadas	Promueve la producción de gametos, y estimula la producción de estrógeno en la mujer	Estimulada por GnRH (hormona liberadora de gonadotropina); inhibida por esteroides sexuales e inhibina
PRL (prolactina)	Glándulas mamarias y otros órganos sexuales accesorios	Promueve la producción de leche en mujeres que están lactando; acciones adicionales en otros órganos	Inhibida por PIH (hormona inhibidora de prolactina)
LH (hormona luteinizante)	Gónadas	Estimula la secreción de hormonas sexuales; ovulación y formación del cuerpo amarillo en mujeres; estimula la secreción de testosterona en varones	Estimulada por GnRH; inhibida por esteroides sexuales

mamarias de la mujer luego del parto. La prolactina desempeña un papel de sostén en la regulación del sistema reproductor masculino por las gonadotropinas (FSH y LH), y actúa sobre los riñones para ayudar a regular el equilibrio de agua y electrólitos.

La *pars intermedia* de la adenohipófisis deja de existir como un lóbulo separado en la hipófisis del ser humano adulto, pero está presente en el feto humano y en adultos de otros animales. Hasta hace poco, se creía que secretaba **hormona estimulante de los melanocitos (MSH)**, como lo hace en peces, anfibios y reptiles, en los cuales causa oscurecimiento de la piel. Aun así, en humanos la concentración plasmática de MSH es insignificante. Algunas células de la adenohipófisis derivadas de la *pars intermedia* del feto producen un polipéptido grande llamado *proopiomelanocortina (POMC)*. La POMC es una prohormona cuyos principales productos son la β-endorfina (sección 7.6), MSH y ACTH. Puesto que parte de la molécula de ACTH contiene la secuencia de aminoácidos de la MSH, la secreción alta de ACTH (como en la enfermedad de Addison; p. 339) causa un notorio oscurecimiento de la piel.

APLICACIÓN CLÍNICA

La secreción insuficiente de hormona de crecimiento durante la niñez causa **enanismo hipofisario**. En un adulto, en contraste, la falta de hormona de crecimiento y de las otras hormonas de la parte anterior de la hipófisis —un trastorno llamado *caquexia hipofisaria (enfermedad de Simmonds)*— produce diversos cambios corporales vinculados con envejecimiento prematuro. La secreción excesiva de la hormona de crecimiento durante la niñez origina **gigantismo**. Sin embargo, la secreción excesiva de dicha hormona en un adulto no causa incremento adicional de longitud porque los discos epifisarios cartilaginosos ya se han osificado. En lugar de eso, la hipersecreción de hormona de crecimiento en un adulto causa **acromegalia** (figura 19-17), en la cual el aspecto de la persona cambia gradualmente como resultado de engrosamiento de los huesos y el crecimiento de tejidos blandos, en especial en la cara, las manos y los pies.

La parte posterior de la hipófisis, o *pars nervosa,* almacena y libera dos hormonas que se producen en el hipotálamo.

1. **Hormona antidiurética (ADH).** La forma humana de esta hormona también se conoce en química como **arginina vasopresina (AVP)**, pero el efecto "presor" (un aumento de la presión arterial debido a vasoconstricción) es de importancia secundaria en seres humanos. El efecto "antidiurético" de esta hormona —su estimulación de la retención de agua por los riñones, de manera que se excreta menos agua en la orina— es mucho más importante. Debido a ello, la hormona se llama *hormona antidiurética* (ADH) en este texto.
2. **Oxitocina.** En la mujer, la oxitocina estimula las contracciones del útero durante el trabajo de parto y, por este motivo, se necesita para el parto. La oxitocina también estimula las contracciones de los alvéolos y conductos de la glándula mamaria, lo que da por resultado el reflejo de eyección de leche en una mujer que está lactando. En varones, se ha medido un incremento de la secreción de oxitocina en el momento de la eyaculación, pero queda por demostrar la importancia fisiológica de esta hormona en varones.

APLICACIÓN CLÍNICA

Pueden administrarse inyecciones de **oxitocina** a una embarazada para inducir trabajo de parto si la gestación es prolongada o si las membranas fetales se han roto y hay peligro de infección. El trabajo de parto también puede inducirse mediante inyecciones de oxitocina en el caso de hipertensión grave inducida por el embarazo, o *preeclampsia* (sección 14.7). La administración de oxitocina tras el parto causa regresión de tamaño del útero y opresión de los vasos sanguíneos de dicho órgano, lo que minimiza el peligro de hemorragia.

Control hipotalámico de la parte posterior de la hipófisis

Las hormonas de la parte posterior de la hipófisis —hormona antidiurética (ADH) y oxitocina— en realidad son producidas en cuerpos celulares de neuronas de los *núcleos supraóptico* y *paraventricular* en el hipotálamo. Las hormonas ADH y oxitocina producidas en el hipotálamo son transportadas a lo largo de axones del **tracto hipotálamo-hipofisario** (figura 11-13) hacia la parte posterior de la hipófisis, donde son almacenadas y más tarde liberadas en respuesta a estimulación apropiada. Así, la parte posterior de la hipófisis es más un orgánulo de almacenamiento que una glándula verdadera.

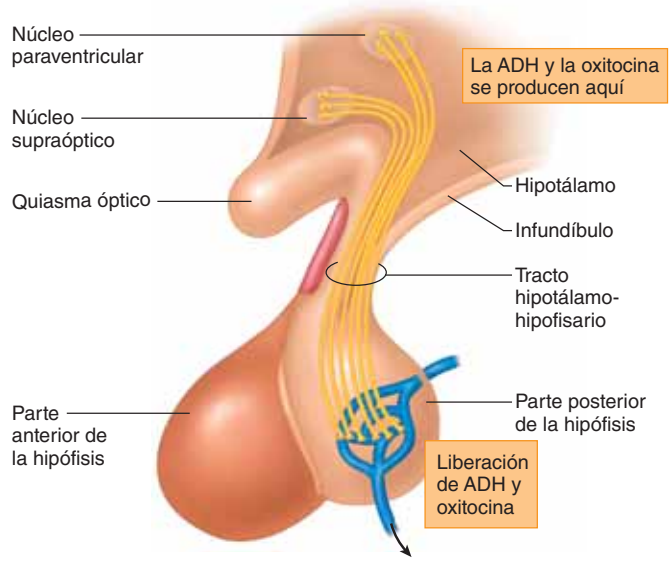


Figura 11-13 Control hipotalámico de la parte posterior de la hipófisis. La parte posterior de la hipófisis, o neurohipófisis, almacena y libera hormonas —vasopresina y oxitocina— que de hecho se producen en neuronas dentro de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Estas hormonas se transportan hacia la parte posterior de la hipófisis mediante axones en el tracto hipotálamo-hipofisario. AP|R

La liberación de ADH y oxitocina desde la parte posterior de la hipófisis está controlada por **reflejos neuroendocrinos**. Por ejemplo, en madres que amamantan, el estímulo mecánico de la succión actúa, por medio de impulsos nerviosos, hacia el hipotálamo, para estimular la secreción refleja de la oxitocina (sección 20.6). La secreción de ADH es estimulada por neuronas *osmorreceptoras* en el hipotálamo en respuesta a un aumento de la osmolalidad del plasma (sección 6.2). Una osmolalidad (y presión osmótica) aumentada estimula un incremento de la frecuencia de potenciales de acción en las neuronas que producen ADH. Esto causa una mayor abertura de canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje en las terminales de axones, lo que produce una mayor liberación de ADH mediante exocitosis. Lo anterior es similar al modo en que las terminales de axón liberan un neurotransmisor (figura 7-23), pero en este caso la ADH se secreta como una hormona desde la parte posterior de la hipófisis hacia la sangre. Por el contrario, la secreción de ADH puede inhibirse por medio de aferencia sensorial proveniente de receptores de distensión en la aurícula izquierda del corazón, que son estimulados cuando hay un incremento del volumen sanguíneo (sección 14-2).

Control hipotalámico de la parte anterior de la hipófisis

Durante un tiempo se llamó a la parte anterior de la hipófisis la "glándula maestra" porque secreta hormonas que regulan algunas otras glándulas endocrinas (figura 11-14 y cuadro 11-6). La hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la hormona

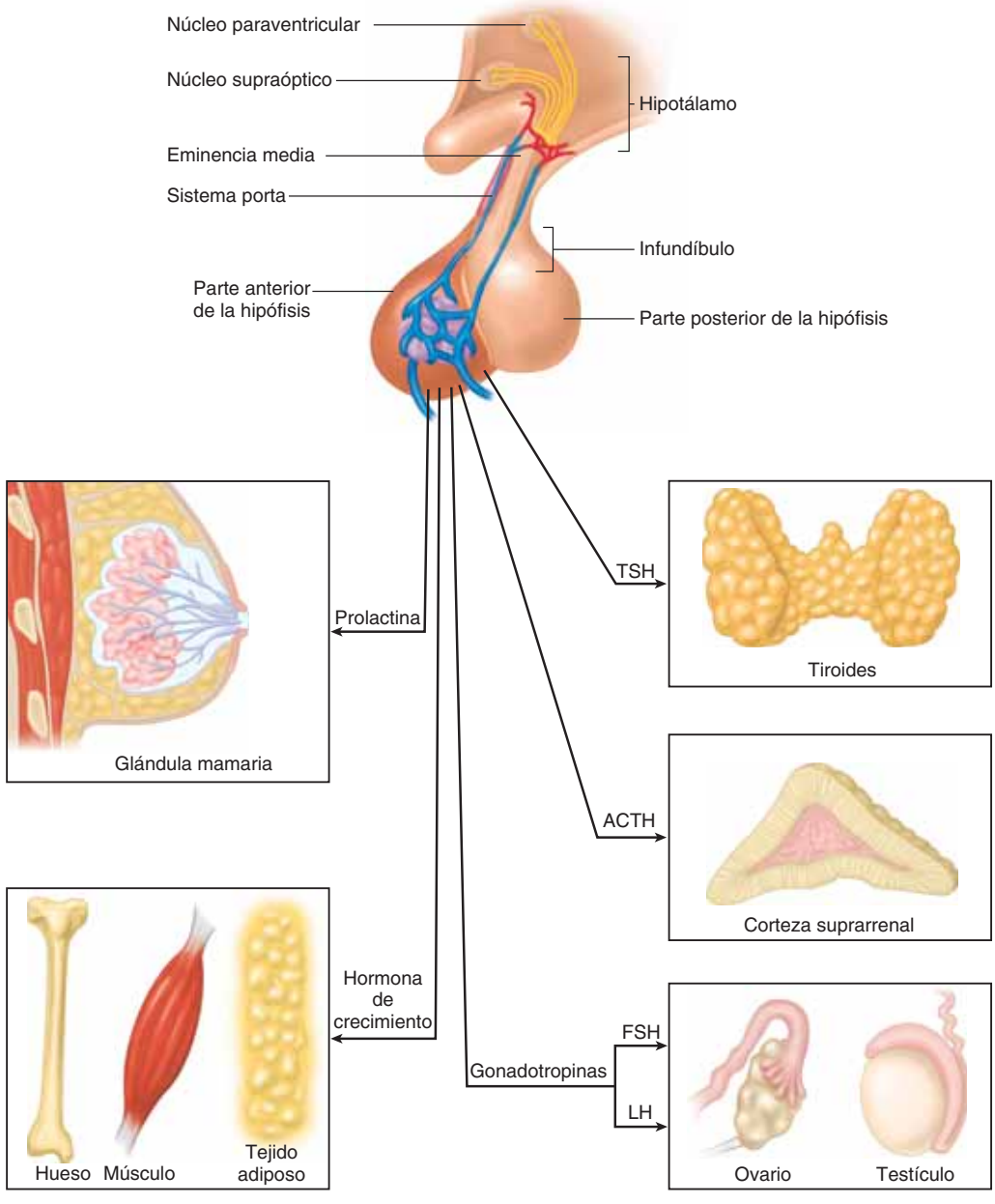


Figura 11-14 **Hormonas secretadas por la parte anterior de la hipófisis y sus órganos blanco.** Note que la parte anterior de la hipófisis controla algunas de las otras glándulas endocrinas (pero de ninguna manera todas).

estimulante de la tiroides (TSH) y las hormonas gonadotrópicas (FSH y LH) estimulan la corteza suprarrenal, la tiroides y las gónadas, respectivamente, para que secreten sus hormonas. Las hormonas de la parte anterior de la hipófisis también tienen un efecto "trófico" sobre sus glándulas blanco, por cuanto la salud de estas glándulas depende de la estimulación adecuada por hormonas de la parte anterior de la hipófisis. No obstante, la parte anterior de la hipófisis en realidad no es la glándula maestra, porque la secreción de sus hormonas está controlada por hormonas secretadas por el hipotálamo.

Hormonas liberadoras e inhibidoras

Dado que los axones no entran a la parte anterior de la hipófisis, el control hipotalámico de esta última se logra mediante regulación hormonal más que neural. Hormonas liberadoras e inhibidoras, producidas por neuronas en el hipotálamo, son transportadas hacia las terminales de axón en la porción basal del hipotálamo. Esta región, conocida como *eminencia media* (figura 11-15), contiene capilares sanguíneos que son drenados por medio de vénulas en el tallo de la hipófisis.

Las vénulas que drenan la eminencia media llevan sangre hacia un segundo lecho capilar en la parte anterior de la hipófisis. Este segundo lecho capilar está torrente abajo desde el lecho capilar en la eminencia media, y recibe sangre venosa proveniente de esta última, de modo que el enlace vascular entre la eminencia media y la parte anterior de la hipófisis forma un *sistema porta*. (Este último es análogo al sistema porta hepático que lleva sangre venosa desde el intestino hacia el hígado; sección 18.5.) Así, el enlace vascular entre el hipotálamo y la hipófisis anterior se llama **sistema porta hipotálamo-hipofisario**.

Neuronas del hipotálamo secretan hormonas reguladoras hacia el sistema porta hipotálamo-hipofisario. Estas hormonas regulan las secreciones de la parte anterior de la hipófisis (figura 11-15 y cuadro 11-7). La **hormona liberadora de tirotropina (TRH)** estimula la secreción de TSH y la **hormona liberadora de corticotropina (CRH)** estimula la secreción de ACTH desde la parte anterior de la hipófisis. Una hormona liberadora única, la **hormona liberadora de gonadotropina**, o **GnRH**, estimula la secreción de las dos hormonas gonadotrópicas (FSH y LH) desde la parte anterior de la hipófisis.

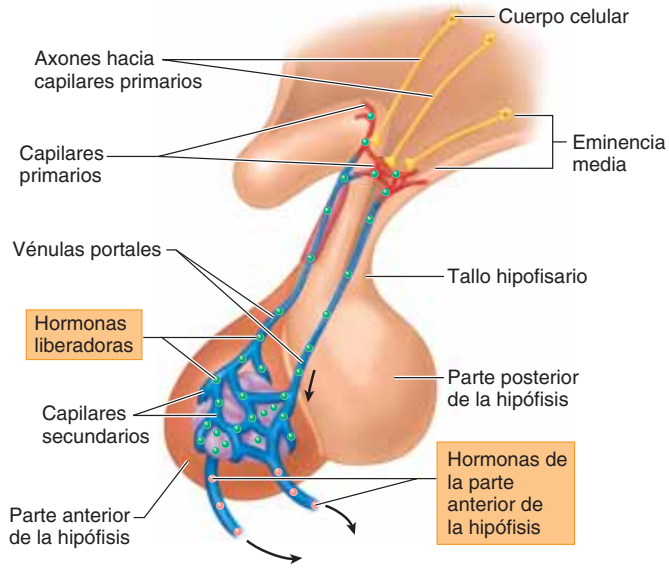


Figura 11-15 Control hipotalámico de la hipófisis anterior. Neuronas en el hipotálamo secretan hormonas liberadoras (que se muestran como esferas de color verde) hacia los vasos sanguíneos del sistema porta hipotálamo-hipofisario. Estas hormonas liberadoras estimulan la parte anterior de la hipófisis para que secrete sus hormonas (esferas de color rosado) hacia la circulación general.

La secreción de hormona de crecimiento por la parte anterior de la hipófisis está bajo el control de dos hormonas polipeptídicas del hipotálamo. La secreción de **hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH)** por el hipotálamo estimula la parte anterior de la hipófisis para que secrete hormona de crecimiento, mientras que la **somatostatina** proveniente del hipotálamo inhibe la secreción de hormona de crecimiento. Una **hormona inhibidora de prolactina**, identificada como el neurotransmisor *dopamina*, inhibe la secreción de prolactina a partir de la parte anterior de la hipófisis. Se trata del regulador más importante desde el punto de vista fisiológico de la secreción de prolactina, aunque se ha mostrado que varios factores (entre ellos la oxitocina y la TRH) promueven la secreción de prolactina cuando declina la liberación de dopamina.

Cuadro 11-7 | Hormonas hipotalámicas involucradas en el control de la parte anterior de la hipófisis

Hormona hipotalámica	Estructura	Efecto sobre la parte anterior de la hipófisis
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	41 aminoácidos	Estimula la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH)
Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)	10 aminoácidos	Estimula la secreción de hormona estimulante del folículo (FSH) y de hormona luteinizante (LH)
Hormona inhibidora de prolactina (PIH): dopamina	Catecolamina	Inhibe la secreción de prolactina
Somatostatina	14 aminoácidos	Inhibe la secreción de hormona de crecimiento
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)	3 aminoácidos	Estimula la secreción de hormona estimulante de la tiroides (TSH)
Hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH)	44 aminoácidos	Estimula la secreción de hormona de crecimiento

Control de la hipófisis anterior por retroalimentación

En vista de su secreción de hormonas liberadoras e inhibidoras, el hipotálamo podría considerarse la "glándula maestra". No obstante, la cadena de mando no es lineal; el hipotálamo y la parte anterior de la hipófisis están controlados por los efectos de sus propias acciones. En el sistema endocrino, para emplear una analogía, el general recibe órdenes del soldado raso. El hipotálamo y la parte anterior de la hipófisis no son glándulas maestras porque sus secreciones están controladas por las glándulas blanco que regulan.

La secreción de ACTH, TSH y las gonadotropinas (FSH y LH) desde la parte anterior de la hipófisis está controlada por **inhibición por retroalimentación negativa** por las hormonas de la glándula blanco. Por ejemplo, la secreción de ACTH es inhibida por un aumento de la secreción de corticosteroide, y la TSH es inhibida por un incremento de la secreción de tiroxina a partir de la tiroides. Estas relaciones de retroalimentación negativa se demuestran con facilidad por extirpación de las glándulas blanco. Por ejemplo, la castración (extirpación quirúrgica de las gónadas) produce un aumento de la secreción de FSH y LH. De una manera similar, la extirpación de las suprarrenales o de la tiroides origina un incremento anormal de la secreción de ACTH o TSH desde la parte anterior de la hipófisis.

Los efectos de la extirpación de las glándulas blanco demuestran que, en circunstancias normales, estas glándulas ejercen un efecto inhibidor sobre la parte anterior de la hipófisis. Este efecto inhibidor puede ocurrir en dos niveles: 1) las hormonas de la glándula blanco pueden actuar sobre el hipotálamo para inhibir la secreción de las hormonas liberadoras y 2) las hormonas de la glándula blanco pueden actuar sobre la parte anterior de la hipófisis para inhibir su respuesta a las hormonas liberadoras. Por ejemplo, desde hace mucho tiempo se ha sabido que la tiroxina inhibe la síntesis y secreción de TSH por la parte anterior de la hipófisis en respuesta a estimulación por TRH (figura 11-16). Evidencia más nueva indica que la tiroxina también inhibe la síntesis de TRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Las hormonas sexuales inhiben tanto la secreción de GnRH a partir del hipotálamo, como la capacidad de la parte anterior de la hipófisis para secretar las gonadotropinas (FSH y LH) en respuesta a estimulación por GnRH (figura 11-17).

La evidencia sugiere que tal vez hay un *asa de retroalimentación corta* en la cual una hormona trófica particular inhibe la secreción de su hormona liberadora a partir del hipotálamo. Por ejemplo, una secreción alta de TSH puede inhibir la secreción adicional de TSH por este medio.

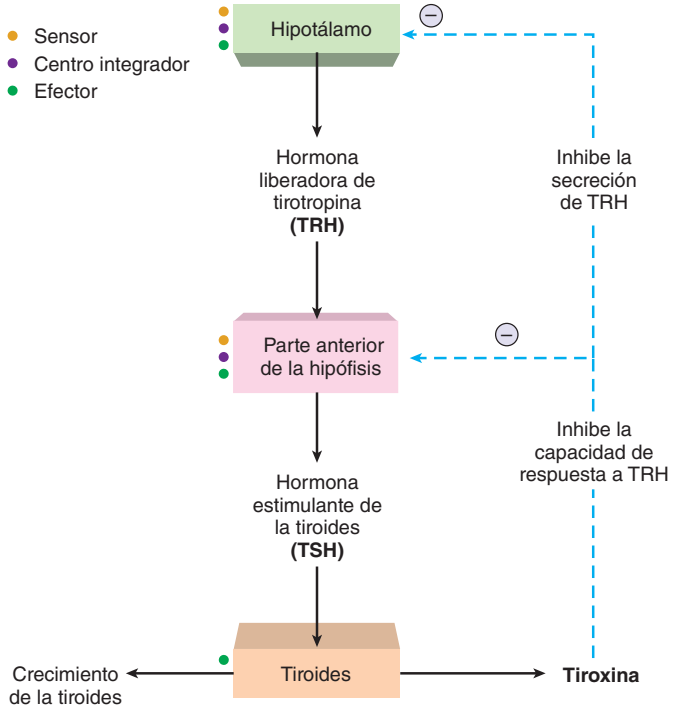


Figura 11-16 **Eje (sistema de control) hipotálamo-hipófisis-tiroides.** La secreción de tiroxina a partir de la tiroides es estimulada por hormona estimulante de la tiroides (TSH) proveniente de la parte anterior de la hipófisis. La secreción de TSH es estimulada por hormona liberadora de tirotropina (TRH) secretada desde el hipotálamo. Esta estimulación es equilibrada por medio de inhibición por retroalimentación negativa (flechas de color azul) por la tiroxina, lo que disminuye la capacidad de respuesta de la hipófisis anterior a la estimulación por TRH.

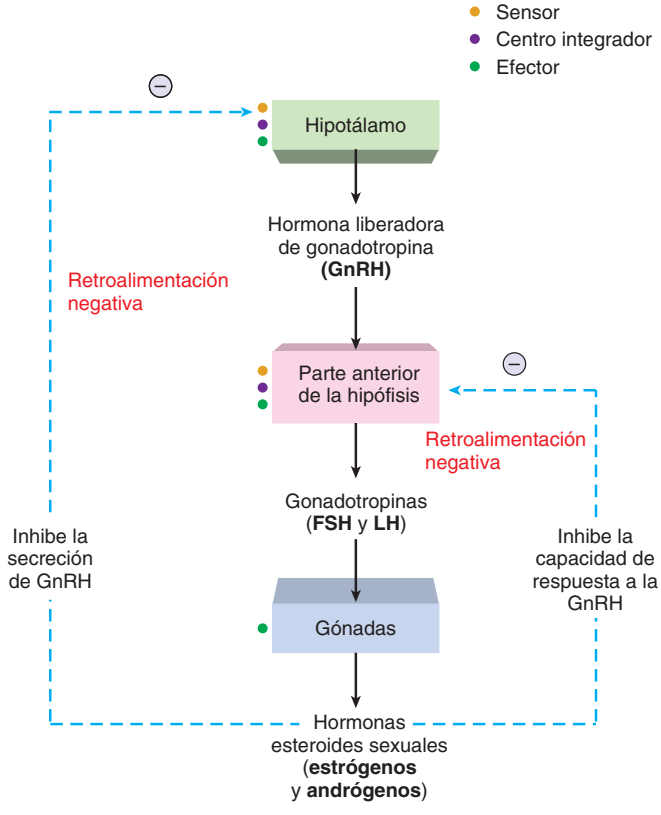


Figura 11-17 **Eje (sistema de control) hipotálamo-hipófisis-gónadas.** El hipotálamo secreta GnRH, que estimula la hipófisis anterior para que secrete las gonadotropinas (FSH y LH) que, a su vez, estimulan las gónadas para que secreten los esteroides sexuales. Las secreciones del hipotálamo y de la parte anterior de la hipófisis están reguladas ellas mismas mediante inhibición por retroalimentación negativa (flechas de color azul) por los esteroides sexuales.

PISTAS de investigación clínica

Se llevó a cabo un análisis de sangre en Rosemary, que reveló que su concentración de ACTH era de una quincuagésima parte de lo normal.

- ¿Qué podría hacer que la secreción de ACTH sea tan anormalmente baja?

Además del control por retroalimentación negativa de la parte anterior de la hipófisis, hay un caso de una hormona proveniente de un órgano blanco que de hecho estimula la secreción de una hormona de la parte anterior de la hipófisis. Hacia la mitad del ciclo menstrual, la secreción creciente de estradiol a partir de los ovarios estimula una secreción "rápida y repentina" de LH por la parte anterior de la hipófisis, lo que da por resultado ovulación. Esto generalmente se describe como un *efecto de retroalimentación positiva*, para distinguirlo de la más habitual inhibición por retroalimentación negativa de hormonas de glándula blanco sobre la secreción por la parte anterior de la hipófisis. Es interesante que las concentraciones más altas de estradiol en una etapa posterior del ciclo menstrual ejercen el efecto opuesto —inhibición por retroalimentación negativa— sobre la secreción de LH. El control de la secreción de gonadotropina se comenta con mayor detalle en la sección 20.2.

Función superior del encéfalo y secreción hipofisaria

El vínculo entre la parte anterior de la hipófisis y una glándula blanco particular se describe como un *eje*; por ejemplo, el eje hipofisario-gonadal se refiere a la acción de hormonas gonadotrópicas sobre los testículos y los ovarios. Este eje es estimulado por la GnRH proveniente del hipotálamo, como se describió. Puesto que el hipotálamo recibe aferencias neurales desde "centros superiores del encéfalo", no sorprende que las emociones puedan afectar el eje hipofisario-gonadal. En realidad, es bien conocida la capacidad de las emociones para alterar el momento de la ovulación o de la menstruación.

Estudios en ratones muestran que ¡las neuronas en por lo menos 26 áreas del cerebro envían axones hacia las neuronas productoras de GnRH del hipotálamo! Al considerar esto, no sorprende que diversos estados emocionales y el estrés puedan influir sobre el ciclo menstrual. Estos estudios también muestran que las neuronas en el epitelio olfatorio de la nariz envían información (que se retransmite desde el bulbo olfatorio y la amígdala) hacia las neuronas productoras de GnRH del hipotálamo. De este modo, el sentido de la olfacción puede influir sobre la secreción de GnRH, y, por eso, afectar el funcionamiento del sistema reproductor. Se cree que esta vía es el origen de la tendencia de las compañeras de cuarto a tener ciclos menstruales sincronizados (lo que se describe en el siguiente recuadro de Aplicación para una buena forma física).

Se sabe que el estrés psicológico activa el **eje hipófisis-suprarrenal**, como se describe con mayor detalle en la sección 11.4. Los factores que producen estrés generan un aumento de la secreción de CRH a partir del hipotálamo, lo que a su vez da por resultado secreción alta de ACTH y corticosteroide. Además, la influencia de centros encefálicos superiores produce *ritmos circadianos* ("de alrededor de un día") en la secreción de muchas hormonas de la parte anterior de la hipófisis. La secreción de hormona de crecimiento, por ejemplo, es más alta durante el sueño y disminuye durante la vigilia, aunque su secreción también es estimulada por la absorción de aminoácidos particulares luego de una comida.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

La proyección de la información olfatoria desde el epitelio olfatorio de la nariz hacia las neuronas productoras de GnRH del hipotálamo ayuda a explicar el **efecto dormitorio**. Esto se refiere a la tendencia de mujeres que comparten una habitación a sincronizar su ciclo menstrual, un efecto que puede suceder después de sólo 1 o 2 ciclos. Esta sincronización no ocurrirá en una nueva compañera de cuarto si su cavidad nasal se tapona con algodón, lo que sugiere que el efecto dormitorio se debe a la acción de sustancias químicas llamadas **feromonas**. Estas sustancias químicas se excretan hacia el exterior del organismo y actúan mediante el sentido de la olfacción para modificar las características fisiológicas o la conducta de otro miembro de la misma especie. Las feromonas son importantes moléculas reguladoras en la orina, el líquido vaginal, y otras secreciones de casi todos los mamíferos, y ayudan a regular sus ciclos y conducta reproductores. El papel de las feromonas en los humanos es difícil de evaluar; sin embargo, recientemente científicos descubrieron que las feromonas producidas en las axilas de mujeres contribuyen al efecto dormitorio.

PUNTOS DE CONTROL

5a. Describa los orígenes embrionarios de la adenohipófisis y la neurohipófisis, y liste las partes de cada una. ¿Por qué estas partes también se llaman la parte anterior de la hipófisis? ¿A qué se llama la parte posterior de la hipófisis?

5b. Liste las hormonas liberadas por la parte posterior de la hipófisis. ¿Dónde se originan estas hormonas, y cómo se regulan sus secreciones?

6. Liste las hormonas secretadas por la parte anterior de la hipófisis, y explique cómo el hipotálamo controla la secreción de cada una.

7. Dibuje un asa de retroalimentación negativa que muestre el control de la secreción de ACTH. Explique cómo este sistema quedaría afectado por a) una inyección de ACTH, b) extirpación quirúrgica de la hipófisis, c) una inyección de corticosteroides y d) extirpación quirúrgica de las glándulas suprarrenales.

11.4 GLÁNDULAS SUPRARRENALES

La corteza y la médula suprarrenales son diferentes desde los puntos de vista estructural y funcional. La médula suprarrenal secreta hormonas catecolamina, que complementan el sistema nervioso simpático en la reacción de "lucha o huida". La corteza suprarrenal secreta hormonas esteroides que participan en la regulación del equilibrio de los minerales y el balance de la senergía.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

8. **Identificar las hormonas de la médula suprarrenal, así como las categorías de hormonas corticosteroides y su origen específico.**
9. **Describir la regulación de la secreción de la glándula suprarrenal y la función del estrés en la secreción y la función suprarrenales.**

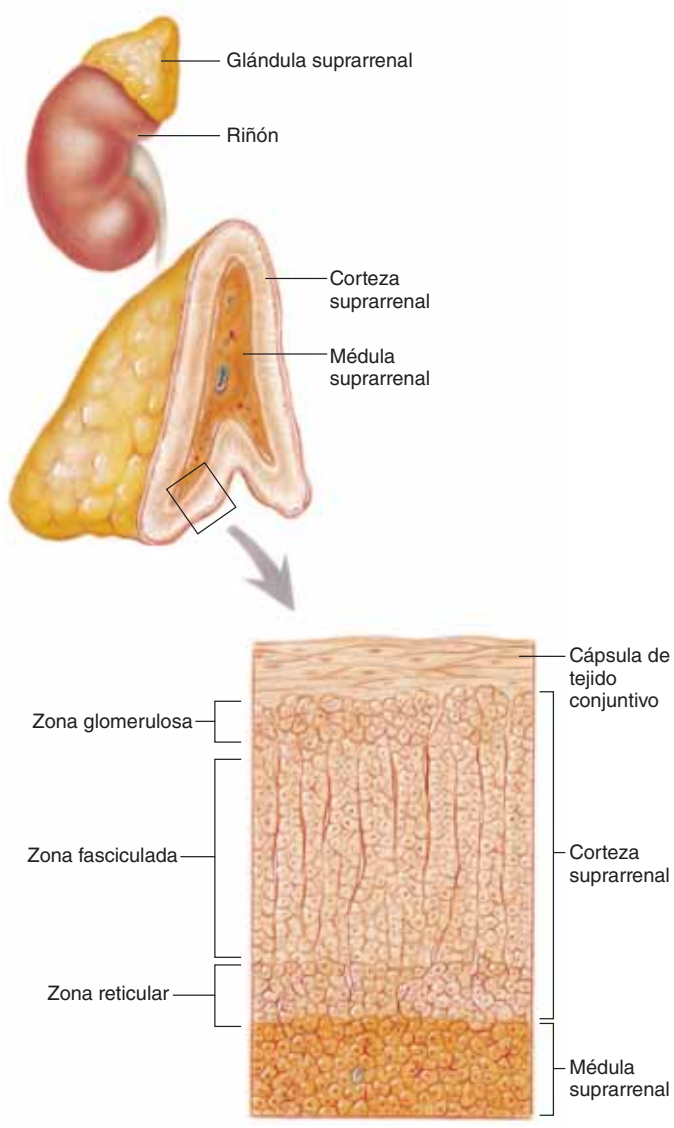


Figura 11-18 Estructura de la glándula suprarrenal, que muestra las tres zonas de la corteza suprarrenal. La zona glomerulosa secreta los mineralocorticoides (incluso aldosterona), mientras que las otras dos zonas secretan los glucocorticoides (incluso cortisol). AP|R

Las **glándulas suprarrenales** son órganos pares que cubren los bordes superiores de los riñones (figura 11-18). Cada suprarrenal consta de una corteza externa y médula interna que funcionan como glándulas separadas. Las diferencias de la función de la corteza y la médula suprarrenal se relacionan con las disimilitudes de su origen embrionario. La médula suprarrenal se deriva del ectodermo de la cresta neural embrionaria (el mismo tejido que produce los ganglios simpáticos), mientras que la corteza suprarrenal se deriva de un tejido embrionario diferente (mesodermo).

Como una consecuencia de su derivación embrionaria, la médula suprarrenal secreta hormonas catecolamina (principalmente adrenalina, con cantidades menores de noradrenalina) hacia la sangre en respuesta a estimulación por axones simpáticos preganglionares (capítulo 9). La corteza suprarrenal no recibe inervación neural y, de esta manera, debe estimularse con hormonas (por ACTH secretada desde la parte anterior de la hipófisis). La corteza consta de tres zonas: una *zona glomerulosa* externa, una *zona fasciculada* media, y una *zona reticular* interna (figura 11-18). Se cree que estas zonas tienen diferentes funciones.

Funciones de la corteza suprarrenal

La corteza suprarrenal secreta hormonas esteroides llamadas **corticosteroides**, o **corticoides**. Hay tres categorías funcionales de corticosteroides: 1) **mineralocorticoides**, que regulan el equilibrio de Na^+ y K^+; 2) **glucocorticoides**, que regulan el metabolismo de la glucosa y de otras moléculas orgánicas, y 3) **andrógenos suprarrenales**, que son andrógenos débiles (incluso *dehidroepiandrosterona*, o *DHEA*) que complementan los esteroides sexuales secretados por las gónadas. Estas tres categorías de hormonas esteroides se derivan del mismo precursor (molécula progenitora), el colesterol. Las vías biosintéticas desde el colesterol divergen en las diferentes zonas de la corteza suprarrenal, de modo que se produce una categoría particular de corticosteroide en una zona particular de la corteza suprarrenal (figura 11-19).

La **aldosterona** es el mineralocorticoide más potente. Los mineralocorticoides se producen en la zona glomerulosa y estimulan los riñones para que retengan Na^+ y agua mientras que excretan K^+ en la orina. Estas acciones ayudan a incrementar el volumen sanguíneo y la presión arterial (sección 14.2), y a regular el equilibrio de electrólitos en la sangre (sección 17.5).

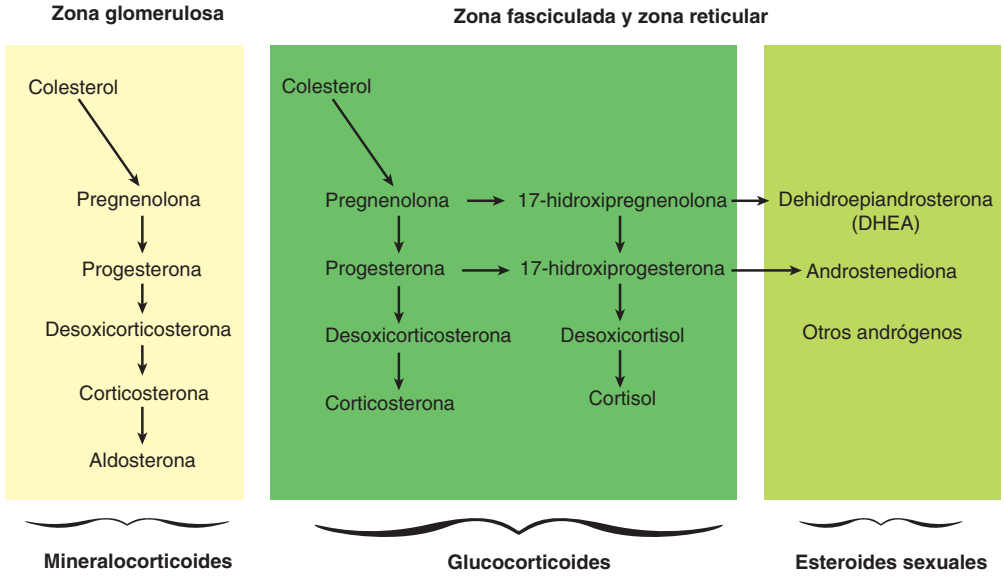


Figura 11-19 **Vías simplificadas para la síntesis de hormonas esteroides en la corteza suprarrenal.** La corteza suprarrenal produce esteroides que regulan el balance de Na^+ y K^+ (mineralocorticoides), esteroides que regulan el balance de glucosa (glucocorticoides), y pequeñas cantidades de hormonas esteroides sexuales. (DHEA, dehidroepiandrosterona.) APR

El glucocorticoide que predomina en humanos es el **cortisol (hidrocortisona)**, que se secreta en la zona fasciculada y quizá también en la zona reticular. La secreción de cortisol es estimulada por ACTH proveniente de la parte anterior de la hipófisis (figura 11-20). El cortisol y otros glucocorticoides tienen diversos efectos sobre el metabolismo; estos efectos incluyen: 1) estimulación de la degradación de proteína; 2) estimulación de la gluconeogénesis (producción de glucosa a partir de aminoácidos y otras moléculas que no son carbohidratos), e inhibición de la utilización de glucosa, que ayuda a aumentar la concentración de glucosa en sangre, y 3) estimulación de la lipólisis (desintegración de grasa) y la liberación consiguiente de ácidos grasos libres hacia la sangre. Estos efectos proporcionan más moléculas de glucosa y ácidos grasos que proveen energía en la sangre (capítulo 19).

Los glucocorticoides exógenos (administrados como píldoras, inyecciones, aerosoles y cremas tópicas) se emplean en medicina para suprimir la respuesta inmunitaria e inhibir la inflamación. Así, estos fármacos son muy útiles para tratar enfermedades inflamatorias como asma y artritis reumatoide. Como podría predecirse con base en sus acciones metabólicas, los efectos secundarios de los glucocorticoides comprenden hiperglucemia y decremento de la tolerancia a la glucosa. Otros efectos secundarios negativos incluyen síntesis disminuida de colágeno y otras proteínas de matriz extracelular, e incremento de la resorción ósea, lo que conduce a osteoporosis (sección 19.6).

APLICACIÓN CLÍNICA

Una concentración excesivamente alta de corticosteroides en la sangre causa **síndrome de Cushing**. Esto puede producirse por la secreción excesiva de ACTH (por lo general por un tumor de la parte anterior de la hipófisis) que estimula demasiado la corteza suprarrenal para que secrete corticosteroides, pero también puede producirse por un tumor de la corteza suprarrenal que secreta cantidades excesivas de corticosteroides. El síndrome de Cushing se caracteriza por cambios del metabolismo de carbohidrato y proteína, hiperglucemia, hipertensión y debilidad muscular. Los problemas metabólicos dan al cuerpo un aspecto hinchado, y pueden causar cambios estructurales caracterizados como "giba de búfalo" y "facies de luna llena".

La **enfermedad de Addison** se origina por secreción inadecuada tanto de glucocorticoides como de mineralocorticoides, lo que da por resultado hipoglucemia, desequilibrio de sodio y potasio, deshidratación, hipotensión, pérdida rápida de peso y debilidad generalizada. Una persona con esta enfermedad que no recibe tratamiento con corticosteroides finalmente morirá debido a desequilibrio de electrólitos y deshidratación graves. El presidente John F. Kennedy tenía enfermedad de Addison, pero pocos lo sabían porque estaba bien controlada por medio de corticosteroides. En la descripción original de la enfermedad por Addison (1793-1860), describió una "alteración característica de la pigmentación de la piel... aspecto ahumado, o diversos tintes o sombras de ámbar oscuro o castaño pardo". Esto se origina por la secreción muy alta de hormona adrenocorticotrópica, que a esa concentración puede estimular los melanocitos. La secreción alta de hormona adrenocorticotrópica se produce por retroalimentación negativa inadecuada debido a bajos niveles de glucocorticoides.

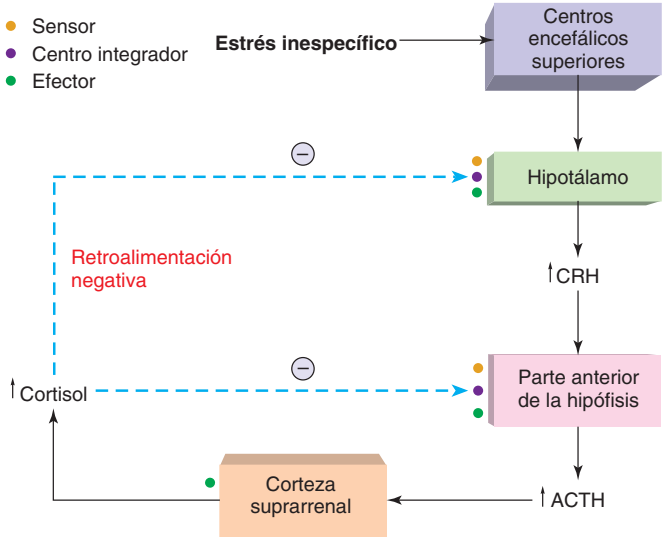


Figura 11-20 Activación del eje hipófisis-suprarrenal por estrés inespecífico. También se muestra el control por retroalimentación negativa de la corteza suprarrenal (flechas de color azul).

PISTAS de investigación clínica

Los análisis de sangre revelaron que Rosemary tenía concentraciones muy altas de cortisol junto con sus cifras bajas de ACTH.

- ¿Qué enfermedad es la causa probable de estas mediciones y cómo se relacionan estas mediciones?
- ¿Cómo se relacionan estas mediciones de las concentraciones de hormona con la hinchazón de Rosemary?

Funciones de la médula suprarrenal

Las células de la médula suprarrenal secretan **adrenalina** y **noradrenalina** en una proporción aproximada de 4:1. Los efectos de estas hormonas catecolamina son similares a los causados por estimulación del sistema nervioso simpático, excepto porque el efecto hormonal dura aproximadamente 10 veces más. Las hormonas de la médula suprarrenal aumentan el gasto y la frecuencia cardiacos, dilatan los vasos sanguíneos coronarios, e incrementan el estado de alerta mental, la frecuencia respiratoria y el índice metabólico.

La médula suprarrenal está inervada por axones simpáticos preganglionares, y secreta sus hormonas siempre que el sistema nervioso simpático se activa durante "lucha o huida" (figura 9-7). Estos efectos simpático-suprarrenales son apoyados por las acciones metabólicas de la adrenalina y la noradrenalina: aumento de la glucosa en sangre debido a estimulación de la glucogenólisis hepática (desintegración de glucógeno), e incremento de los ácidos grasos en sangre como consecuencia de la estimulación de la lipólisis (desintegración de grasa). La regulación endocrina del metabolismo se describe más a fondo en el capítulo 19.

APLICACIÓN CLÍNICA

Un tumor de la médula suprarrenal se denomina **feocromocitoma**. Este tumor causa hipersecreción de adrenalina y noradrenalina, que produce un efecto similar a la estimulación nerviosa simpática continua. Los síntomas de esta afección son hipertensión, metabolismo aumentado, hiperglucemia, azúcar en la orina (glucosuria), nerviosismo, problemas digestivos y sudoración. En estas circunstancias, el cuerpo no tarda mucho tiempo en quedar por completo fatigado, lo que hace al paciente susceptible a otras enfermedades.

Estrés y la glándula suprarrenal

En 1936, un fisiólogo canadiense, Hans Selye, descubrió que las inyecciones de extracto de ovario de vaca en ratas 1) estimularon el crecimiento de la corteza suprarrenal; 2) causaron atrofia del tejido linfoide del bazo, los ganglios linfáticos y el timo, y 3) produjeron úlceras pépticas sangrantes. Al principio atribuyó estos efectos a la acción de una hormona específica en el extracto. Empero, experimentos subsiguientes revelaron que las inyecciones de diversas sustancias —incluso sustancias químicas extrañas, como el formaldehído— podían producir los mismos efectos. De hecho, sucedió el mismo patrón cuando Selye sujetó a ratas a ambientes fríos, o cuando las dejó caer en agua e hizo que nadaran hasta quedar exhaustas.

El patrón de efectos específico producido por estos procedimientos sugirió que los efectos se debieron a algo que los procedimientos compartieron. Selye dedujo que todos los procedimientos fueron estresantes, y que el patrón de cambios que observó representó una respuesta específica a cualquier agente estresante. Más tarde descubrió que estos efectos se produjeron por activación del eje hipófisis-suprarrenal. En situaciones estresantes, hay incremento de la secreción de ACTH desde la parte anterior de la hipófisis y, de esta manera, hay aumento de la secreción de glucocorticoides a partir de la corteza suprarrenal.

Con base en esto, Selye declaró que hay "una respuesta inespecífica del organismo para reajustarse a sí mismo después de cualquier demanda impuesta sobre él". El estrés causa un incremento de la concentración plasmática de glucocorticoides. Selye denominó a esta respuesta inespecífica **síndrome de adaptación general** (*general adaptation syndrome* **[GAS]**). En otras palabras, el estrés produce GAS. La respuesta al estrés tiene tres etapas: 1) la *reacción de alarma*, cuando las glándulas suprarrenales se activan; 2) la *etapa de resistencia*, en la cual ocurre reajuste, y 3) si el reajuste es incompleto, la *etapa de agotamiento,* que puede llevar a enfermedad y posiblemente a la muerte.

Por ejemplo, cuando una persona sufre el estrés propio de infecciones, traumatismo o quemaduras graves, o de intervención quirúrgica, la concentración de cortisol puede aumentar en proporción con la gravedad del estrés a cifras hasta seis veces la basal. Hay evidencia de que esta respuesta del eje hipófisis-suprarrenal se necesita para la recuperación apropiada de la enfermedad o el traumatismo, tal vez porque el cortisol y otros glucocorticoides inhiben la respuesta inmunitaria, lo que reduce el daño debido a inflamación. De este modo, las infecciones y los traumatismos graves que desencadenan una respuesta inmunitaria también activan mecanismos (la secreción suprarrenal de cortisol) para limitar dicha respuesta. En realidad, los pacientes que no pueden secretar una cantidad adecuada de cortisol por diferentes razones tienen incremento del riesgo de muerte durante una enfermedad o luego de traumatismo.

El sistema simpático-suprarrenal queda activado, con aumento de la secreción de adrenalina y noradrenalina, en respuesta a factores que generan estrés que desafían al organismo para que responda físicamente; esta es la reacción de "lucha o huida" (sección 9.3). Hans Selye distinguió entre factores que generan estrés neurales o positivos (que son "eu-estresantes") y factores que generan estrés negativos (que son "dis-estresantes"), de hecho, la investigación moderna ha confirmado que estos difieren en sus respuestas neuroendocrinas. Esto lleva a una opinión de que los factores que generan estrés comprenden todos los estímulos que alteran la homeostasis. Las diferentes respuestas del eje hipófisis-suprarrenal y del sistema simpático-suprarrenal a diferentes factores que generan estrés están coordinadas por regiones superiores del encéfalo, en particular la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo (estructuras del sistema límbico; sección 8.2). Estas regiones superiores del encéfalo influyen sobre las respuestas al estrés mediante sinapsis en el hipotálamo, el bulbo raquídeo y la médula espinal. El eje hipotálamo-parte anterior de la hipófisis-suprarrenal, con concentraciones crecientes de glucocorticoides, se hace más activo cuando el estrés es de naturaleza crónica, y cuando una persona es más pasiva y siente que tiene menos control.

En roedores, el estrés positivo de las interacciones sociales, y un ambiente enriquecido, promueven la salud y la recuperación luego de enfermedad, mientras que el estrés negativo crónico tiene los efectos opuestos, quizá debido a supresión del sistema inmunitario por glucocorticoide. Ese estrés negativo puede promover el crecimiento de tumor en roedores, y se han reportado respuestas similares en seres humanos. También hay una dicotomía en los efectos del estrés sobre la memoria. Las regiones del cerebro involucradas en la memoria (la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala) tienen proteínas receptoras para las *hormonas de estrés* (glucocorticoides, adrenalina y CRH), y se ha demostrado que estas tanto promueven como suprimen LTP y LTD (potenciación y depresión a largo plazo, respectivamente; sección 8.2). Los glucocorticoides promueven la LTP y la formación de memoria durante estrés, pero el estrés grave y las cifras altas de glucocorticoides pueden reducir la LTP y promover LTD, lo que suprime la memoria. La secreción de cortisol crónicamente alta inducida por estrés incluso puede causar atrofia del hipocampo, posiblemente debido a inhibición de la neurogénesis. Las hormonas de estrés quizá también actúen sobre la amígdala (importante para la codificación de recuerdos de temor) y otras regiones del cerebro para contribuir a la ansiedad y la depresión asociadas con estrés negativo prolongado.

Los glucocorticoides estimulan el catabolismo, principalmente la desintegración de proteína muscular y grasa. Al mismo tiempo, estimulan el hígado para que convierta aminoácidos en glucosa (en un proceso llamado *gluconeogénesis*), lo que da pie a un aumento de la concentración de glucosa en sangre. Estas acciones se describen con detalle en la sección 19.5. Por medio de estos efectos y otros, los glucocorticoides antagonizan las acciones de hormonas anabólicas, entre ellas la hormona de crecimiento y la insulina; por eso, el estrés crónico, con su secreción alta prolongada de glucocorticoides, puede agravar la *resistencia a la insulina* —la sensibilidad reducida de los tejidos blanco a la insulina—. Así, el estrés puede dificultar el tratamiento de la diabetes, y contribuir a un conjunto de síntomas asociado con la diabetes mellitus tipo 2. La diabetes, y el "síndrome metabólico" relacionado con ella, se comentan más a fondo en la sección 19.4.

APLICACIÓN CLÍNICA

Puesto que los glucocorticoides como la hidrocortisona (cortisol) pueden inhibir el sistema inmunitario y suprimir la inflamación, los glucocorticoides exógenos —entre ellos la **prednisolona** y la **dexametasona**— son muy útiles desde el punto de vista médico. Se administran como píldoras o inyecciones para tratar diversas afecciones inflamatorias y para suprimir el rechazo inmunitario de órganos trasplantados. Aun así, como se espera a partir de los principios de la retroalimentación negativa, los glucocorticoides exógenos suprimen la secreción de ACTH desde la parte anterior de la hipófisis y, de esta manera, la secreción de hidrocortisona endógena a partir de la corteza suprarrenal. La supresión de la secreción de ACTH puede llevar a atrofia de la corteza suprarrenal que puede persistir durante meses después del tratamiento con glucocorticoides exógenos.

PUNTOS DE CONTROL

8a. Liste las categorías de corticosteroides, e identifique la zona de la corteza suprarrenal que secreta las hormonas dentro de cada categoría.

8b. Identifique las hormonas de la médula suprarrenal, y describa sus efectos.

9a. Explique cómo están reguladas las secreciones de la corteza y la médula suprarrenales.

9b. Explique de qué modo el estrés afecta las secreciones de la corteza y médula suprarrenales. ¿Por qué la hipersecreción de hormonas de la médula suprarrenal hace a una persona más susceptible a enfermedad?

11.5 GLÁNDULAS TIROIDES Y PARATIROIDES

La tiroides secreta tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3), que se necesitan para el crecimiento y desarrollo apropiados, y que son las principales responsables de la determinación del índice metabólico basal (*basal metabolic rate* [BMR]). Las glándulas paratiroides secretan hormona paratiroidea, que ayuda a incrementar la concentración sanguínea de Ca^{2+}.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

10. Describir la estructura de la glándula tiroides, la producción y acciones de las hormonas tiroideas, y trastornos de la función de la tiroides.

11. Identificar la ubicación de las glándulas paratiroides y las acciones de la hormona paratiroidea.

La **glándula tiroides** está situada justo por debajo de la laringe (figura 11-21). Sus dos lóbulos están colocados a ambos lados de la tráquea y están conectados en posición anterior por una masa medial de tejido tiroideo llamada *istmo*. La tiroides es la glándula puramente endocrina de mayor tamaño; pesa 20 a 25 g.

En el ámbito microscópico, la glándula tiroides consiste en numerosos sacos huecos esféricos llamados **folículos tiroideos** (figura 11-22). Estos folículos están revestidos con un epitelio cúbico simple compuesto de *células foliculares* que sintetizan la principal hormona tiroidea, la *tiroxina*. El interior de los folículos contiene *coloide*, un líquido rico en proteínas. Además de las células foliculares que secretan tiroxina, la tiroides también contiene *células parafoliculares* que secretan una hormona conocida como *calcitonina* (o *tirocalcitonina*).

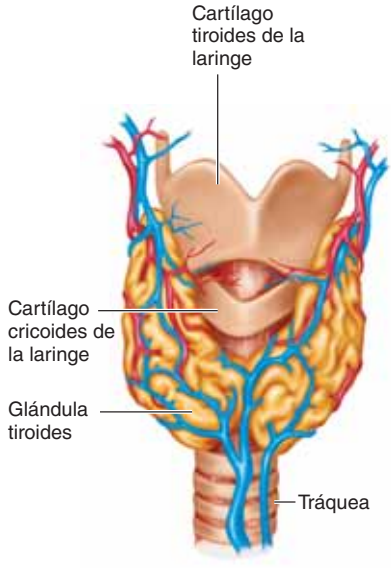


Figura 11-21 **Glándula tiroides.** Su relación con la laringe y la tráquea. AP|R

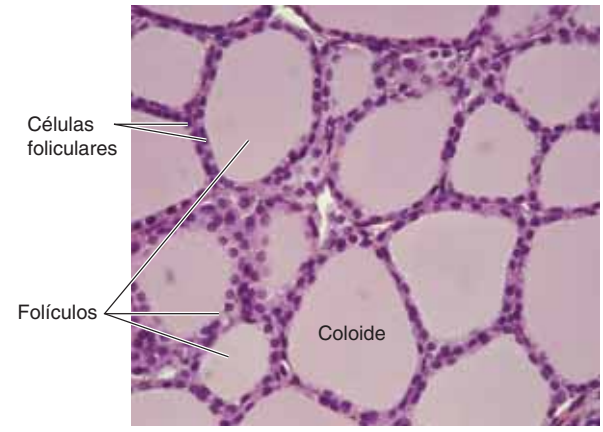


Figura 11-22 **Microfotografía (250×) de una glándula tiroides.** Muchos folículos tiroideos son visibles. Cada folículo consiste en células foliculares que rodean el líquido conocido como coloide, que contiene tiroglobulina. AP|R

Producción y acción de hormonas tiroideas

Los folículos tiroideos acumulan de manera activa yoduro (I^-) proveniente de la sangre, y lo secretan hacia el coloide. Una vez que el yoduro ha entrado al coloide, es oxidado y fijado a un aminoácido específico (tirosina) dentro de la cadena polipeptídica de una proteína llamada **tiroglobulina**. La fijación de un yodo a tirosina produce monoyodotirosina (MIT, del inglés *monoiodotyrosine*); la fijación de dos yodos produce diyodotirosina (DIT, del inglés *diiodotyrosine*).

Dentro del coloide, enzimas modifican la estructura de la MIT y la DIT y las acoplan entre sí. Cuando dos moléculas de DIT que están apropiadamente modificadas se acoplan entre sí, se produce una molécula de **tetrayodotironina (T_4)**, o **tiroxina** (figura 11-23). La combinación de una MIT con una DIT forma **triyodotironina (T_3)**. Note que en este punto la T_4 y la T_3 todavía están fijas a tiroglobulina. En el momento de la estimulación por TSH, las células del folículo captan un pequeño volumen de coloide mediante pinocitosis, hidrolizan la T_3 y la T_4 desde la tiroglobulina, y secretan las hormonas libres hacia la sangre.

El transporte de hormonas tiroideas por la sangre y su mecanismo de acción en el ámbito celular se describieron antes en este capítulo. Por medio de la activación de genes, las hormonas tiroideas estimulan la síntesis de proteína, promueven la maduración del sistema nervioso y aumentan el índice de respiración celular en casi todos los tejidos del cuerpo. Mediante esta acción, la tiroxina (después de que se convierte en T_3) incrementa el *índice metabólico basal* (*BMR*; capítulo 19), que es el índice de gasto de calorías en reposo por el organismo.

La **calcitonina**, secretada por las células parafoliculares de la tiroides, funciona en forma conjunta con la hormona parati-

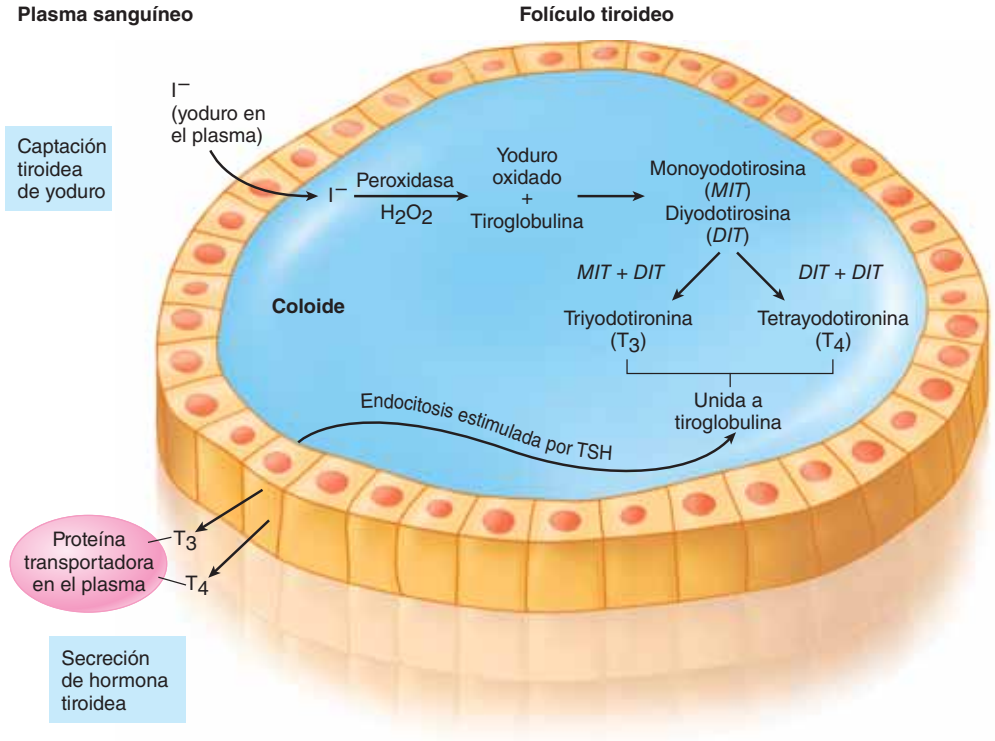


Figura 11-23 **Producción y almacenamiento de hormonas tiroideas.** El yoduro se transporta de modo activo hacia las células foliculares. En el coloide, se convierte en yodo y se fija a aminoácidos tirosina dentro de la proteína tiroglobulina. La *MIT* (monoyodotirosina) y la *DIT* (diyodotirosina) se emplean para producir T_3 y T_4 dentro del coloide. En el momento de la estimulación por TSH, las hormonas tiroideas, unidas a tiroglobulina, se llevan hacia las células foliculares por medio de pinocitosis. Reacciones de hidrólisis dentro de las células foliculares liberan la T_4 y T_3 libres, que se secretan.



Figura 11-24 **El bocio endémico se produce por insuficiencia de yodo en la dieta.** Una falta de yodo causa hipotiroidismo y el aumento resultante de la secreción de TSH estimula el crecimiento excesivo de la tiroides.

roidea (que se comentará en breve) para regular las concentraciones de calcio en la sangre. La calcitonina inhibe la disolución de los cristales de fosfato de calcio del hueso, y estimula la secreción de calcio en la orina por los riñones. Estas dos acciones dan por resultado decremento de la concentración sanguínea de calcio.

Enfermedades de la tiroides

La hormona estimulante de la tiroides (TSH) proveniente de la parte anterior de la hipófisis estimula la tiroides para que secrete tiroxina; empero, también ejerce un efecto trófico (estimulador del crecimiento) sobre la tiroides. Este efecto trófico es evidente en personas que presentan un **bocio por deficiencia de yodo (endémico)**, o crecimiento anormal de la glándula tiroides (figura 11-24). En ausencia de suficiente yodo en la dieta, la tiroides no puede producir cantidades adecuadas de T_4 y T_3. La falta resultante de inhibición por retroalimentación negativa causa secreción anormalmente alta de TSH que, a su vez, estimula el crecimiento anormal de la tiroides. Estos eventos se resumen en la figura 11-25.

Quienes tienen secreción insuficiente de hormonas tiroideas se dice que son **hipotiroideos**. Como podría predecirse a partir de los efectos de la tiroxina, las personas hipotiroideas tienen un índice metabólico basal anormalmente bajo, y experimentan aumento de peso y letargo. Una deficiencia de tiroxina también disminuye la capacidad para adaptarse al estrés por frío. El hipotiroidismo grave en adultos puede dar por resultado **mixedema**, en el cual se acumulan mucoproteínas (glucosaminoglucanos) y líquido en los tejidos conjuntivos subcutáneos y las vísceras, lo que produce edema que causa tumefacción de las manos, los pies, la cara y el tejido alrededor de los ojos. El hipotiroidismo grave produce lentificación de la actividad física y mental, y puede dar por resultado letargo profundo e incluso un coma mixedematoso.

El hipotiroidismo puede producirse por un defecto de la glándula tiroides o de modo secundario por secreción insuficiente de hormona liberadora de tirotropina (TRH) desde el hipotálamo, secreción insuficiente de TSH desde la parte anterior de la hipófisis, o yodo insuficiente en la dieta. En este último caso, la secreción excesiva de TSH estimula el crecimiento anormal de la tiroides, y la aparición de un bocio endémico como se describió. El hipotiroidismo y el bocio causados por deficiencia de yodo pueden revertirse por medio de complementos de yodo.

Debido a su estimulación de la síntesis de proteína, los niños necesitan tiroxina para el crecimiento corporal y, lo que tiene mayor importancia, para el desarrollo adecuado del siste-

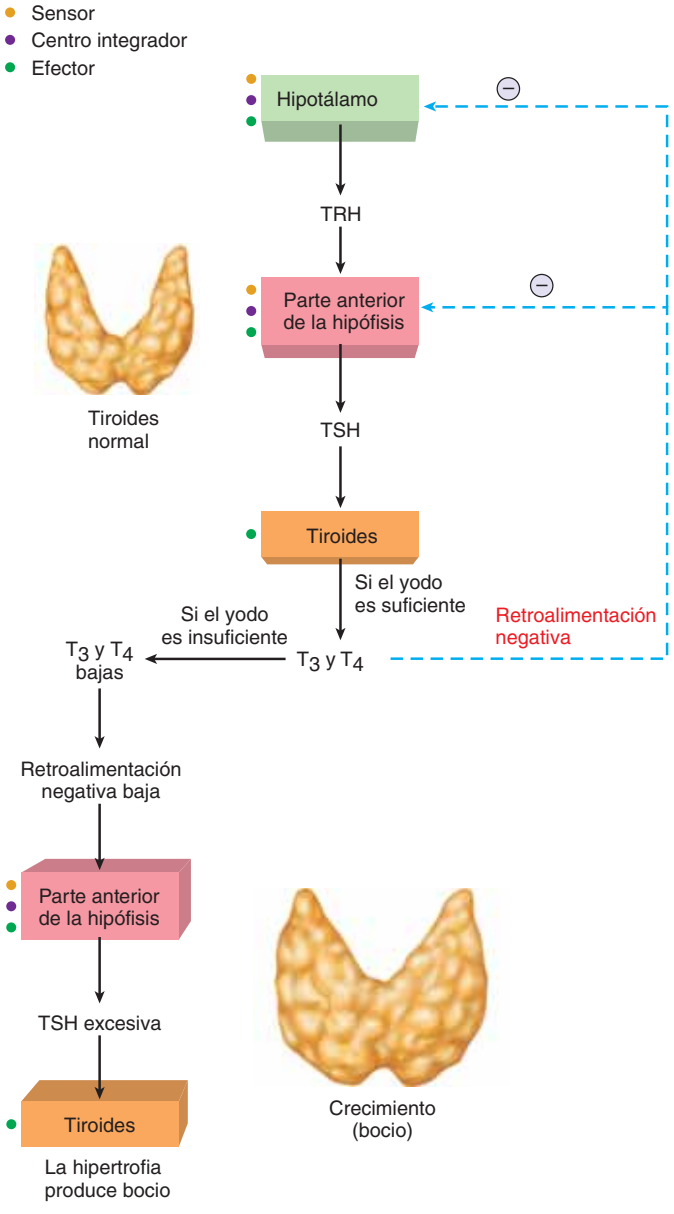


Figura 11-25 **Cómo la deficiencia de yodo causa un bocio.** La falta de suficiente yodo en la dieta interfiere con el control por retroalimentación negativa de la secreción de TSH, lo que da por resultado la formación de un bocio endémico.

ma nervioso central. La necesidad de tiroxina es en particular grande cuando el encéfalo está pasando por su mayor índice de desarrollo: desde el final del primer trimestre de la vida prenatal hasta los seis meses luego del nacimiento. El hipotiroidismo durante este tiempo puede originar **cretinismo**. A diferencia de las personas con *enanismo,* que tienen secreción inadecuada de hormona de crecimiento desde la parte anterior de la hipófisis, aquellas con cretinismo sufren retraso mental grave. Se ha encontrado que el tratamiento con tiroxina poco después del nacimiento, en particular antes de un mes de edad, restituye por completo o casi por completo el desarrollo de la inteligencia según se mide mediante pruebas de coeficiente intelectual cinco años más tarde.

APLICACIÓN CLÍNICA

El bocio puede producirse por otro mecanismo. En la **enfermedad de Graves**, *autoanticuerpos* (anticuerpos que se unen a antígenos propios; sección 15.6) circulantes se unen a receptores de TSH sobre células tiroideas y estimulan en exceso la glándula tiroides. Dado que la producción de estos autoanticuerpos no queda inhibida por retroalimentación negativa, la secreción alta de tiroxina que sobreviene no puede desactivar la estimulación excesiva de la tiroides. Como resultado, la persona es **hipertiroidea** y presenta un bocio. Esta afección se llama *bocio tóxico* o *tirotoxicosis.* La enfermedad de Graves es la causa de 50 a 80% de los casos de hipertiroidismo y es 5 a 10 veces más frecuente en mujeres que en varones. Los síntomas de hipertiroidismo incluyen un Índice metabólico basal alto acompañado de pérdida de peso, nerviosismo, irritabilidad, intolerancia al calor, y presión arterial aumentada (cuadro 11-8). La enfermedad de Graves a menudo también se acompaña de *exoftalmos,* o abultamiento de los ojos (figura 11-26). Esto se debe en parte a grasa orbitaria aumentada y proliferación de fibroblastos, que secretan glucoproteínas que retienen agua y producen edema. Las alteraciones patológicas de los ojos quizá se deban a receptores de TSH en tejidos orbitarios que son estimulados por los autoanticuerpos propios de la enfermedad de Graves, pero fumar cigarrillos aumenta de manera significativa el riesgo de afección ocular y la gravedad de la misma.

Cuadro 11-8 | Comparación de hipotiroidismo e hipertiroidismo

Característica	Hipotiroideo	Hipertiroideo
Crecimiento y desarrollo	Crecimiento alterado	Crecimiento acelerado
Actividad y sueño	Letargo; sueño incrementado	Actividad incrementada; sueño disminuido
Tolerancia a la temperatura	Intolerancia al frío	Intolerancia al calor
Cambios de la piel	Piel áspera y reseca	Piel normal
Transpiración	No hay	Excesiva
Pulso	Lento	Rápido
Síntomas gastrointestinales	Estreñimiento; apetito disminuido; aumento de peso	Defecaciones frecuentes; aumento del apetito; disminución del peso
Reflejos	Lentos	Rápidos
Aspectos psicológicos	Depresión y apatía	Estado nervioso, "emocional"
Concentración plasmática de T_4	Disminuida	Incrementada



Figura 11-26 Un síntoma de hipertiroidismo. El hipertiroidismo se caracteriza por incremento del índice metabólico, pérdida de peso, debilidad muscular y nerviosismo. En ocasiones también los ojos sobresalen (exoftalmos) debido a edema en las órbitas.

PISTAS de investigación clínica

El médico afirmó que la "hinchazón" de Rosemary no era mixedema, y que sus concentraciones de T_4 y TSH fueron normales.

- ¿Qué es el mixedema y cuál es su causa?
- ¿Cómo habrían estado afectadas las mediciones de T_4 y TSH en sangre si Rosemary fuera hipotiroidea?

Glándulas paratiroides

Las **glándulas paratiroides**, pequeñas y aplanadas están embebidas en las superficies posteriores de los lóbulos laterales de la glándula tiroides (figura 11-27). Por lo normal hay cuatro glándulas paratiroides: un *par superior* y un *par inferior*, aunque el número exacto puede variar. Cada glándula paratiroides es un pequeño cuerpo de color amarillento-pardo de 3 a 8 mm (0.1 a 0.3 pulgada) de largo, 2 a 5 mm (0.07 a 0.2 pulgada) de ancho, y de alrededor de 1.5 mm (0.05 pulgada) de profundidad.

La **hormona paratiroidea (PTH)** es la única hormona secretada por las glándulas paratiroides. De hecho es la hormona única más importante que controla la concentración de calcio en sangre. Promueve un incremento de dicha concentración al actuar sobre los huesos, los riñones y el intestino (figura 11-28). La regulación del equilibrio de calcio se describe en la sección 19.6.

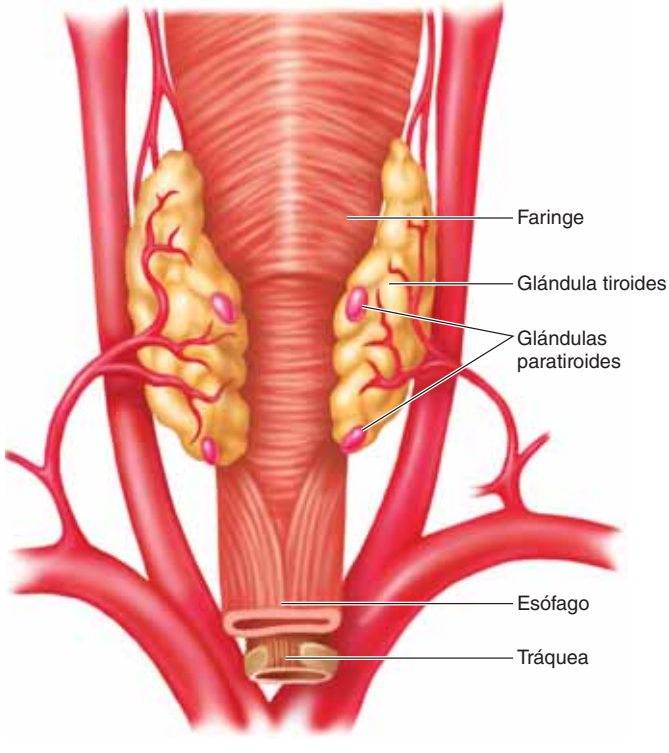


Figura 11-27 Vista posterior de las glándulas paratiroides. Las paratiroides están embebidas en el tejido de la glándula tiroides. AP R

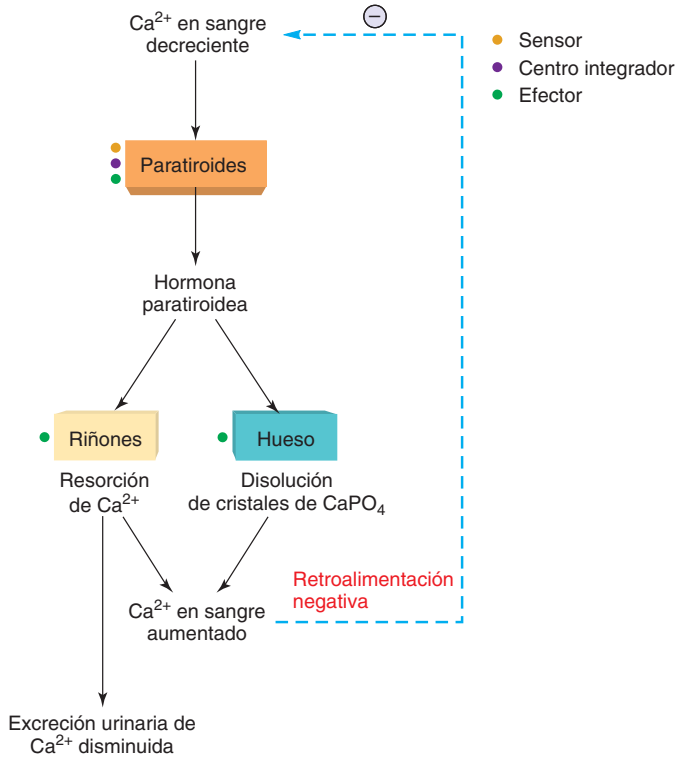


Figura 11-28 Acciones de la hormona paratiroidea y el control de su secreción. Una concentración aumentada de hormona paratiroidea hace que los huesos liberen calcio y que los riñones conserven calcio que de otra manera se perdería en la orina. Un incremento del Ca^+ en sangre puede ejercer entonces retroalimentación negativa sobre la secreción de hormona paratiroidea.

PUNTOS DE CONTROL

10a. Describa la estructura de la glándula tiroides, y liste los efectos de las hormonas tiroideas.

10b. Describa cómo se producen las hormonas tiroideas, y cómo se regula su secreción.

10c. Explique las consecuencias de una ingestión inadecuada de yodo en la dieta.

11. Describa la ubicación de las glándulas paratiroides y las acciones de la hormona paratiroidea.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

12. Identificar las células endocrinas y las hormonas del páncreas, y describir las acciones de estas hormonas.

13. Identificar la glándula pineal y su hormona, y describir su efecto.

14. Describir las funciones endocrinas de las gónadas y la placenta.

11.6 PÁNCREAS Y OTRAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS

Los islotes pancreáticos secretan dos hormonas, insulina y glucagon. La insulina promueve la disminución de la glucosa en sangre y el almacenamiento de energía en forma de glucógeno y grasa. El glucagon tiene efectos antagónicos que aumentan la concentración de glucosa en sangre. Además, muchos otros órganos secretan hormonas que ayudan a regular la digestión, el metabolismo, el crecimiento, la función inmunitaria y la reproducción.

El **páncreas** es una glándula tanto endocrina como exocrina. La estructura macroscópica de esta glándula y sus funciones exocrinas en la digestión se describen en la sección 18.5. La porción endocrina del páncreas consta de agrupaciones dispersas de células llamadas **islotes pancreáticos** o **islotes de Langerhans**. Estas estructuras endocrinas son más comunes en el cuerpo y la cola del páncreas (figura 11-29).

Islotes pancreáticos (islotes de Langerhans)

En el ámbito microscópico, las células más notorias en los islotes son las *células* α y β (figura 11-29). Las células α secretan la hormona **glucagon**, y las células β secretan **insulina**. Hay más

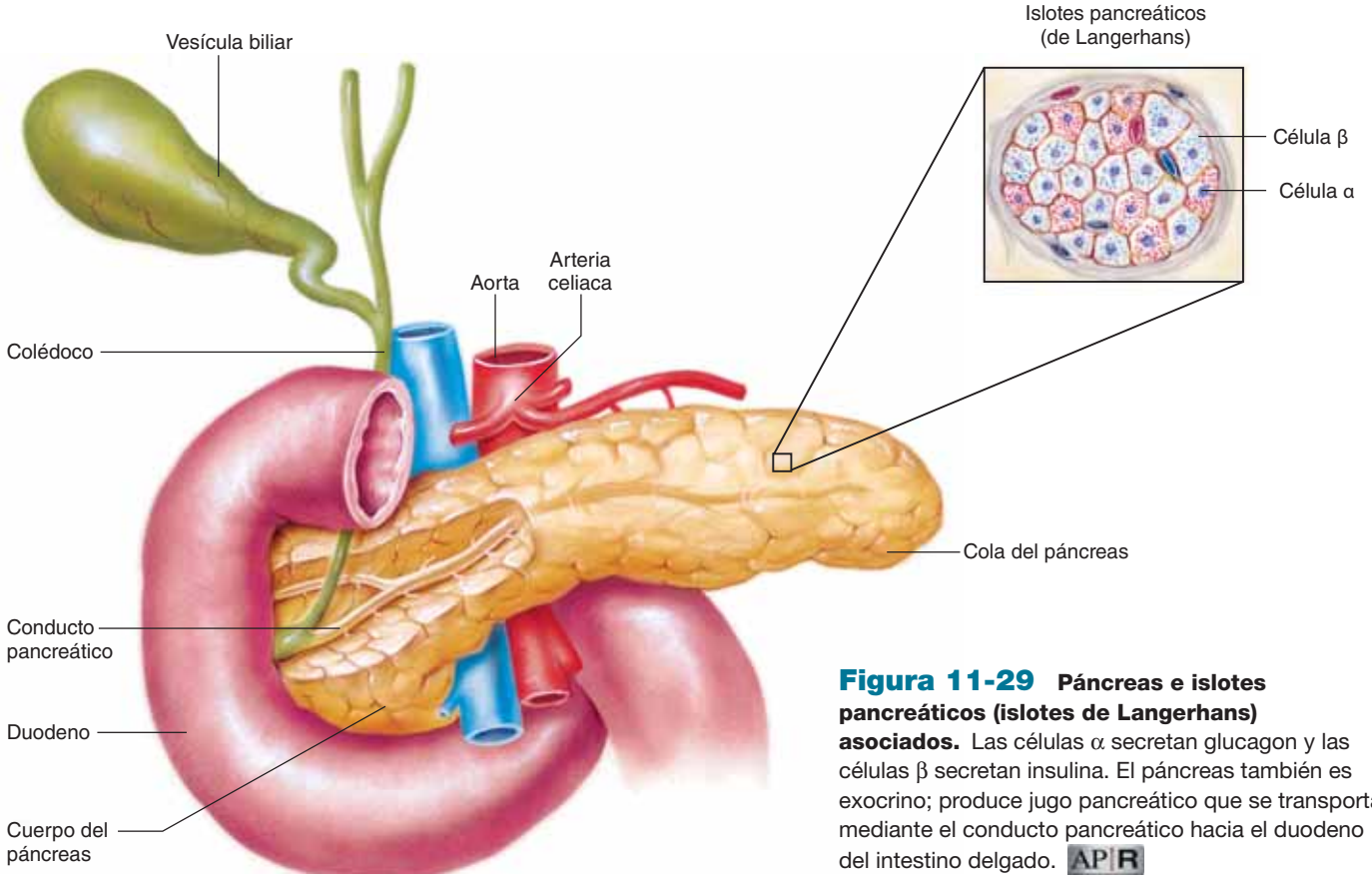


Figura 11-29 Páncreas e islotes pancreáticos (islotes de Langerhans) asociados. Las células α secretan glucagon y las células β secretan insulina. El páncreas también es exocrino; produce jugo pancreático que se transporta mediante el conducto pancreático hacia el duodeno del intestino delgado. APR

de dos veces células β secretoras de insulina que células α en cada islote.

La insulina es la hormona primaria que regula la concentración plasmática de glucosa. Después de comer alimentos que contienen carbohidratos, o de tomar una bebida azucarada, hay incremento de la concentración plasmática de glucosa. Este aumento de la glucosa en el plasma estimula las células β de los islotes para que incrementen su secreción de insulina. La insulina a continuación se une a sus receptores en la membrana plasmática de sus células blanco y, por medio de la acción de moléculas emisoras de señales, hace que las vesículas intracelulares que contienen proteínas transportadoras GLUT4 se transloquen hacia la membrana plasmática (figura 11-30). Estas proteínas transportadoras promueven la difusión facilitada de glucosa hacia las células de los órganos blanco de la insulina —principalmente los músculos esqueléticos, el hígado y el tejido adiposo.

Asimismo, la insulina estimula de modo indirecto la actividad de la enzima glucógeno sintetasa en los músculos esqueléticos y el hígado, lo cual promueve la conversión de glucosa intracelular hacia glucógeno para almacenamiento. Por eso, la insulina hace que la glucosa abandone el plasma y entre a las células blanco, donde se convierte en moléculas de glucógeno (en los músculos esqueléticos y el hígado) y grasa (en el tejido adiposo) que almacenan energía. Mediante estos efectos, la insulina disminuye la concentración de glucosa en sangre (figura 11-31*a*) a medida que promueve el anabolismo (sección 19.3). La capacidad de las células β para secretar insulina, y la acción de esta última para disminuir la concentración plasmática de glucosa, se evalúan en una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral para diabetes mellitus (sección 19.4).

El glucagon, secretado por las células α de los islotes pancreáticos, actúa de manera antagonista a la insulina: promueve efectos que aumentan la concentración plasmática de glucosa. La secreción de glucagon es estimulada por un decremento de

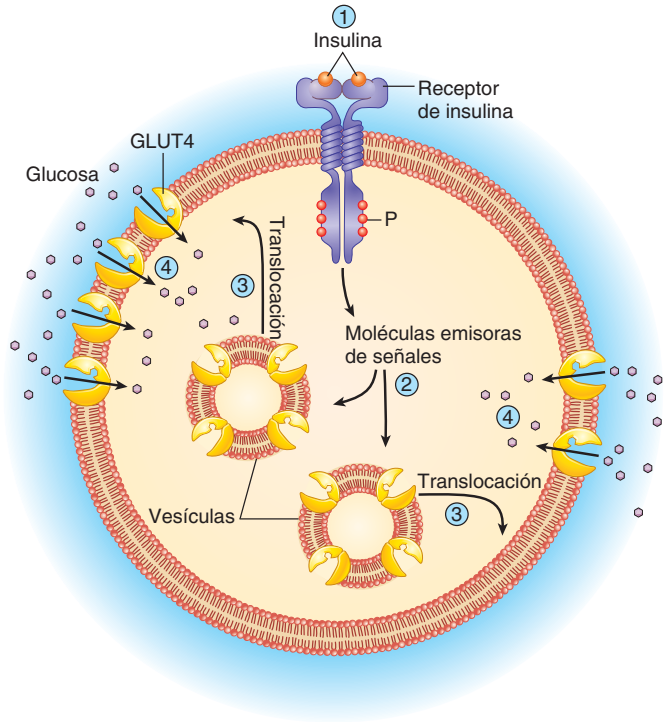
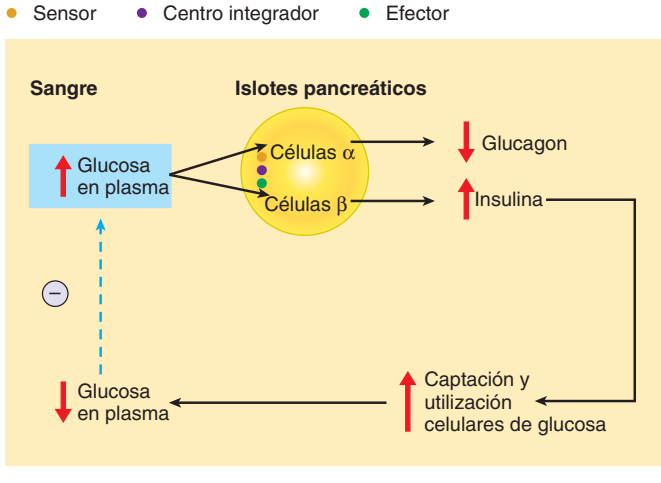
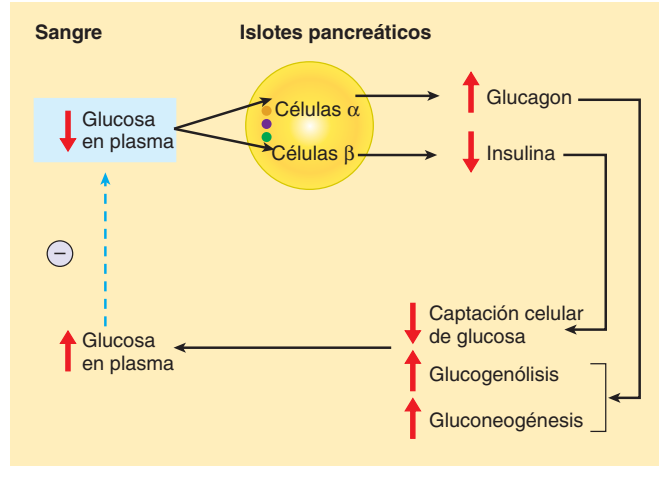


Figura 11-30 **La insulina estimula la captación de la glucosa sanguínea.** 1) La unión de la insulina a sus receptores de membrana plasmática causa la activación de moléculas emisoras de señales citoplasmáticas, que 2) actúan sobre vesículas intracelulares que contienen proteínas transportadoras GLUT4 en la membrana de la vesícula. 3) Esto hace que las vesículas intracelulares se transloquen y se fusionen con la membrana plasmática, de modo que la membrana de la vesícula se hace parte de la membrana plasmática. 4) Las proteínas GLUT4 permiten la difusión facilitada de glucosa desde el líquido extracelular hacia la célula.



(*a*)



(*b*)

Figura 11-31 **La homeostasis de la glucosa se mantiene por medio de la insulina y el glucagon.** *a*) Cuando la concentración plasmática de glucosa aumenta después de una comida, las células β secretan cantidades incrementadas de insulina (y se inhibe la secreción de glucagon por las células α). La insulina a continuación promueve la captación celular de glucosa sanguínea, lo que reduce la concentración plasmática de glucosa de manera que se mantiene la homeostasis de la glucosa en sangre. *b*) Cuando la concentración plasmática de glucosa disminuye, se inhibe la secreción de insulina, y se estimula la de glucagon. El glucagon promueve la glucogenólisis y la gluconeogénesis, de modo que el hígado puede secretar glucosa hacia la sangre y mantener la homeostasis de la concentración de glucosa en sangre.

la concentración plasmática de glucosa y de la secreción de insulina que sucede cuando una persona está en ayuno. En estas circunstancias, el glucagon estimula al hígado para que hidrolice glucógeno hacia glucosa (un proceso llamado *glucogenólisis*), lo que permite que el hígado secrete glucosa hacia la sangre (figura 11-31*b*). El glucagon, junto con las hormonas glucocorticoides, también estimula la *gluconeogénesis* —la conversión de moléculas que no son carbohidrato en glucosa— para ayudar a incrementar la concentración plasmática de glucosa durante periodos de ayuno. Además, el glucagon y otras hormonas promueven otros efectos catabólicos, entre ellos la *lipólisis* (la hidrólisis de grasa almacenada) y la *cetogénesis* (la formación de cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos libres por el hígado). Estos ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos sirven como fuentes de energía para la respiración celular durante periodos de ayuno.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **diabetes mellitus** se caracteriza por hiperglucemia en ayuno y la presencia de glucosa en la orina. Hay dos formas principales de esta enfermedad. La diabetes mellitus *tipo 1*, o insulinodependiente, se produce por destrucción de las células β y la falta resultante de secreción de insulina. La diabetes mellitus *tipo 2*, o diabetes no insulinodependiente (la forma más frecuente), se origina la mayor parte de las veces por decremento de la sensibilidad de los tejidos a los efectos de la insulina, de modo que se requieren cantidades de insulina mayores que lo normal para producir un efecto normal. Las causas y los síntomas de la diabetes mellitus se describen con mayor detalle en la sección 19.4.

La *diabetes gestacional* ocurre en alrededor de 4% de los embarazos debido a secreción de insulina que no basta para satisfacer el aumento de la demanda impuesto por el feto. Las mujeres que no presentan diabetes gestacional tienen aumento suficiente de la secreción de insulina durante el embarazo, probablemente debido a la proliferación de células β en los islotes.

PISTAS de investigación clínica

Se pidió a Rosemary que bebiera una solución que contenía glucosa, y se obtuvieron muestras de sangre de modo periódico durante algunas horas para medir su concentración plasmática de glucosa; ésta es una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral. Los resultados fueron normales.

- ¿De qué modo beber una solución de glucosa afectaría la secreción de insulina y glucagon?
- Si Rosemary hubiera tenido diabetes mellitus tipo 2, ¿cómo habría eso afectado los resultados de su prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral?

Glándula pineal

La pequeña **glándula pineal**, en forma de cono, está ubicada en el techo del tercer ventrículo del diencéfalo (capítulo 8), donde está encapsulada por las meninges que cubren el encéfalo. La glándula pineal de un niño pesa aproximadamente 0.2 g y mide 5 a 8 mm (0.2 a 0.3 pulgada) de largo y 9 mm de ancho. La glándula empieza a mostrar regresión de tamaño a alrededor de los siete años de edad, y en el adulto aparece como una banda engrosada de tejido fibroso. Aun cuando la glándula pineal carece de conexiones nerviosas directas con el resto del encéfalo, está muy inervada por el sistema nervioso simpático del ganglio cervical superior. La glándula pineal secreta la hormona **melatonina** (figura 11-32).

El *núcleo supraquiasmático* (*SCN*, del inglés *suprachiasmatic nucleus*) del hipotálamo (figura 8-20) regula la secreción pineal de melatonina por medio del control hipotalámico de las neuronas simpáticas que inervan la glándula pineal (figura 11-33). El SCN también es el centro primario para la regulación de los *ritmos circadianos* del cuerpo: ritmos de actividad fisiológica que siguen un patrón de 24 horas (sección 8.3).

Casi todas las neuronas del SCN producen potenciales de acción que empiezan al amanecer. La frecuencia de potenciales de acción aumenta hacia la mitad del día, y después disminuye para hacerse casi silenciosa por la noche. La luz actúa por medio del *tracto retinohipotalámico* (figura 11-33) para ajustar (sincronizar) mejor este ritmo circadiano espontáneo al ciclo de luz/oscuridad. La actividad neural circadiana del SCN regula a la glándula pineal por medio de nervios simpáticos (figura 11-33), lo cual inhibe la secreción de melatonina por la glándula pineal durante el día. Como resultado, la secreción de melatonina empieza a aumentar con la oscuridad y alcanza un máximo hacia la mitad de la noche.

El efecto regulador de la luz sobre el SCN y, así, la capacidad de la luz para inhibir la secreción de melatonina, parecen requerir un pigmento retiniano recién descubierto (sección 10.7). Este pigmento se ha llamado *melanopsina* y se encuentra en una población de células ganglionares; de esta manera, es distinto de los pigmentos visuales que se encuentran en los bastones y conos. No obstante, la activación de rodopsina y

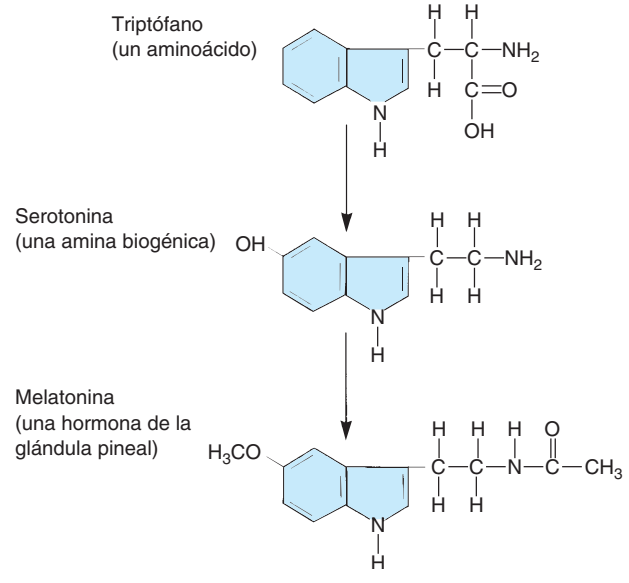


Figura 11-32 Vía biosintética simplificada para la melatonina. La secreción de melatonina por la glándula pineal sigue un ritmo circadiano (diario) enlazado con los cambios de luz diarios y estacionales.

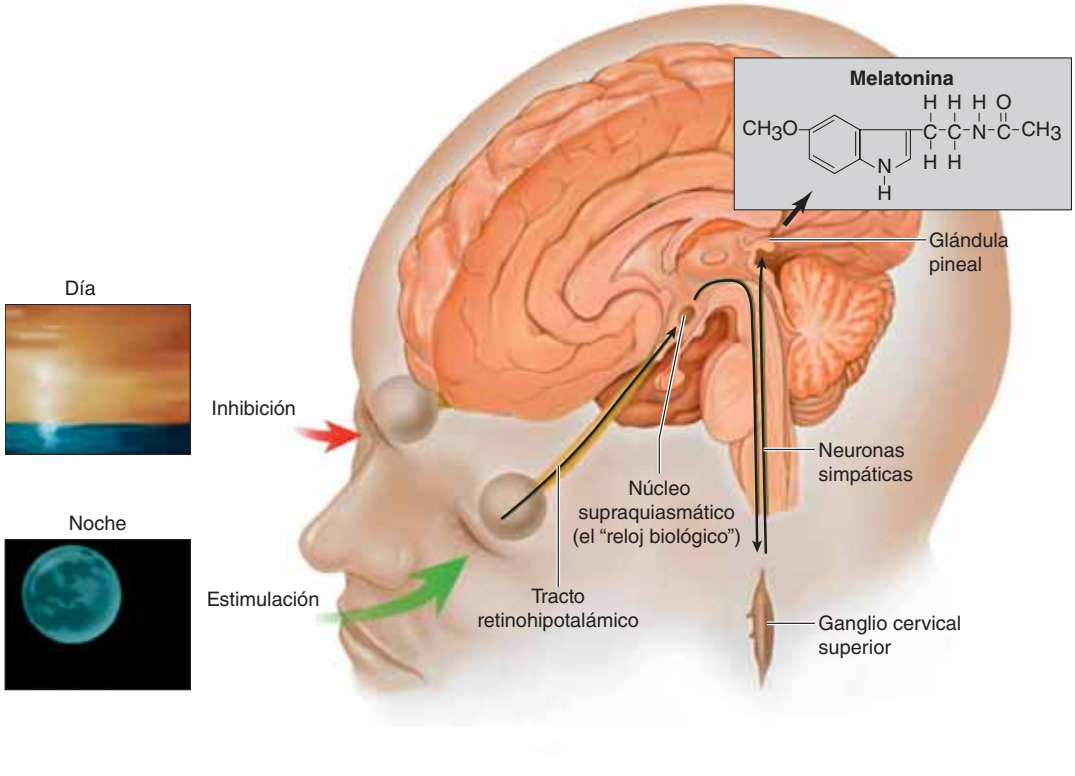


Figura 11-33
Secreción de melatonina. La secreción de melatonina por la glándula pineal es estimulada por axones simpáticos que se originan en el ganglio cervical superior. La actividad de estas neuronas está regulada por la actividad cíclica del núcleo supraquiasmático del hipotálamo, que establece un ritmo circadiano. Las neuronas en la retina sincronizan este ritmo con los ciclos de luz/oscuridad. APR

fotopsinas (en los bastones y conos, respectivamente) también puede influir sobre la capacidad de la retina para regular ritmos circadianos. La función del SCN y del sistema endocrino (incluso la secreción de melatonina) en ritmos circadianos se comenta más a fondo en el capítulo 8, sección 8.3.

La glándula pineal ha quedado implicada en diversos procesos fisiológicos. Uno de los más ampliamente estudiados es la función de la melatonina para ayudar a determinar el momento de los nacimientos de animales que se reproducen en determinadas estaciones del año. Para hacer esto, la melatonina influye sobre el eje hipofisario-gonadal; estimula este eje en animales que se reproducen durante los días cortos, como las ovejas, pero inhibe el eje de animales que se reproducen durante los días largos, como los campañoles. Si bien hay evidencia para apoyar el efecto antigonadotrópico en humanos, esta posibilidad aún no se ha probado. Por ejemplo, la secreción excesiva de melatonina en seres humanos muestra vínculo con un retraso del inicio de la pubertad. La secreción de melatonina es más alta en niños de 1 a 5 años de edad, y disminuye a partir de entonces; alcanza sus cifras más bajas al final de la pubertad, cuando las concentraciones son 75% más bajas que durante principios de la niñez. Esto sugiere una participación de la melatonina en el inicio de la pubertad de seres humanos; sin embargo, debido a muchos datos contradictorios, la importancia de la melatonina en la reproducción de seres humanos todavía es muy controvertida.

El patrón de secreción de melatonina se altera cuando una persona trabaja turnos nocturnos o vuela a través de diferentes zonas de tiempo. Hay evidencia de que la melatonina exógena (tomada como una píldora) puede resultar beneficiosa en el tratamiento del síndrome de los husos horarios, pero se desconoce cuál es la dosificación óptima. La fototerapia usando lámparas fluorescentes brillantes, que actúa como la luz solar para inhibir la secreción de melatonina, se ha empleado con eficacia en el tratamiento del *trastorno afectivo estacional* (*SAD*, del inglés *seasonal affective disorder*), o "depresión invernal".

APLICACIÓN CLÍNICA

Las **píldoras de melatonina** disminuyen el tiempo que se requiere para conciliar el sueño, e incrementan la duración del sueño de movimientos oculares rápidos (REM); por estas razones, pueden ser útiles en el tratamiento del insomnio. Esto es en especial importante para ancianos que padecen insomnio, que tienen la magnitud más baja de secreción nocturna de melatonina endógena. La melatonina exógena hace que la mayoría de las personas estén soñolientas 30 a 120 minutos luego de tomar las píldoras, aunque esto varía ampliamente. Pueden usarse píldoras de melatonina para aliviar el *síndrome de los husos horarios* (el *jet lag*), un trastorno del sueño producido por cruzar husos horarios con demasiada rapidez como para que el reloj circadiano en el SCN se ajuste. La secreción endógena de melatonina por la noche señala oscuridad y, así, una píldora de melatonina tomada por la noche antes de que empiece la secreción endógena reajusta el reloj a una ahora más temprana. Por ende, tomar una píldora de melatonina al acostarse puede ser útil después de un vuelo hacia el este. Después de un vuelo hacia el oeste, puede ser más eficaz tomar una dosis más baja de melatonina a una hora más avanzada de la noche.

Tracto gastrointestinal

El estómago y el intestino delgado secretan diversas hormonas que actúan sobre el tracto gastrointestinal mismo, y sobre el páncreas y la vesícula biliar (capítulo 18; las acciones de las hormonas se resumen en el cuadro 18-5). Estas hormonas, al actuar conjuntamente con la regulación por el sistema nervioso autónomo, coordinan las actividades de diferentes regiones del tracto digestivo, y las secreciones del jugo pancreático y la bilis. También se sabe que varias hormonas secretadas por el estómago y el intestino delgado estimulan la secreción de insulina a partir de los islotes pancreáticos en anticipación de un aumento de la glucosa en sangre después de una comida.

Gónadas y placenta

Las gónadas (**testículos** y **ovarios**) secretan esteroides sexuales, entre los que se incluyen hormonas sexuales masculinas, o *andrógenos*, y hormonas sexuales femeninas —*estrógenos* y *progesterona*—. (La progesterona es producida por varias glándulas endocrinas como un precursor de sus hormonas [figura 11-2], pero es secretada hacia la sangre como una hormona importante sólo por los ovarios y la placenta.) Los andrógenos y los estrógenos son familias de hormonas. El principal andrógeno secretado por los testículos es la *testosterona* y el principal estrógeno secretado por los ovarios es el 17β-*estradiol*. Con todo, el principal estrógeno durante la gestación es un estrógeno más débil llamado *estriol*, secretado por la placenta. Luego de la menopausia, el principal estrógeno es la *estrona*, producida principalmente por células adiposas.

Los testículos consisten en dos compartimientos —*túbulos seminíferos*, que producen espermatozoides, y *tejido intersticial* entre las circunvoluciones de los túbulos—. Dentro del tejido intersticial están las *células de Leydig*, que secretan testosterona (figura 20-11). La testosterona se necesita para el desarrollo y el mantenimiento de los genitales masculinos (pene y escroto) y los órganos sexuales accesorios masculinos (próstata, vesículas seminales, epidídimo y conducto deferente), así como para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos.

Durante la primera mitad del ciclo menstrual, pequeñas estructuras dentro de los ovarios llamadas *folículos ováricos* secretan 17β-estradiol. Estos folículos contienen el huevo, u *óvulo*, y *células de la granulosa* que secretan estrógeno (figura 20-26). Aproximadamente a la mitad del ciclo, uno de estos folículos crece hasta hacerse muy grande y, en el proceso de ovulación, produce extrusión de su óvulo desde el ovario. A continuación, el folículo vacío, bajo la influencia de la hormona luteinizante (LH) de la parte anterior de la hipófisis, se convierte en una nueva estructura endocrina llamada *cuerpo amarillo* (figura 20-34). El cuerpo amarillo secreta progesterona, así como 17β-estradiol.

La **placenta** —el órgano que se encarga del intercambio de nutrientes y desechos entre el feto y la madre— también es una glándula endocrina que secreta grandes cantidades de estrógenos y progesterona. Además, secreta diversas hormonas polipeptídicas y proteínicas similares a algunas hormonas secretadas por la parte anterior de la hipófisis. Estas hormonas comprenden la *gonadotropina coriónica humana* (hCG, del inglés *human chorionic gonadotropin*), que es similar a la LH, y *somatomamotropina*, cuya acción es similar tanto a la de la hormona de crecimiento como a la de la prolactina. Las propiedades fisiológicas de la placenta y otros aspectos de la endocrinología de la reproducción se consideran en el capítulo 20.

PUNTOS DE CONTROL

12a. Describa la estructura del páncreas endocrino. ¿Cuáles células secretan insulina, y cuáles secretan glucagon?

12b. Describa cómo la secreción de insulina y glucagon es afectada por el consumo de alimentos y por el ayuno, y explique las acciones de estas dos hormonas.

13. Describa la ubicación de la glándula pineal, y comente las posibles funciones de la melatonina.

14. Explique cómo se clasifican las hormonas gonadales y placentarias, y liste las hormonas secretadas por cada glándula.

11.7 REGULACIÓN PARACRINA Y AUTOCRINA

Muchas hormonas reguladoras producidas en todo el cuerpo actúan dentro de los órganos que las producen. Estas moléculas pueden regular diferentes células dentro de un tejido, o producirse dentro de un tejido y regular un tejido diferente dentro del mismo órgano.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

15. Distinguir entre regulación autocrina, paracrina y endocrina, y dar ejemplos de la regulación paracrina de vasos sanguíneos.

16. Describir la producción y la importancia de las prostaglandinas.

Hasta ahora en este texto se han considerado dos tipos de moléculas reguladoras —los neurotransmisores en el capítulo 7 y las hormonas en el presente capítulo—. Estas dos clases de moléculas reguladoras no pueden definirse simplemente por diferencias de la estructura química, porque la misma molécula (como la noradrenalina) podría incluirse en ambas categorías; más bien, deben definirse con base en su función. Los neurotransmisores son liberados por axones, viajan a través de una hendidura sináptica estrecha, y afectan una célula postsináptica. Las hormonas son secretadas hacia la sangre por una glándula endocrina y, mediante transporte en la sangre, influyen sobre las actividades de uno o más órganos blanco.

Hay aun otras clases de moléculas reguladoras. Estas moléculas se producen en muchos órganos diferentes, y se activan dentro del órgano en el cual se producen. Estas sustancias químicas que actúan localmente y que regulan células vecinas

Cuadro 11-9 | Ejemplos de reguladores paracrinos y autocrinos

Regulador paracrino o autocrino	Principales sitios de producción	Principales acciones
Factores de crecimiento tipo insulina (somatomedinas)	Muchos órganos, en particular el hígado y los cartílagos	Crecimiento y división celular
Óxido nítrico	Endotelio de vasos sanguíneos; neuronas; macrófagos	Dilatación de vasos sanguíneos; mensajero neural; agente antibacteriano
Endotelinas	Endotelio de vasos sanguíneos; otros órganos	Constricción de vasos sanguíneos; otros efectos
Factor de crecimiento derivado de plaquetas	Plaquetas; macrófagos; células de músculo liso vascular	División celular dentro de vasos sanguíneos
Factores de crecimiento epidérmico	Tejidos epidérmicos	División celular en la cicatrización de heridas
Neurotrofinas	Células de Schwann; neuronas	Regeneración de nervios periféricos
Bradicinina	Endotelio de vasos sanguíneos	Dilatación de vasos sanguíneos
Interleucinas (citocinas)	Macrófagos; linfocitos	Regulación del sistema inmunitario
Prostaglandinas	Muchos tejidos	Amplia variedad (véase el texto)
TNFα (factor de necrosis tumoral α)	Macrófagos; adipocitos	Amplia variedad

dentro de un órgano se conocen en general como **reguladores paracrinos**, en particular si son producidas por un tipo de célula y regulan células vecinas de un tipo diferente. Los reguladores que actúan sobre las mismas células y tipo de célula que los producen pueden llamarse **reguladores autocrinos**. En el cuadro 11-9 se presentan algunos ejemplos de estos reguladores.

Ejemplos de regulación paracrina y autocrina

Muchas moléculas reguladoras paracrinas también se conocen como **citocinas**, en particular si regulan diferentes células del sistema inmunitario, y como **factores de crecimiento** si promueven el crecimiento y la división celulares en cualquier órgano. Aun así, esta distinción es un poco vaga, porque algunas citocinas también pueden funcionar como factores de crecimiento. Las citocinas producidas por linfocitos (el tipo de leucocito involucrado en inmunidad específica, capítulo 15) también se conocen como *linfocinas* y las moléculas específicas involucradas se llaman *interleucinas*. La terminología puede ser desorientadora porque nuevas moléculas reguladoras, y nuevas funciones para moléculas reguladoras previamente nombradas, se están descubriendo a un ritmo rápido. Las citocinas secretadas por macrófagos (células fagocíticas que se encuentran en tejidos conjuntivos) y linfocitos estimulan la proliferación de células específicas involucradas en la respuesta inmunitaria (capítulo 15). Las neuronas y la neuroglia liberan **neurotrofinas**, como el *factor de crecimiento nervioso* y otras (sección 7.1), que funcionan como reguladores autocrinos en el sistema nervioso.

Las paredes de los vasos sanguíneos tienen diferentes capas de tejido (sección 13.6), y la capa endotelial produce varios reguladores paracrinos de la capa de músculo liso. Por ejemplo, el *óxido nítrico* —que funciona como un neurotransmisor cuando es liberado por terminales de axón (capítulos 7 y 8)— también se produce en el endotelio de los vasos sanguíneos. En este contexto funciona como un regulador paracrino cuando se difunde hacia la capa de músculo liso de los vasos y promueve la relajación, por lo que dilata los vasos. En esta acción, el óxido nítrico funciona como el regulador paracrino previamente conocido como *factor relajante derivado del endotelio*. Las regulaciones neural y paracrina interactúan en este caso, porque los axones del sistema nervioso autónomo que liberan acetilcolina en vasos sanguíneos causan dilatación al estimular la síntesis de óxido nítrico en esos vasos (figura 20-21).

El endotelio de los vasos sanguíneos también produce otros reguladores paracrinos; éstos incluyen las *endotelinas* (de manera específica la *endotelina-1* en humanos), que promueven de modo directo la vasoconstricción, y *bradicinina*, que promueve la vasodilatación. Estas moléculas reguladoras son muy importantes en el control del flujo sanguíneo y la presión arterial. También participan en la aparición de aterosclerosis, la principal causa de enfermedad cardiaca y apoplejía (sección 13.7). Además, la endotelina-1 es producida por el epitelio de las vías respiratorias, y puede ser importante en el desarrollo embrionario y la función del sistema respiratorio.

Todos los reguladores paracrinos/autocrinos controlan hasta cierto grado la expresión de gen en sus células blanco; tal es muy claramente el caso con los diversos factores de crecimiento, los cuales incluyen el *factor de crecimiento derivado de plaquetas,* el *factor de crecimiento epidérmico*, y los *factores de crecimiento tipo insulina* que estimulan la división y proliferación de sus células blanco. Los reguladores en este último grupo interactúan de diversas maneras con el sistema endocrino (capítulo 19).

Prostaglandinas

El grupo más diverso de reguladores paracrinos/autocrinos son las **prostaglandinas**. Estos ácidos grasos de 20 carbonos de largo contienen un anillo de carbono con cinco miembros. Las prostaglandinas son miembros de una familia llamada **eicosanoides** (del griego *eicosa*, "20"), que son moléculas derivadas del precursor *ácido araquidónico*. En el momento de estimulación por hormonas u otros agentes, el ácido araquidónico se libera a partir de fosfolípidos en la membrana plasmática, y después puede entrar a una de dos posibles vías metabólicas. En un caso, la enzima *ciclooxigenasa* convierte el ácido araquidónico en una prostaglandina, que después puede ser cambiada por otras enzimas hacia otras prostaglandinas. En el otro caso, la enzima *lipooxigenasa* convierte el ácido araquidónico en **leucotrienos**, que son eicosanoides estrechamente relacionados con las prostaglandinas (figura 11-34). Los leucotrienos son en gran parte el origen de los síntomas del asma.

Las prostaglandinas se producen en casi todos los órganos y han quedado implicadas en una amplia variedad de funciones reguladoras. El estudio de las prostaglandinas puede ser desorientador debido a la diversidad de sus acciones, y porque diferentes prostaglandinas pueden ejercer efectos antagónicos en algunos tejidos. Por ejemplo, el músculo liso de los vasos sanguíneos se relaja (lo que produce vasodilatación) en respuesta a la prostaglandina E_2 (que se abrevia PGE_2); estos efectos promueven el enrojecimiento y el incremento de la temperatura durante una reacción inflamatoria. Sin embargo, en los músculos lisos de los bronquíolos (vías respiratorias de los pulmones), la $PGF_{2\alpha}$ estimula la contracción, lo que contribuye a los síntomas de asma.

Los efectos antagónicos de las prostaglandinas sobre la coagulación de la sangre tienen buen sentido fisiológico. Las plaquetas sanguíneas, que se requieren para la coagulación de la sangre, producen *tromboxano* A_2. Esta prostaglandina promueve la coagulación al estimular la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. En contraste, las células endoteliales de los vasos sanguíneos producen una prostaglandina diferente, conocida como PGI_2, o *prostaciclina*, cuyos efectos son opuestos: inhibe la agregación plaquetaria y causa vasodilatación. Estos efectos antagónicos aseguran que, mientras se promueve la coagulación, normalmente no se formarán coágulos sobre las paredes de vasos sanguíneos intactos (figura 13-7).

Ejemplos de acciones de prostaglandina

Algunas de las funciones reguladoras propuestas para las prostaglandinas en diferentes sistemas del cuerpo son:

1. **Sistema inmunitario.** Las prostaglandinas promueven muchos aspectos del proceso inflamatorio, incluso la aparición de dolor y fiebre. Los medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandina ayudan a aliviar estos síntomas.
2. **Sistema reproductor.** Las prostaglandinas pueden participar en la ovulación y la función del cuerpo amarillo en los ovarios, y en la contracción del útero. La producción excesiva de PGE_2 y PGI_2 puede estar involucrada en el trabajo de parto prematuro, la endometriosis, la dismenorrea (cólicos menstruales dolorosos) y otros trastornos ginecológicos.
3. **Sistema digestivo.** El estómago y los intestinos producen prostaglandinas, que se cree que inhiben las secreciones gástricas e influyen sobre la motilidad y la absorción de líquidos intestinales. Puesto que las prostaglandinas

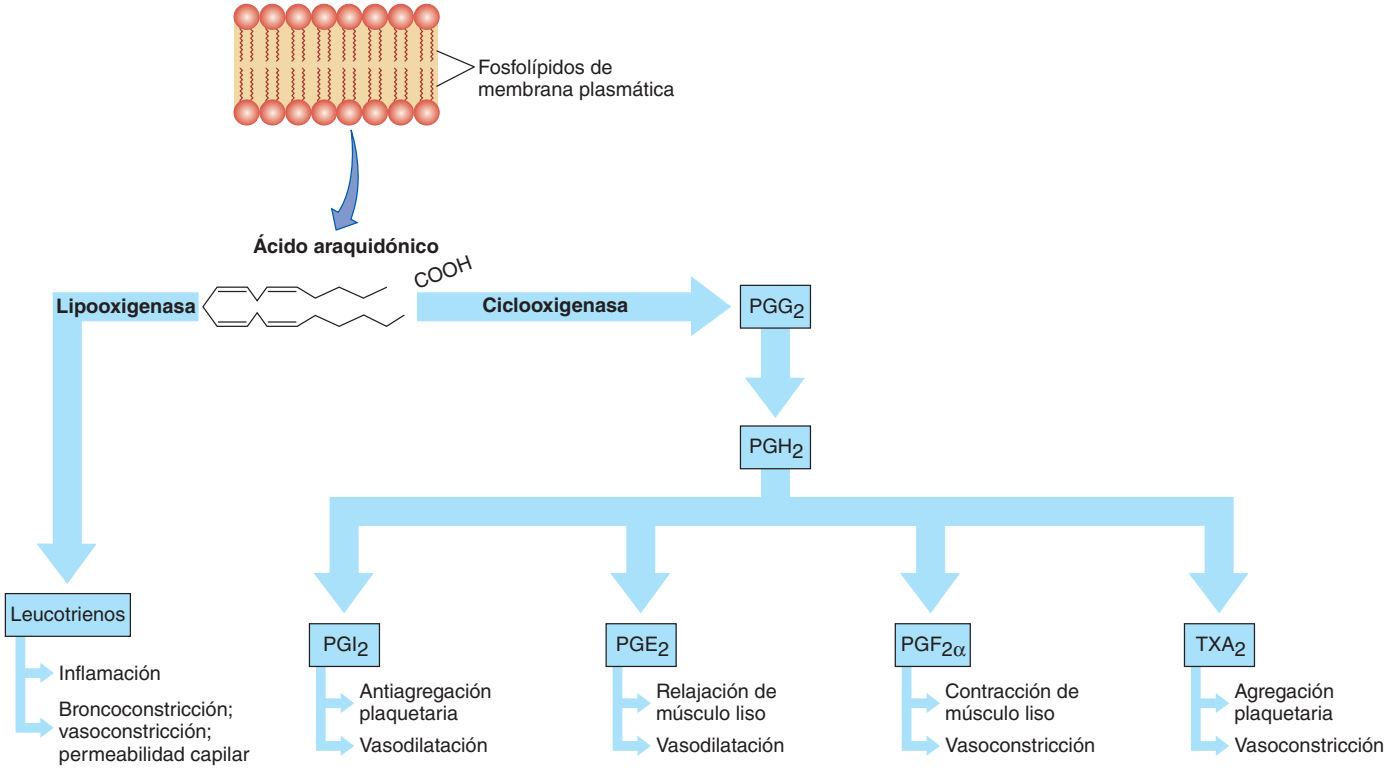


Figura 11-34 **Formación de leucotrienos y prostaglandinas.** Resumen de las acciones de estos reguladores autocrinos (PG, prostaglandina; TX, tromboxano).

inhiben la secreción gástrica, los fármacos que suprimen la producción de prostaglandina pueden hacer a una persona más susceptible a úlceras pépticas.

4. **Sistema respiratorio.** Algunas prostaglandinas causan constricción, mientras que otras causan dilatación de vasos sanguíneos en los pulmones y de músculo liso bronquiolar. Los leucotrienos son potentes broncoconstrictores, y estos compuestos, junto con la $PGF_{2\alpha}$, pueden causar dificultad respiratoria y contribuir a broncoconstricción en el asma.
5. **Sistema circulatorio.** Algunas prostaglandinas son vasoconstrictoras, y otras son vasodilatadoras. El tromboxano A_2, un vasoconstrictor, y la prostaciclina, un vasodilatador, participan en la coagulación de la sangre, como se describió. Se cree que en el feto la PGE_2 promueve la dilatación del *conducto arterioso*, un vaso corto que conecta la arteria pulmonar con la aorta. Luego del nacimiento, el conducto arterioso normalmente se cierra como resultado de un aumento del oxígeno sanguíneo cuando el lactante respira. De cualquier modo, si el conducto permanece permeable (abierto), puede cerrarse por medio de la administración de los medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandina.
6. **Sistema urinario.** Las prostaglandinas se producen en la médula suprarrenal y causan vasodilatación, lo que da por resultado incremento del flujo sanguíneo renal y aumento de la excreción de agua y electrólitos en la orina.

Inhibidores de la síntesis de prostaglandina

La *aspirina* es el miembro más ampliamente empleado de una clase de fármacos que se conoce como **antiinflamatorios no esteroideos** (**NSAID**, del inglés *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*). Otros miembros de esta clase son la *indometacina* y el *ibuprofeno.* Estos medicamentos producen sus efectos porque inhiben de manera específica la enzima ciclooxigenasa necesaria para la síntesis de prostaglandina. Mediante esta acción, los fármacos inhiben la inflamación pero producen algunos efectos secundarios no deseados, entre ellos sangrado gástrico, posibles problemas renales, y tiempo de coagulación prolongado.

Ahora se sabe que hay dos formas de isoenzima principales de la ciclooxigenasa. La isoforma tipo I *(COX-1)* se produce de modo constitutivo (o sea, de una manera constante) por células del estómago y los riñones, y por plaquetas sanguíneas, que son fragmentos de célula involucrados en la coagulación de la sangre (sección 13.2). La isoforma tipo II de la enzima *(COX-2)* se induce en diversas células en respuesta a citocinas involucradas en la inflamación, y las prostaglandinas producidas por esta isoenzima promueven el estado inflamatorio.

Cuando la aspirina y la indometacina inhiben la isoenzima COX-1, reducen la síntesis de prostaciclina (PGI_2) y PGE_2 en la mucosa gástrica. Se cree que esto origina la irritación del estómago causada por estos NSAID. En realidad, la inhibición de la isoenzima COX-1 puede causar serias toxicidades gastrointestinal y renal con el uso a largo plazo. Esto ha estimulado la investigación sobre la creación de NSAID de siguiente generación que inhiben de modo más selectivo la isoenzima COX-2. De esta manera, estos medicamentos selectivos para la COX-2 más nuevos, entre ellos el *celecoxib* y el *rofecoxib*, inhiben la inflamación mientras que producen menos efectos secundarios negativos en la mucosa gástrica.

No obstante, diversos estudios indicaron que los inhibidores selectivos de la COX-2 produjeron un incremento significativo del riesgo de infarto de miocardio (ataque cardiaco) y apoplejía trombótica después de un año o más de tratamiento. Esto se ha explicado por la observación de que los inhibidores selectivos de la COX-2 disminuyen la capacidad del endotelio vascular para producir prostaglandina I_2 (que inhibe la coagulación y promueve la vasodilatación) mientras que no inhibe la capacidad de las plaquetas sanguíneas para producir tromboxano A_2 (que promueve la coagulación y la vasoconstricción). En el momento en que se escribió este texto, se habían retirado del mercado casi todos los inhibidores selectivos de la COX-2. Los beneficios de estos últimos fármacos para la protección gastrointestinal quizá superen el riesgo aumentado de la enfermedad cardiovascular en algunos pacientes, de modo que este es un tema complejo que los médicos y los pacientes pueden sopesar mejor de manera individual.

Asimismo, la inhibición de la isoenzima COX-1 específica por la aspirina puede proporcionar un importante beneficio. Ésta es la isoenzima presente en las plaquetas sanguíneas que cataliza la producción de tromboxano A_2. Como se mencionó, el tromboxano A_2 es la prostaglandina producida por las plaquetas sanguíneas que promueve la agregación plaquetaria en el proceso de la coagulación de la sangre (figura 13-7). Si bien la inhibición de la agregación plaquetaria puede ser perjudicial en ciertas situaciones, se ha mostrado que esa inhibición inducida por aspirina disminuye el riesgo de infartos de miocardio y apoplejías. Cabe hacer notar que este efecto protector se produce mediante dosis diarias de "aspirina para bebé" (81 mg), que son significativamente más bajas que las dosis usadas para reducir la inflamación.

El *acetaminofeno* no inhibe mucho la COX-1 o la COX-2, y no es un antiinflamatorio tan eficaz. Sin embargo, reduce la fiebre y alivia el dolor. A últimas fechas se ha mostrado que funciona al inhibir una forma isoenzimática recién descubierta, designada *COX-3*, que se encuentra en grandes cantidades en el encéfalo.

Recientemente han quedado disponibles medicamentos que son antileucotrienos. Algunos (como el zileuton) funcionan al inhibir la enzima 5-lipooxigenasa que forma los leucotrienos; otros (como el montelukast) bloquean los receptores de leucotrieno. Estos fármacos se usan para el tratamiento del asma.

PUNTOS DE CONTROL

15a. Explique la naturaleza de la regulación autocrina. ¿En qué difiere de la regulación por hormonas y neurotransmisores?

15b. Liste algunos de los reguladores paracrinos producidos por los vasos sanguíneos, y describa sus acciones. Asimismo, identifique factores de crecimiento específicos y describa sus acciones.

16a. Describa la naturaleza química de las prostaglandinas. Liste algunas de las diferentes formas de prostaglandinas, y describa sus acciones.

16b. Explique la importancia de las formas isoenzimáticas de la ciclooxigenasa en la acción de antiinflamatorios no esteroideos.

Interacciones



HPer Links (hiperlink de HP [*Human Physiology*]) de conceptos del sistema endocrino con los sistemas corporales

Sistema tegumentario

- La piel ayuda a proteger al organismo contra agentes patógenos (p. 494)
- La piel produce vitamina D_3, que actúa como una prehormona (p. 693)

Sistema esquelético

- Los huesos apoyan y protegen la glándula hipófisis (p. 331)
- Los huesos almacenan calcio, que se necesita para la acción de muchas hormonas (p. 690)
- Las hormonas anabólicas, entre ellas la hormona de crecimiento, estimulan el desarrollo óseo (p. 689)
- La hormona paratiroidea y la calcitonina regulan el depósito y la resorción de calcio en los huesos (p. 691)
- Las hormonas sexuales ayudan a mantener la masa ósea en adultos (p. 692)

Sistema muscular

- Las hormonas anabólicas promueven el crecimiento de músculos (p. 322)
- La insulina estimula la captación de glucosa sanguínea hacia músculos (p. 347)
- Varias hormonas promueven el catabolismo de glucógeno y proteínas musculares (p. 675)

Sistema nervioso

- El hipotálamo secreta hormonas que controlan la parte anterior de la hipófisis (p. 334)
- El hipotálamo produce las hormonas liberadas por la parte posterior de la hipófisis (p. 333)
- Los nervios simpáticos estimulan las secreciones de la médula suprarrenal (p. 247)
- Los nervios parasimpáticos estimulan las secreciones de los islotes pancreáticos (p. 678)
- Las neuronas estimulan la secreción de melatonina a partir de la glándula pineal, que a su vez regula partes del encéfalo (p. 348)
- Las hormonas sexuales provenientes de las gónadas regulan el hipotálamo (p. 708)

Sistema circulatorio

- La sangre transporta oxígeno, nutrientes y moléculas reguladoras hacia glándulas endocrinas, y elimina desechos (p. 405)
- La sangre transporta hormonas desde las glándulas endocrinas hacia células blanco (p. 405)
- La adrenalina y la noradrenalina provenientes de la médula suprarrenal estimulan el corazón (p. 451)

Sistema inmunitario

- El sistema inmunitario protege contra infecciones que podrían dañar glándulas endocrinas (p. 494)
- La destrucción autoinmunitaria de los islotes pancreáticos causa diabetes mellitus tipo 1 (p. 522)
- Los corticoides suprarrenales tienen un efecto supresor sobre el sistema inmunitario (p. 514)

Sistema respiratorio

- Los pulmones proporcionan oxígeno para transporte por la sangre, y eliminan dióxido de carbono (p. 533)
- La tiroxina y la adrenalina estimulan el índice de respiración celular en el cuerpo (p. 675)
- La adrenalina promueve la broncodilatación, lo que disminuye la resistencia de las vías respiratorias (p. 545)

Sistema urinario

- Los riñones eliminan desechos metabólicos producidos por los órganos del cuerpo, incluso las glándulas endocrinas (p. 582)
- Los riñones liberan renina, que participa en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona (p. 606)
- Los riñones secretan eritropoyetina, que sirve como una hormona que regula la producción de eritrocitos (p. 560)
- La hormona antidiurética, la aldosterona y la hormona natriurética auricular regulan las funciones de los riñones (p. 595)

Sistema digestivo

- El tracto gastrointestinal proporciona nutrientes a los órganos del cuerpo, incluidos los del sistema endocrino (p. 621)
- Las hormonas del estómago y del intestino delgado ayudan a coordinar las actividades de diferentes regiones del tracto gastrointestinal (p. 644)
- Las hormonas provenientes del tejido adiposo contribuyen a la sensación de hambre (p. 673)

Sistema reproductor

- Las hormonas gonadales ayudan a regular las secreciones de la parte anterior de la hipófisis (p. 708)
- Las hormonas hipofisarias regulan el ciclo ovárico (p. 724)
- Los andrógenos testiculares regulan los órganos sexuales accesorios masculinos (p. 717)
- Las hormonas ováricas regulan el útero durante el ciclo menstrual (p. 730)
- La oxitocina desempeña un papel esencial en el trabajo de parto y el parto (p. 743)
- La placenta secreta varias hormonas que influyen sobre la evolución del embarazo (p. 742)
- Se necesitan varias hormonas para la lactación en una madre que amamanta (p. 746)



RESUMEN de investigación clínica

La hiperglucemia de Rosemary no puede atribuirse a diabetes mellitus porque su actividad de insulina es normal, como lo indicó la prueba de tolerancia a la glucosa. Los síntomas podrían deberse a hipertiroidismo, pero los análisis de sangre excluyeron esta posibilidad. Las concentraciones sanguíneas altas de corticosteroides no son el resultado de ingestión de estos compuestos como medicamentos. Empero, la paciente podría tener síndrome de Cushing, en cuyo caso un tumor suprarrenal podría ser la causa de la hipersecreción de corticosteroides y, como resultado de la inhibición por retroalimentación negativa, de un decremento de las concentraciones de ACTH en sangre. Las concentraciones bajas de ACTH de Rosemary apoyan esta posibilidad. Las cifras excesivas de corticosteroides causan la movilización de glucosa desde el hígado, lo que incrementa la glucosa en sangre hasta cifras hiperglucémicas.

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 11 sobre *Enfermedad de Addison* e *Hipotiroidismo* en el sitio de Connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.

connect
ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0 —simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN

11.1 Glándulas endocrinas y hormonas 317

A. Las hormonas son sustancias químicas secretadas hacia la sangre por las glándulas endocrinas.
1. Las clases químicas de hormonas comprenden aminas, polipéptidos, glucoproteínas y esteroides.
2. Las hormonas no polares, que pueden pasar a través de la membrana plasmática de sus células blanco, se llaman hormonas lipofílicas.

B. Los precursores de hormonas activas pueden clasificarse como prohormonas o prehormonas.
1. Las prohormonas son moléculas precursoras relativamente inactivas sintetizadas en las células endocrinas.
2. Las prehormonas son las secreciones normales de una glándula endocrina que para que sean activas deben ser convertidas en otros derivados por las células blanco.

C. Las hormonas pueden interactuar de modos permisivo, sinérgico o antagonista.

D. Los efectos de una hormona en el cuerpo dependen de su concentración.
1. Las cantidades anormalmente altas de una hormona pueden dar por resultado efectos atípicos.
2. Los tejidos blanco pueden quedar desensibilizados por concentraciones altas de hormona.

11.2 Mecanismos de acción hormonal 323

A. Las hormonas lipofílicas (esteroides y hormonas tiroideas) se unen a proteínas receptoras nucleares, que funcionan como factores de transcripción dependientes de ligando.
1. Algunas hormonas esteroides se unen a receptores citoplasmáticos, que luego se mueven hacia el núcleo. Otros esteroides y la tiroxina se unen a receptores que ya están en el núcleo.
2. Cada receptor se une tanto a la hormona como a una región del DNA llamada elemento de respuesta a hormona.
3. Se necesitan dos unidades de receptor nuclear para unirse al elemento de respuesta a hormona para activar un gen; como resultado, el gen se transcribe (sintetiza mRNA).

B. Las hormonas polares se unen a receptores ubicados en la superficie externa de la membrana plasmática. Esto activa enzimas que reclutan moléculas de segundo mensajero.
1. Muchas hormonas activan la adenilato ciclasa cuando se unen a sus receptores. Esta enzima produce cAMP, que activa enzimas proteína cinasa dentro del citoplasma celular.
2. Otras hormonas pueden activar la fosfolipasa C cuando se unen a sus receptores. Esto lleva a la liberación de inositol trifosfato (IP_3), que estimula al retículo endoplasmático para que libere Ca^{2+} hacia el citoplasma, lo que activa la calmodulina.
3. Los receptores de membrana para insulina y diversos factores de crecimiento son enzimas tirosina cinasa que son activadas por unión a la hormona. Una vez activada, la cinasa receptor fosforila moléculas emisoras de señales en el citoplasma que pueden tener muchos efectos.

11.3 Glándula hipófisis 331

A. La hipófisis secreta ocho hormonas.
1. La parte anterior de la hipófisis secreta hormona de crecimiento, hormona estimulante de la tiroides, hormona adrenocorticotrópica, hormona estimulante del folículo, hormona luteinizante y prolactina.
2. La parte posterior de la hipófisis libera hormona antidiurética (también llamada vasopresina) y oxitocina, que se producen en el hipotálamo y se transportan hacia la parte posterior de la hipófisis por medio del tracto hipotálamo-hipofisario.

B. La liberación de hormonas de la parte posterior de la hipófisis está controlada por reflejos neuroendocrinos.

C. Las secreciones de la parte anterior de la hipófisis están controladas por hormonas hipotalámicas que estimulan estas secreciones o las inhiben.
  1. Las hormonas hipotalámicas comprenden TSH, CRH, GnRH, PIH, somatostatina, y una hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH).
  2. Estas hormonas son transportadas hacia la parte anterior de la hipófisis mediante el sistema porta hipotálamo-hipofisario.

D. Las secreciones de la parte anterior de la hipófisis también están reguladas por la retroalimentación (generalmente retroalimentación negativa) ejercida por hormonas de la glándula blanco.

E. Los centros encefálicos superiores, al actuar por medio del hipotálamo, pueden influir sobre la secreción de la hipófisis.

11.4 Glándulas suprarrenales 338

A. La corteza suprarrenal secreta mineralocorticoides (principalmente aldosterona), glucocorticoides (principalmente cortisol), y esteroides sexuales (principalmente andrógenos débiles).
  1. Los glucocorticoides ayudan a regular el balance de energía. También pueden inhibir la inflamación y suprimir la función inmunitaria.
  2. El eje hipófisis-suprarrenal es estimulado por el estrés como parte del síndrome de adaptación general.

B. La médula suprarrenal secreta adrenalina y cantidades menores de noradrenalina. Estas hormonas complementan la acción del sistema nervioso simpático.

11.5 Glándulas tiroides y paratiroides 342

A. Los folículos tiroideos secretan tetrayodotironina (T_4, o tiroxina) y cantidades menores de triyodotironina (T_3).
  1. Estas hormonas se forman dentro del coloide de los folículos tiroideos.
  2. Las células parafoliculares de la tiroides secretan la hormona calcitonina, que tal vez actúe para disminuir la concentración sanguínea de calcio.

B. Las paratiroides son estructuras pequeñas embebidas en la glándula tiroides. Secretan hormona paratiroidea (PTH), que promueve un aumento de la concentración de calcio en sangre.

11.6 Páncreas y otras glándulas endocrinas 346

A. Las células β en los islotes secretan insulina, y las células α, glucagon.
  1. La insulina disminuye la glucosa en sangre, y estimula la producción de glucógeno, grasa y proteína.
  2. El glucagon incrementa la glucosa en sangre al estimular la desintegración de glucógeno hepático. También promueve la lipólisis y la formación de cuerpos cetónicos.
  3. La secreción de insulina es estimulada por un aumento de la glucosa en sangre después de las comidas, y la de glucagon, por una disminución de la glucosa en sangre durante periodos de ayuno.

B. La glándula pineal, ubicada en el techo del tercer ventrículo del encéfalo, secreta melatonina.
  1. La secreción de melatonina está regulada por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, que es el principal centro para el control de los ritmos circadianos.
  2. La secreción de melatonina es más alta por la noche, y esta hormona tiene un efecto promotor del sueño. En muchas especies, también tiene un efecto antigonadotrópico, y quizá participe en la determinación del momento del inicio de la pubertad en seres humanos, aunque hasta ahora no se ha probado esto.

C. El tracto gastrointestinal secreta varias hormonas que ayudan a regular las funciones digestivas.

D. Las gónadas secretan hormonas esteroides sexuales.
  1. Las células de Leydig en el tejido intersticial de los testículos secretan testosterona y otros andrógenos.
  2. Las células de la granulosa de los folículos ováricos secretan estrógeno.
  3. El cuerpo amarillo de los ovarios secreta progesterona, así como estrógeno.

E. La placenta secreta estrógeno, progesterona y diversas hormonas polipeptídicas y proteínicas que tienen acciones similares a las de algunas hormonas de la parte anterior de la hipófisis.

11.7 Regulación paracrina y autocrina 350

A. Los reguladores autocrinos se producen y actúan dentro del mismo tejido de un órgano, mientras que los reguladores paracrinos se producen dentro de un tejido y regulan un tejido diferente del mismo órgano. Ambos tipos son reguladores locales —no viajan en la sangre.

B. Las prostaglandinas son ácidos grasos de 20 carbonos de largo, especiales, producidos por muchos órganos. Por lo general tienen funciones reguladoras dentro del órgano en el cual se producen.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de las hormonas liberadoras hipotalámicas es *verdadera*?
   a. Se secretan hacia capilares en la eminencia media.
   b. Se transportan mediante venas porta hacia la parte anterior de la hipófisis.
   c. Estimulan la secreción de hormonas específicas desde la parte anterior de la hipófisis.
   d. Todas las anteriores son verdaderas.
2. La hormona que se encarga principalmente de ajustar el índice metabólico basal y de promover la maduración del encéfalo es
   a. cortisol.
   b. ACTH.
   c. TSH.
   d. tiroxina.
3. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de la corteza suprarrenal es *verdadera*?
   a. No está inervada por fibras nerviosas.
   b. Secreta algunos andrógenos.
   c. La zona glomerulosa secreta aldosterona.
   d. La zona fasciculada es estimulada por ACTH.
   e. Todas las anteriores son verdaderas.
4. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de la hormona insulina es *verdadera*?
   a. Es secretada por las células α en los islotes de Langerhans.
   b. Se secreta en respuesta a un incremento de la glucosa en sangre.

c. Estimula la producción de glucógeno y grasa.
d. Tanto *a* como *b* son verdaderas.
e. Tanto *b* como *c* son verdaderas.

Haga coincidir la hormona con el agente primario que estimula su secreción.

5. Adrenalina
6. Tiroxina
7. Corticosteroides
8. ACTH

a. TSH
b. ACTH
c. Hormona de crecimiento
d. Nervios simpáticos
e. CRH

9. Las hormonas esteroides son secretadas por
   a. la corteza suprarrenal.
   b. las gónadas.
   c. la tiroides.
   d. tanto *a* como *b*.
   e. tanto *b* como *c*.
10. ¿La secreción de cuál de estas hormonas estaría *aumentada* en una persona con bocio endémico?
    a. TSH.
    b. Tiroxina.
    c. Triyodotironina.
    d. Todas las anteriores.
11. ¿Cuál de estas hormonas emplea cAMP como un segundo mensajero?
    a. Testosterona.
    b. Cortisol.
    c. Insulina.
    d. Adrenalina.
12. ¿Cuál de estos términos describe mejor las interacciones de la insulina y el glucagon?
    a. Sinérgicas.
    b. Permisivas.
    c. Antagónicas.
    d. Cooperativas.
13. ¿Cuál de estas afirmaciones describe de manera correcta el papel del inositol trifosfato en la acción de hormonas?
    a. Activa la adenilato ciclasa.
    b. Estimula la liberación de Ca^{2+} a partir del retículo endoplasmático.
    c. Activa la proteína cinasa.
    d. Todas las anteriores.
14. ¿Cuál de estas hormonas puede tener un papel primario en muchos ritmos circadianos?
    a. Estradiol.
    b. Insulina.
    c. Hormona adrenocorticotrópica.
    d. Melatonina.
15. La gonadotropina coriónica humana (hCG) es secretada por
    a. la parte anterior de la hipófisis.
    b. la parte posterior de la hipófisis.
    c. la placenta.
    d. el timo.
    e. la glándula pineal.
16. ¿Qué tienen en común los factores de crecimiento tipo insulina, las neurotrofinas, el óxido nítrico y las linfocinas?
    a. Son hormonas.
    b. Son reguladores autocrinos y paracrinos.
    c. Son neurotransmisores.
    d. Todos usan cAMP como un segundo mensajero.
    e. Todos emplean Ca^{2+} como un segundo mensajero.

Pruebe su entendimiento

17. Explique cómo la regulación de la neurohipófisis y de la médula suprarrenal muestran vínculo con los orígenes embrionarios de estos órganos.
18. Explique el mecanismo de acción de las hormonas esteroides y de la tiroxina.
19. Explique por qué las hormonas polares no pueden regular sus células blanco sin usar segundos mensajeros. Asimismo, explique paso por paso cómo el cAMP se emplea como un segundo mensajero en la acción de hormonas.
20. Describa la secuencia de eventos por medio de los cuales una hormona puede causar un incremento de la concentración de Ca^{2+} dentro de una célula blanco. ¿Cómo puede este Ca^{2+} aumentado afectar el metabolismo de dicha célula?
21. Explique la importancia del término *trófico* respecto a las acciones de las hormonas de la parte anterior de la hipófisis.
22. Suponga que un fármaco bloquea la conversión de T_4 en T_3. Explique qué efectos tendría este medicamento sobre a) la secreción de TSH, b) la secreción de tiroxina y c) el tamaño de la glándula tiroides.
23. Explique por qué la parte anterior de la hipófisis en ocasiones se denomina "glándula maestra", y proporcione dos razones por las cuales esta descripción es desorientadora.
24. Describa la función del eje hipófisis-suprarrenal en la respuesta al estrés. ¿Qué efectos sobre el organismo produce esto?
25. Describa cómo está regulada la secreción de la hormona tiroidea. Explique de qué modo este sistema queda afectado por a) la deficiencia de yodo y b) la ingestión de píldoras de hormona tiroidea.
26. Suponga que el sistema inmunitario de una persona sintetiza anticuerpos contra proteínas receptoras de insulina. ¿Qué efecto podría tener esta afección sobre el metabolismo de carbohidratos y grasas?
27. Explique cómo la luz afecta la función de la glándula pineal. ¿Cuál es la relación entre la función de la glándula pineal y los ritmos circadianos?
28. Distinga entre regulación endocrina y autocrina/paracrina. Liste algunos de estos reguladores autocrinos/paracrinos y describa sus funciones.

Pruebe su habilidad analítica

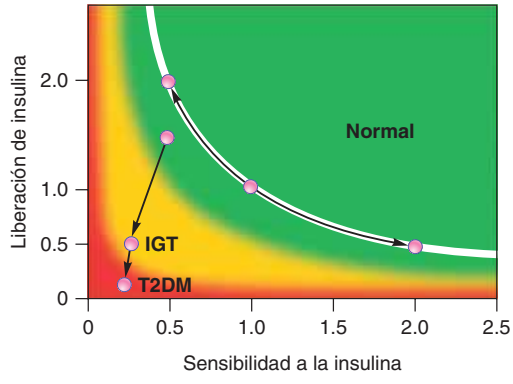
29. Brenda, su compañera de cuarto, se ha estado sintiendo muy mal a últimas fechas. No puede incluso reunir suficiente energía para salir a una cita con su pareja. Ha estado subiendo de peso, siempre está fría, y cada vez que pone el video de entrenamiento se queja de debilidad. Cuando finalmente acude con el médico, el clínico encuentra que ella tiene pulso lento y presión arterial baja. Los análisis de laboratorio revelan que su T_4 está baja y su TSH alta. ¿Qué sucede con Brenda? ¿Por qué sus síntomas son típicos de este trastorno y qué tipo de tratamiento más probablemente recetará el médico?
30. Su amigo Bud tiene todo el talento para llegar a ser una estrella de basquetbol; el único inconveniente es que mide sólo 1.72 m. Usted, bien intencionado pero ignorante, empieza a inyectarle hormona de crecimiento cada noche mientras él duerme pues cree que eso le ayudará, pero luego de un tiempo nota que no ha crecido ni una pulgada. En lugar de eso, su mandíbula y su frente parecen haberse hecho desproporcionadamente grandes, y sus manos y pies están hinchados. Explique por qué la hormona de crecimiento no produjo incremento de la estatura de Bud, y por qué tuvo el efecto que se observó. ¿Qué estado morboso imitan estos cambios?
31. Usted ve a su amigo Joe por vez primera en más de un año. Cuando lo vio por última vez, él estaba tratando de aumentar su musculatura al entrenar a diario en el gimnasio, pero se estaba desalentando porque su progreso parecía demasiado lento. Con todo, ahora está muy musculoso. En una conversación franca, admite que se está metiendo en problemas porque se ha hecho muy agresivo. También le dice en estricta

confianza, que sus testículos han disminuido de tamaño, y que ¡le están creciendo las mamas! ¿Qué podría haber estado haciendo Joe para causar estos cambios? Explique cómo se desencadenaron estos cambios.

32. Distinga entre el grupo de receptores nucleares de hormona, esteroides y no esteroides. Explique la función fundamental de la vitamina A en las acciones del grupo de receptores no esteroides.
33. Suponga que en un experimento incuba con hCG testículos de rata aislados. ¿Cuál sería el efecto, si hubiera alguno, de la hCG sobre los testículos? Explique su respuesta. Si hubo un efecto, comente su importancia potencial en situaciones de investigación y clínica.
34. Distinga entre acciones genómicas y no genómicas de las hormonas esteroides. ¿Qué mecanismo de acción quedaría inhibido por un fármaco que interfirió con la síntesis de proteínas? Explique.
35. Las personas que han sufrido estrés grave pueden tener dificultades para recordar el evento estresante. Partes del encéfalo, entre ellas el hipocampo, son ricas en proteínas receptoras de cortisol. Explique el vínculo entre estas observaciones.
36. Los diabéticos que requieren inyecciones de insulina pueden experimentar lo que se llama el "fenómeno del amanecer": cuando se despiertan por la mañana, pueden requerir dosis más altas de insulina para controlar su glucosa en sangre. Las personas regularmente se despiertan de manera natural desde sueño REM, que es una fase del sueño que es estresante. Explique los eventos endocrinos de los cuales depende el fenómeno del amanecer.

Pruebe su capacidad cuantitativa

En el gráfico que aparece a continuación, la sensibilidad a la insulina está graficada en el eje *x*, y la liberación de insulina en el eje *y*, usando unidades arbitrarias donde 1.0 representa valores normales promedio para cada medición. Los individuos con puntos en cualquier lugar en la línea curva del gráfico dentro del área verde se consideran normales. Alteración de la tolerancia a la glucosa, IGT (*impaired glucose tolerance*), indicada por el área amarilla del gráfico; T2DM, diabetes mellitus tipo 2, indicada por el área roja del gráfico.



37. Si una persona tiene reducción de 50% de la sensibilidad a la insulina, ¿qué ocurre con la liberación de insulina para que la persona permanezca dentro de la curva normal?
38. Si una persona tiene un incremento de 50% de la sensibilidad a la insulina, ¿qué sucede con la liberación de insulina para que la persona permanezca dentro de la curva normal?
39. Una persona tiene alteración de la tolerancia a la glucosa a pesar de tener una secreción de insulina 50% mayor que lo normal. ¿Qué rango de valores debe ser cierto de la sensibilidad de la persona a la insulina?
40. Una persona tiene alteración de la tolerancia a la glucosa pese a tener una sensibilidad a la insulina 50% mayor que el promedio. ¿Qué rango de valores debe ser cierto de la liberación de insulina de la persona?

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

12.1 Músculos esqueléticos 360
Estructura de los músculos esqueléticos 360
Unidades motoras 363

12.2 Mecanismos de contracción 364
Teoría del filamento deslizante de la contracción 367
Regulación de la contracción 370

12.3 Contracción de músculos esqueléticos 374
Contracción espasmódica, suma y tétanos 374
Tipos de contracciones musculares 376
Componente elástico-de serie 376
Relación entre longitud y tensión 377

12.4 Requerimientos de energía de los músculos esqueléticos 378
Metabolismo de músculos esqueléticos 379
Fibras de contracción lenta y rápida 380
Fatiga muscular 382
Adaptaciones de los músculos al entrenamiento con ejercicio 383
Daño y reparación musculares 384

12.5 Control neural de los músculos esqueléticos 385
Aparato del huso muscular 386
Motoneuronas alfa y gamma 387
Coactivación de motoneuronas alfa y gamma 387
Reflejos de músculos esqueléticos 387
Control de neurona motora superior de músculos esqueléticos 390

12.6 Músculos cardiaco y liso 391
Músculo cardiaco 392
Músculo liso 393

Interacciones 398

Resumen 399

Actividades de revisión 402

CAPÍTULO

12

Músculo

Mecanismos de contracción y control neural

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Citoplasma y orgánulos 57**
- **Glucólisis y la vía del ácido láctico 107**
- **Respiración aeróbica 111**
- **Actividad eléctrica en axones 172**
- **Acetilcolina como un neurotransmisor 185**



Investigación clínica

María, una mujer de 40 años de edad llena de energía, quien desde hace mucho tiempo ha hecho ejercicio con regularidad, se queja con un médico de que ha estado experimentando fatiga y dolor musculares poco comunes cuando efectúa extensiones de las piernas en un aparato en el gimnasio. Declara que está tomando medicamento para la presión arterial alta, y los análisis de laboratorio revelan que su concentración plasmática de Ca^{2+} está un poco por arriba del rango normal.

Algunos de los términos y conceptos nuevos que encontrará son:

- Captación máxima de oxígeno
- Bloqueador de los canales de Ca^{2+}
- Contracciones isotónicas, concéntricas y excéntricas
- Creatina fosfocinasa y creatina fosfato

12.1 MÚSCULOS ESQUELÉTICOS

Los músculos esqueléticos están compuestos de fibras musculares individuales que se contraen cuando son estimuladas por una neurona motora somática. Cada neurona motora se ramifica para inervar varias fibras musculares. La activación de números variables de neuronas motoras da por resultado gradaciones de la fuerza de la contracción de todo el músculo.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. **Describir los diferentes niveles de estructura muscular y las acciones de los músculos esqueléticos.**
2. **Describir las unidades motoras y explicar la importancia del reclutamiento de las mismas.**

Los músculos esqueléticos por lo general están fijos a hueso en cada extremo mediante tendones de tejido conjuntivo duros. Cuando un músculo se contrae, impone presión sobre sus tendones y huesos fijos. La tensión muscular causa movimiento de los huesos en una articulación, donde uno de los huesos fijos por lo general se mueve más que el otro. La fijación ósea más movible del músculo, conocida como *inserción*, es tirada hacia su fijación menos movible conocida como *origen*. Dependiendo del tipo de articulación comprendida, y de las fijaciones de los músculos, diversos movimientos esqueléticos son posibles (cuadro 12-1). Por ejemplo, cuando los *músculos flexores* se contraen, disminuyen el ángulo de una articulación. La contracción de los *músculos extensores* aumenta el ángulo de sus huesos fijos en la articulación. El principal movedor de cualquier movimiento esquelético se llama **músculo agonista**; por ejemplo, en la flexión, el flexor es el músculo agonista. Los flexores y extensores que actúan sobre la misma articulación para producir acciones opuestas son **músculos antagonistas**.

Cuadro 12-1 | Acciones del músculo esquelético

Categoría	Acción
Extensor	Aumenta el ángulo en una articulación
Flexor	Disminuye el ángulo en una articulación
Abductor	Aleja la extremidad de la línea media del cuerpo
Aductor	Mueve la extremidad hacia la línea media del cuerpo
Elevador	Mueve la inserción hacia arriba
Depresor	Mueve la inserción hacia abajo
Rotador	Rota un hueso a lo largo de su eje
Esfínter	Constriñe una abertura

Estructura de los músculos esqueléticos

Las proteínas del tejido conjuntivo fibroso dentro de los tendones se extienden alrededor del músculo en una disposición irregular, lo que forma una vaina conocida como *epimisio* (epi, "por arriba"; mi, "músculo"). El tejido conjuntivo de esta vaina externa se extiende hacia el cuerpo del músculo, y lo subdivide en columnas, o *fascículos* (éstas son las "cuerdas" en una carne

APLICACIÓN CLÍNICA

La **distrofia muscular de Duchenne** es la más grave de las distrofias musculares; cada año afecta a 1 de cada 3 500 niños. Esta enfermedad, que se hereda como un rasgo recesivo ligado a X, comprende emaciación muscular progresiva; los pacientes por lo general están confinados a una silla de ruedas hacia los 12 años de edad y pueden morir durante el tercer decenio de su vida. El producto de los genes defectuosos es una proteína llamada *distrofina*, que está justo bajo el sarcolema (la membrana plasmática de la fibra muscular). La distrofina proporciona sostén para la fibra muscular al formar puentes entre el citoesqueleto y las miofibrillas en la fibra (figura 12-1) y la matriz extracelular. Las mutaciones que afectan estructuras en el complejo de distrofina hacen que el sarcolema quede dañado con mayor facilidad, más allá de la capacidad de reparación de la fibra y de la capacidad de regeneración de las células madre musculares (células satélite, sección 12.4) para compensar. Por eso, la distrofina defectuosa da por resultado necrosis de fibra muscular, y reemplazo por tejido conjuntivo fibroso y tejido adiposo.

Usando esta información, los científicos recientemente han creado análisis de laboratorio que permiten detectar esta enfermedad en las células fetales obtenidas mediante amniocentesis. La creación de una cepa de ratones que muestran una forma equivalente de la enfermedad ha auxiliado esta investigación. Cuando los "genes buenos" que codifican para distrofina se insertan en embriones de ratón de esta cepa, los ratones no presentan la enfermedad; sin embargo, la inserción del gen en grandes números de células musculares maduras es más difícil, y hasta ahora sólo ha tenido éxito limitado. También se están investigando otras terapias potenciales, incluso las que comprenden células madre.

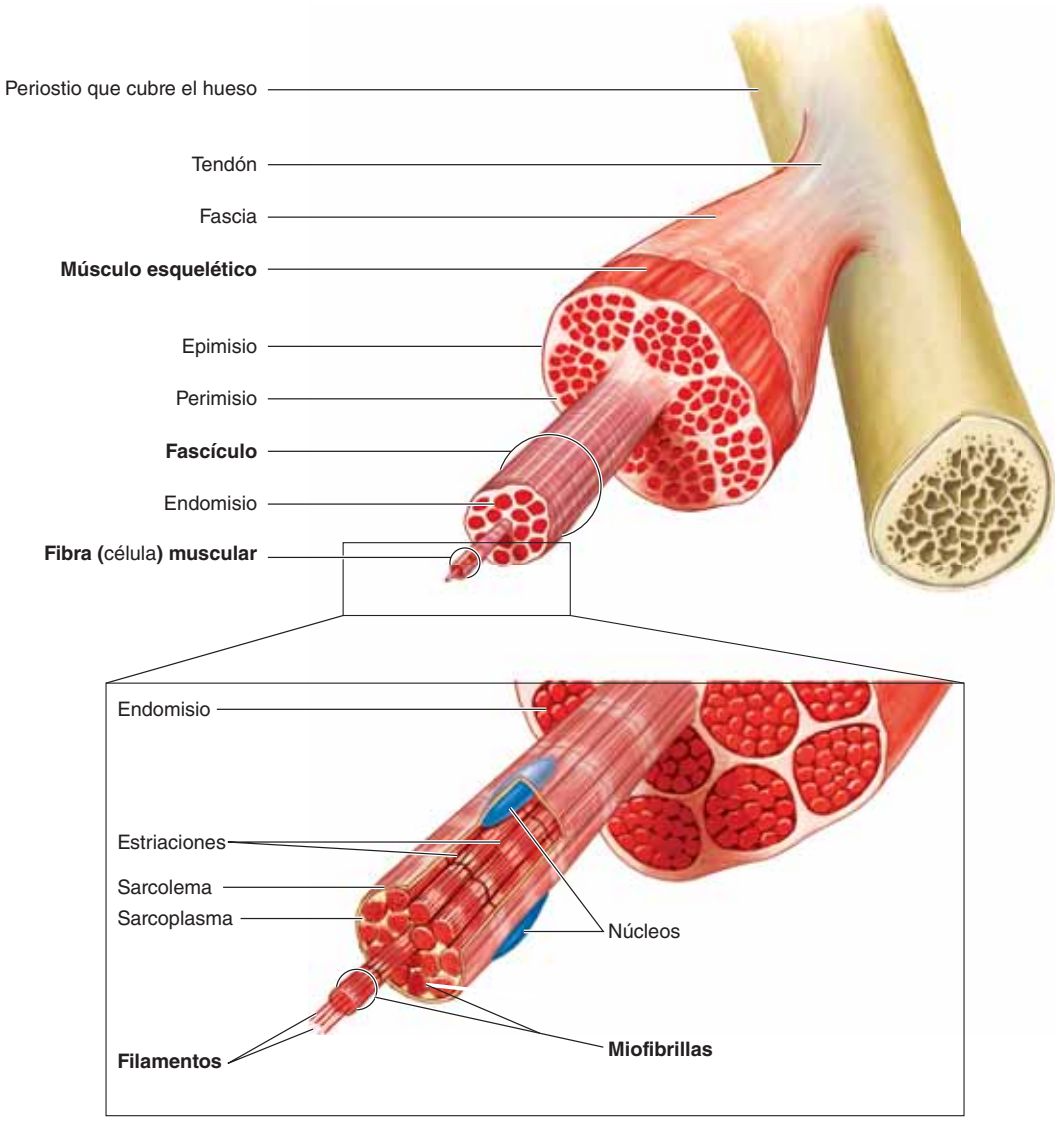


Figura 12-1 **Estructura de un músculo esquelético.** La relación entre fibras musculares y los tejidos conjuntivos del tendón, el epimisio, perimisio y el endomisio se describe en la figura superior. Abajo se presenta un acercamiento de una fibra muscular única.
AP R

nervuda). Así, cada uno de estos fascículos está rodeado por su propia vaina de tejido conjuntivo, que se conoce como *perimisio* (*peri*, "alrededor").

La disección de un fascículo muscular bajo el microscopio revela que, a su vez, está compuesto de muchas **fibras musculares**, o *miofibras.* Cada una está rodeada por una membrana plasmática, o **sarcolema**, envuelta por una delgada capa de tejido conjuntivo llamada *endomisio* (figura 12-1). Puesto que el tejido conjuntivo de los tendones, el epimisio, el perimisio y el endomisio, es continuo, las fibras musculares normalmente no se salen de los tendones cuando se contraen.

A pesar de su forma alargada poco común, las fibras musculares tienen los mismos orgánulos que están presentes en otras células: mitocondrias, retículo endoplasmático, gránulos de glucógeno y otros. A diferencia de casi todas las otras células del cuerpo, las fibras de músculo esquelético son multinucleadas —contienen múltiples núcleos—. Esto se debe a que cada fibra muscular es una estructura sincitial (sección 1.3). Es decir, cada fibra muscular se forma por la unión de varias células mioblasto embrionarias. Sin embargo, la característica más distintiva de las fibras musculares esqueléticas es un aspecto **estriado** cuando se ven al microscopio (figura 12-2). Las estriaciones (bandas) se producen por bandas oscuras y claras alternantes que parecen abarcar el ancho de la fibra.

Las bandas oscuras se llaman **bandas A**, y las bandas claras, **bandas I**. A un aumento alto en un microscopio electrónico, pueden observarse líneas oscuras delgadas a la mitad de las bandas I. Éstas se llaman **líneas Z** (figura 12-6). Las etiquetas A, I y Z —que se asignaron en el transcurso de la investigación temprana de los músculos— son útiles para distinguir la estructura funcional de las fibras musculares. Las letras *A* e *I* significan *anisotrópicas* e *isotópicas*, respectivamente, lo que indica la conducta de la luz polarizada conforme pasa a través de estas regiones; la letra *Z* proviene de la palabra alemana *Zwischenscheibe*, que se traduce como "entre discos"; esta información es sólo de interés histórico.

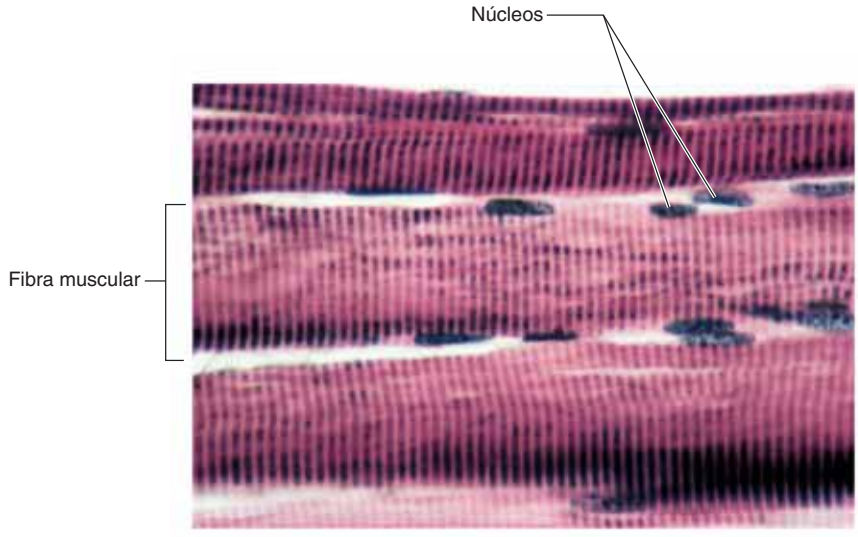
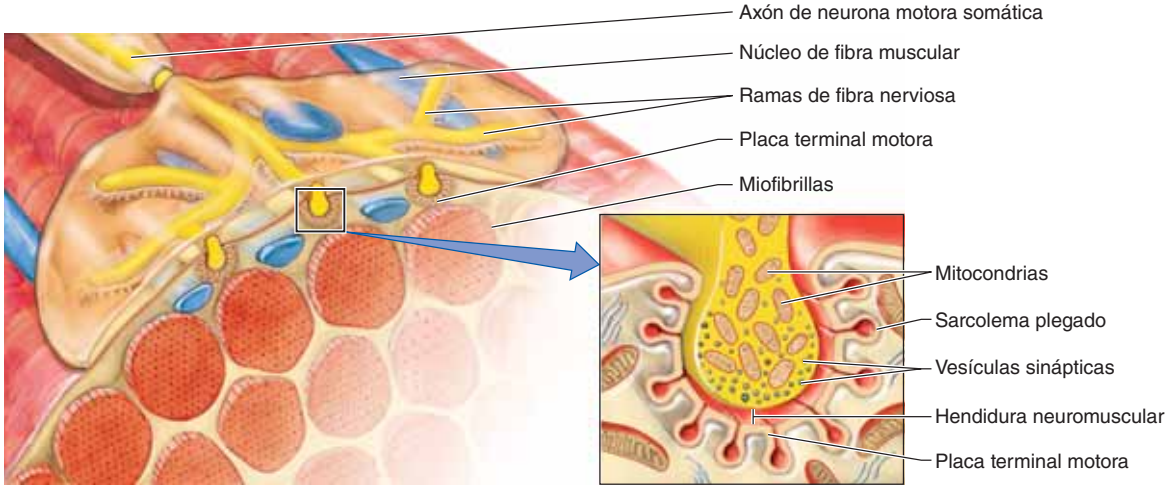
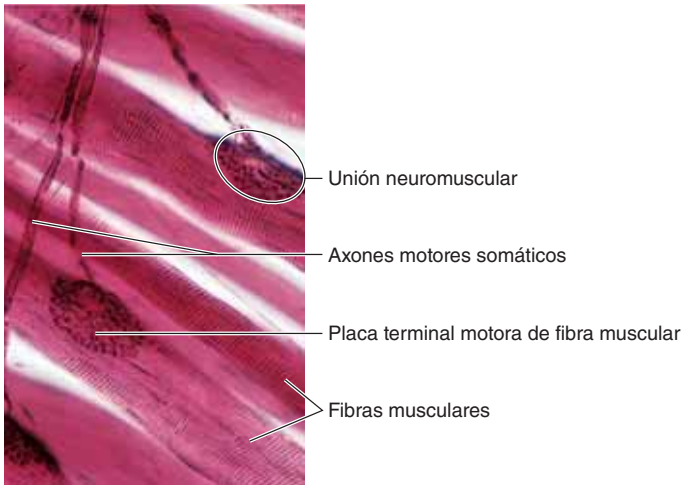


Figura 12-2 **Aspecto de fibras de músculo esquelético vistas con el microscopio óptico.** Las estriaciones se producen por bandas A oscuras y bandas I claras alternantes. (Note la situación periférica de los núcleos.) AP|R



(*a*)



(*b*)

Figura 12-3 **Placas terminales motoras en la unión neuromuscular.** La unión neuromuscular es la sinapsis entre la fibra nerviosa y la fibra muscular. La placa terminal motora es la porción especializada del sarcolema de una fibra muscular que rodea el extremo terminal del axón. *a*) Ilustración de la unión neuromuscular. Note la brecha pequeña entre la membrana del axón y la de la fibra muscular. *b*) Microfotografía de fibras musculares y uniones neuromusculares. AP|R

Unidades motoras

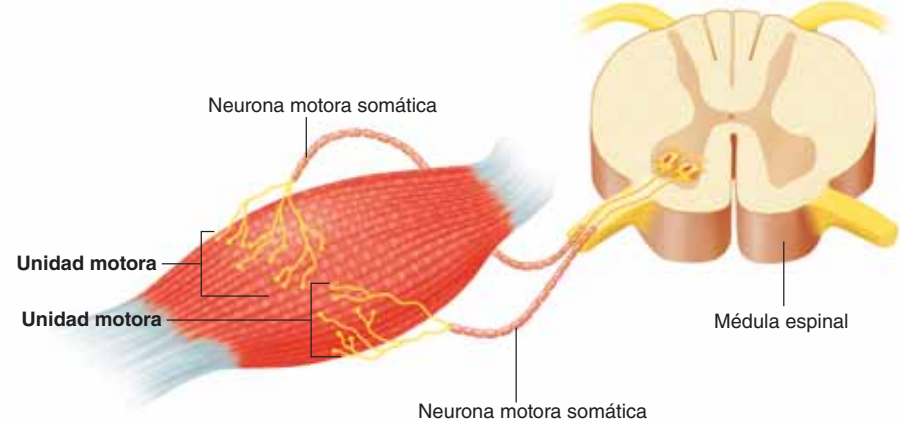
In vivo, cada fibra muscular recibe una terminal de axón única proveniente de una neurona motora somática. La neurona motora estimula la fibra muscular para que se contraiga al liberar acetilcolina en la unión neuromuscular (sección 7.4). La región especializada del sarcolema de la fibra muscular en la unión neuromuscular se conoce como **placa terminal motora** (figura 12-3).

El cuerpo celular de una neurona motora somática está ubicado en el asta ventral de la sustancia gris de la médula espinal, y da lugar a un axón único que surge en la raíz ventral de un nervio espinal (sección 8.6). Sin embargo, cada axón puede producir varias ramas colaterales para inervar un número igual de fibras musculares. Cada neurona motora somática, junto con todas las fibras musculares que inerva, se conoce como **unidad motora** (figura 12-4).

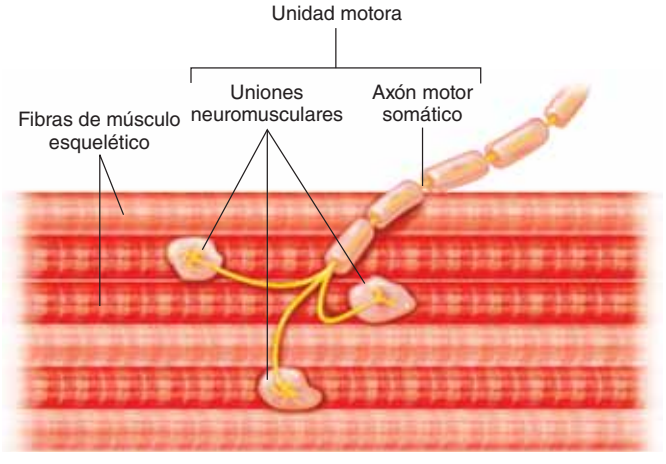
Siempre que se activa una neurona motora somática, estimula la contracción de todas las fibras musculares que inerva. *In vivo*, las *contracciones graduadas* (en las cuales la fuerza de la contracción es variada) de músculos enteros se producen por variaciones del número de unidades motoras que se activan. Para que estas contracciones graduadas sean uniformes y sostenidas, diferentes unidades motoras deben activarse mediante estimulación rápida y asincrónica.

APLICACIÓN CLÍNICA

La acetilcolina (ACh), liberada por las terminales de axón, se difunde a través de la hendidura sináptica y se une a receptores de ACh en la membrana plasmática de la placa terminal, lo que estimula la fibra muscular. Antes de su liberación, la ACh está contenida en vesículas sinápticas que se acoplan y fusionan con la membrana plasmática de la terminal del axón y sufren exocitosis (figura 7-23). La **toxina botulínica**, en potencia mortal, producida por la bacteria *Clostridium botulinum*, es captada de manera selectiva hacia terminaciones nerviosas colinérgicas, y divide las proteínas necesarias para la exocitosis de las vesículas sinápticas. Esto bloquea la estimulación nerviosa de los músculos, lo que produce una parálisis fláccida. Despierta interés que la toxina botulínica ahora se utiliza en medicina en ciertos casos para aliviar calambres musculares debidos a estimulación nerviosa excesiva; por ejemplo, se inyecta en un músculo extraocular afectado a fin de ayudar a corregir *estrabismo* (desviación de los ojos). También se administran inyecciones intramusculares de **Botox** (nombre comercial de la toxina botulínica), que causan parálisis muscular local, para el tratamiento estético temporal de arrugas en la piel.



(*a*)



(*b*)

Figura 12-4 **Unidades motoras.** Una unidad motora consta de una neurona motora somática y las fibras musculares que inerva. *a*) Ilustración de un músculo que contiene dos unidades motoras. En realidad, un músculo contendría muchos cientos de unidades motoras y cada unidad motora contendría muchas más fibras musculares que las que se muestran aquí. *b*) Se muestran una unidad motora única que consta de un axón motor ramificado y las tres fibras musculares que inerva (las fibras que están resaltadas). Las otras fibras musculares formarían parte de unidades motoras diferentes y estarían inervadas por neuronas diferentes (que no se muestran).

El control neural fino sobre la fuerza de la contracción muscular es óptimo cuando hay muchas unidades motoras pequeñas involucradas; por ejemplo, en los músculos extraoculares que colocan los ojos en una posición adecuada, la *proporción de inervación* (entre neurona motora y fibras musculares) de una unidad motora promedio es de una neurona por cada 23 fibras musculares. Lo anterior permite control fino. En contraste, la proporción de inervación del gastrocnemio promedia 1 neurona por 1 000 fibras musculares. La estimulación de estas unidades motoras da por resultado contracciones más potentes a expensas de gradaciones más finas de la fuerza de contracción.

Sin embargo, no todas las unidades motoras que controlan el gastrocnemio son del mismo tamaño. Las proporciones de inervación varían de 1:100 a 1:2 000. Una neurona que inerva menos fibras musculares tiene un cuerpo celular de menor tamaño y es estimulada por magnitudes menores de aferencias excitadoras que una neurona de mayor tamaño que inerva un mayor número de fibras musculares. Como resultado, las unidades motoras de menor tamaño son las que se usan más a menudo. Cuando se requieren contracciones de mayor fuerza, se activan unidades motoras de tamaño cada vez mayor en un proceso conocido como **reclutamiento** de unidades motoras.

En resumen, al aumentar gradualmente la fuerza de una contracción muscular ocurren dos procesos. En primer lugar, las unidades motoras involucradas son estimuladas de modo asincrónico a frecuencia mayor, de modo que hay suma de contracciones. El segundo proceso, que puede ocurrir al mismo tiempo, involucra el reclutamiento de unidades motoras más grandes adicionales con más fibras musculares por cada neurona motora a fin de aumentar la fuerza de la contracción.

PUNTOS DE CONTROL

1a. Describa las acciones de los músculos cuando se contraen, y defina los términos *agonista* y *antagonista* en la acción muscular.

1b. Describa los diferentes niveles de estructura muscular, y explique cómo el músculo y sus subestructuras están empacados en tejidos conjuntivos.

2a. Defina los términos *unidad motora* y *proporción de inervación* en su relación con la función muscular, y dibuje un diagrama simple de una unidad motora con una proporción de inervación de 1:5.

2b. Usando el concepto de reclutamiento, explique cómo la fuerza de la contracción muscular puede ser graduada.

12.2 MECANISMOS DE CONTRACCIÓN

Las bandas A dentro de cada fibra muscular están compuestas de filamentos gruesos, y las bandas I contienen filamentos delgados. Puentes que se extienden desde los filamentos gruesos hacia los delgados causan deslizamiento de los filamentos y, así, tensión y acortamiento musculares. La actividad de los puentes está regulada por la disponibilidad de Ca^{2+}, que aumenta por potenciales de acción producida por el sarcolema.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

3. Describir el patrón de bandas de una miofibrilla, y cómo estas bandas cambian de longitud durante la contracción muscular.

4. Explicar el ciclo de puente y la teoría del filamento deslizante de la contracción.

5. Explicar el acoplamiento de excitación-contracción en los músculos esqueléticos.

Cuando las células musculares se ven al microscopio electrónico, que puede producir imágenes con aumento varios miles de veces mayor que el que es posible con un microscopio óptico ordinario, se observa que cada célula está compuesta de muchas subunidades conocidas como **miofibrillas** (*fibrillas*, "fibras pequeñas") (figura 12-5). Estas miofibrillas miden aproximadamente un micrómetro (1 μm) de diámetro y se extienden en hileras paralelas desde un extremo de la fibra muscular hasta el otro. Las miofibrillas están muy densamente empacadas que otros orgánulos, como las mitocondrias y las membranas intracelulares, están restringidos a los espacios citoplasmáticos estrechos que quedan entre miofibrillas adyacentes.

Cuando una fibra muscular se observa con un microscopio electrónico, sus estriaciones no se extienden en toda su anchura. Más bien, dentro de cada miofibrilla se observan las *bandas A* oscuras y las *bandas I* claras que producen las estriaciones (figura 12-6). Dado que las bandas oscuras y claras de diferentes miofibrillas están alineadas verticalmente desde un lado de la fibra muscular hasta el otro, y las miofibrillas individuales no

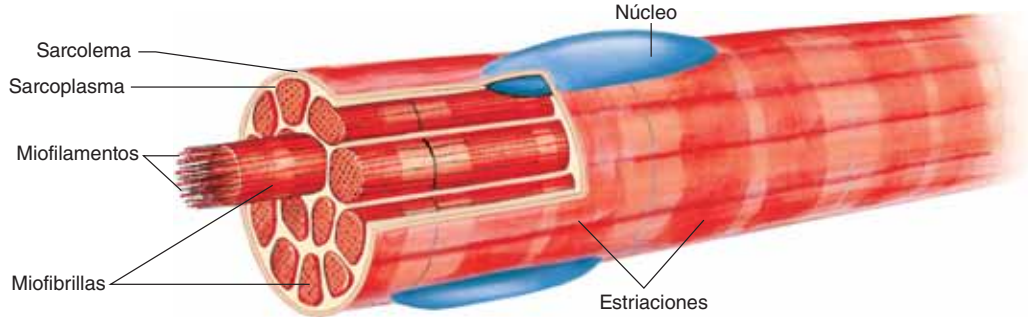


Figura 12-5 Componentes de una fibra de músculo esquelético. Una fibra de músculo esquelético está compuesta de numerosas miofibrillas que contienen miofilamentos de actina y miosina. La superposición de los miofilamentos produce un aspecto estriado. Cada fibra de músculo esquelético es multinucleada.

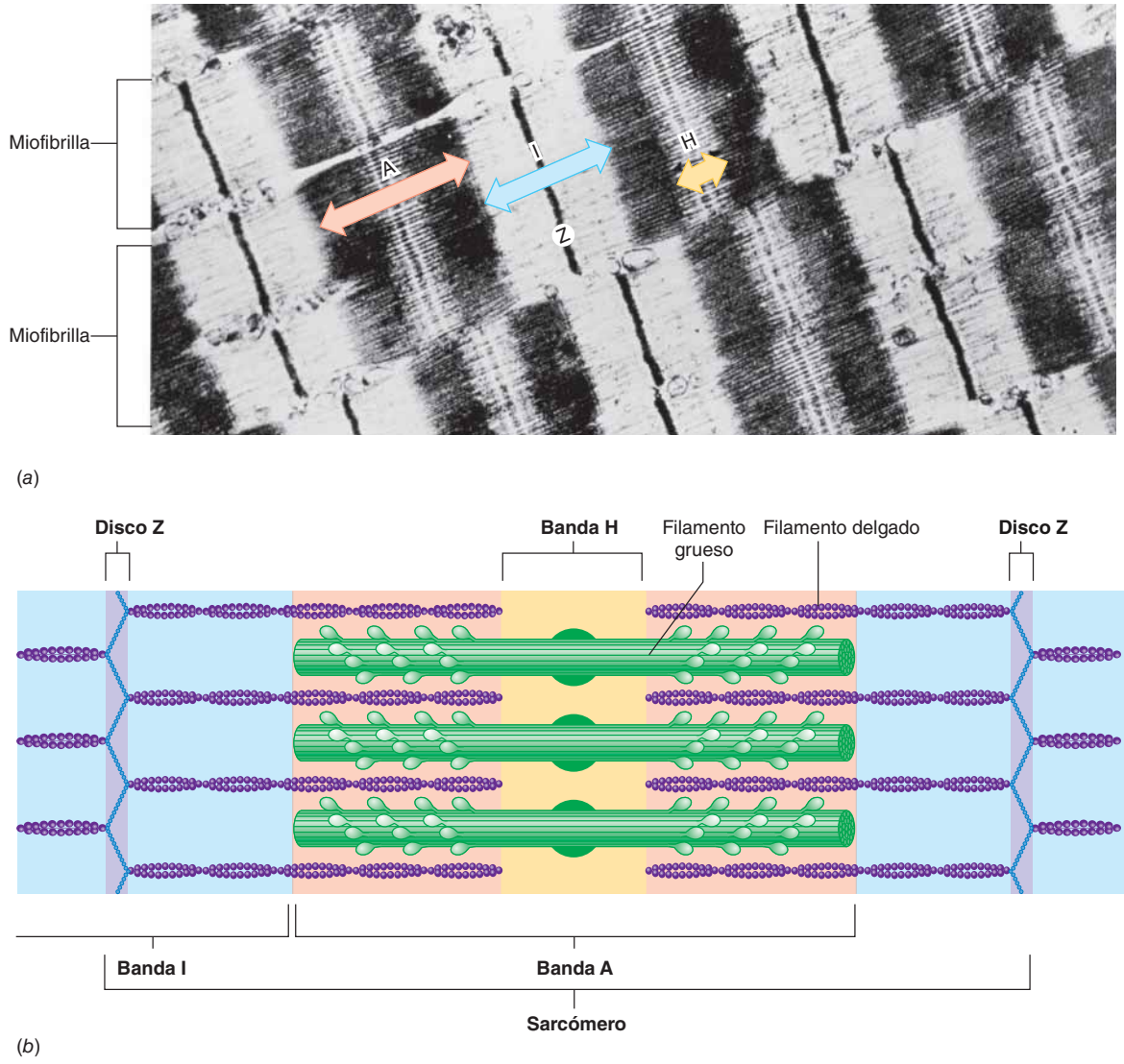


Figura 12-6 **Las estriaciones de los músculos esqueléticos se producen por filamentos gruesos y delgados.** *a*) Micrografía electrónica de un corte longitudinal de miofibrillas, que muestra el patrón de bandas característico del músculo estriado. *b*) Ilustración de la disposición de los filamentos gruesos y delgados que produce el patrón de bandas. Los colores usados en *a*) para describir diferentes bandas y estructuras corresponden a los colores de *b*). AP R

son visibles con un microscopio óptico ordinario, toda la fibra muscular parece estar estriada bajo un microscopio óptico.

Cada miofibrilla contiene estructuras aún más pequeñas llamadas **miofilamentos**. Cuando una miofibrilla se observa a aumento alto en corte longitudinal (vista lateral), se aprecia que las bandas A contienen **filamentos gruesos**, los cuales miden alrededor de 110 angstroms (110 Å, donde 1 Å = 10^{-10} m) de grosor y están alineadas verticalmente. Son estos filamentos gruesos los que imparten a la banda su aspecto oscuro. En contraste, la banda I más clara contiene **filamentos delgados** (de 50 a 60 Å de grosor). Los filamentos gruesos y los filamentos delgados están compuestos principalmente de las proteínas **miosina** y **actina**, respectivamente.

Las bandas I dentro de una miofibrilla son las áreas más claras que se extienden desde el borde de una pila de filamentos gruesos hasta el borde de la siguiente pila de filamentos gruesos. Tienen aspecto claro porque sólo contienen filamentos delgados. Sin embargo, los filamentos delgados no terminan en los bordes de las bandas I. En lugar de eso, cada filamento delgado se extiende hasta cierta distancia hacia las bandas A en cada lado (entre la pila de filamentos gruesos a cada lado de una banda I). Dado que los filamentos gruesos y delgados se superponen en los bordes de cada banda A, los bordes de esta última tienen aspecto más oscuro que la región central. Estas regiones más claras centrales de las bandas A se llaman *bandas H* (de *helle*, una palabra del alemán que significa "brillante"). Así, las bandas H centrales sólo contienen filamentos gruesos que no están superpuestos por filamentos delgados.

En el centro de cada banda I hay una línea Z oscura y delgada. La disposición de filamentos gruesos y delgados entre un par de líneas Z forma un patrón repetitivo que sirve como la

subunidad básica de la contracción del músculo estriado. Estas subunidades, de Z a Z, se conocen como **sarcómeros** (figuras 12-6 y 12-7*a*). Así, un corte longitudinal de una miofibrilla presenta una vista lateral de sarcómeros sucesivos.

En cierto sentido, esta vista lateral es desorientadora; hay muchos sarcómeros dentro de cada miofibrilla que están fuera del plano del corte (y fuera de la imagen). La estructura tridimensional de una miofibrilla puede apreciarse mejor al ver esta última en un corte transversal. En esta vista, puede observarse que las líneas Z en realidad son **discos Z**, y que los filamentos delgados que penetran en estos discos Z rodean los filamentos gruesos en una disposición hexagonal (figura 12-7*b*, *derecha*). Al centrarse en una sola hilera de filamentos gruesos oscuros en este corte transversal, queda de manifiesto el patrón

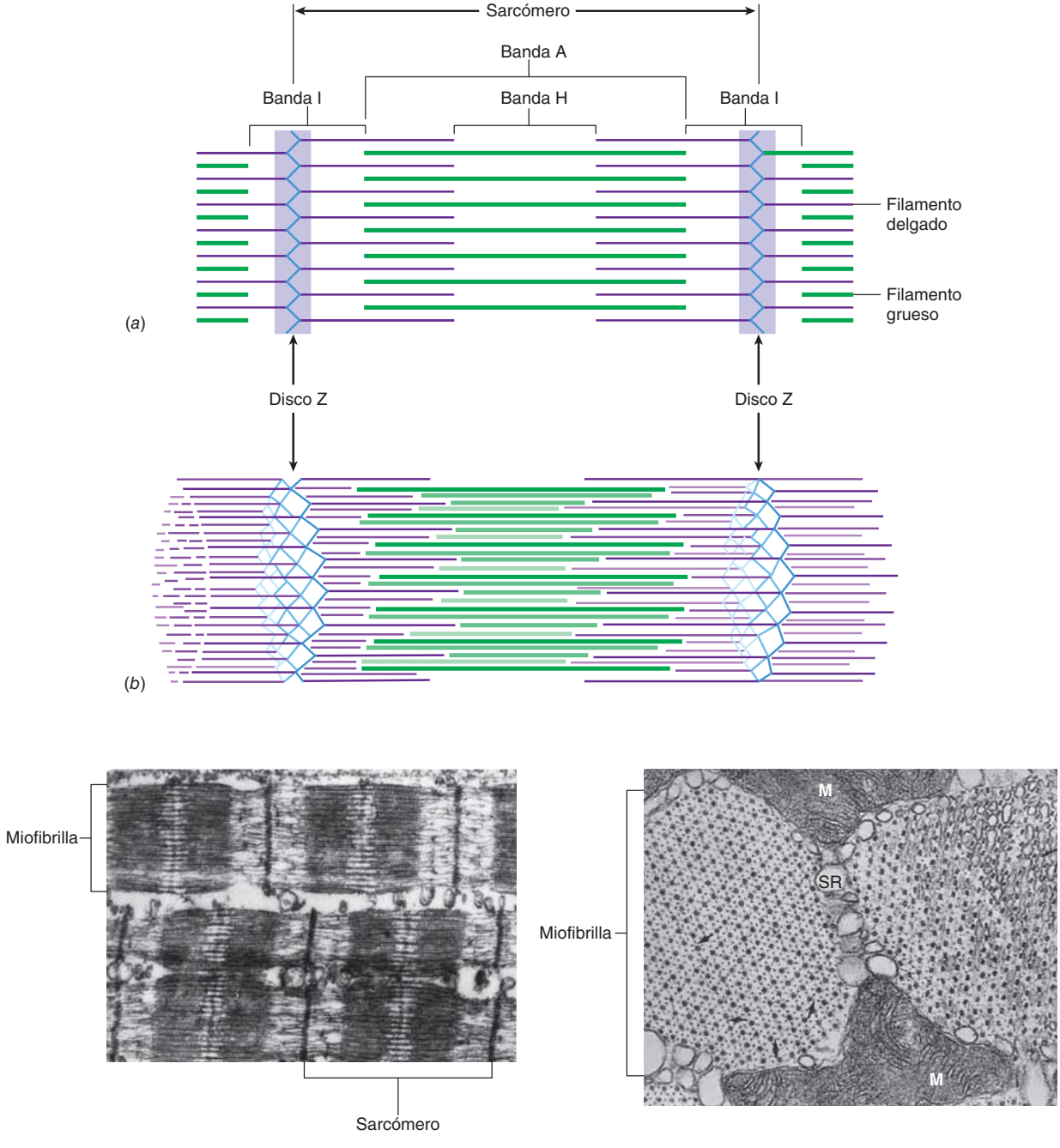


Figura 12-7 **Disposición de filamentos gruesos y delgados en una fibra de músculo estriado.** *a*) En un corte longitudinal se observa que los filamentos gruesos y delgados forman unidades repetitivas llamadas sarcómeros. Los patrones de bandas de los sarcómeros están marcados como I, A y H, como se muestra. En la parte inferior izquierda se muestra una micrografía electrónica correspondiente (53 000×). *b*) Estructura tridimensional de los sarcómeros, que puede observarse en un corte transversal de una miofibrilla tomada a través de una región de filamentos gruesos y delgados que se superponen (parte inferior derecha). En la micrografía electrónica, las flechas apuntan hacia puentes entre los filamentos gruesos (puntos oscuros) y los filamentos delgados (puntos claros). SR, retículo sarcoplasmático; M, mitocondrias). Micrografías electrónicas tomadas de R. G. Kessel y R. H. Kardon, *Tissues and Organs: A Test-Atlas of Scanning Electron Microscopy*, 1979, W. H. Freeman & Company.

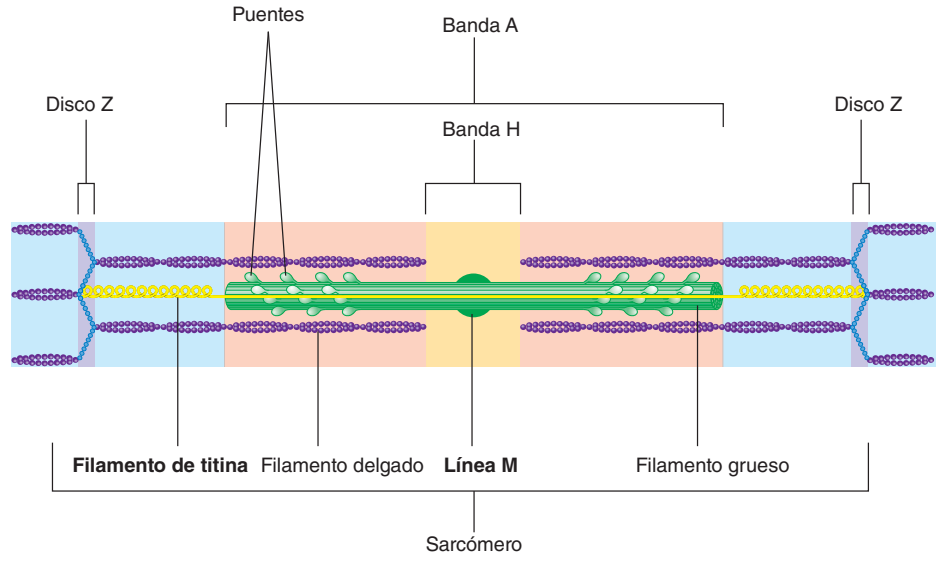


Figura 12-8 **Filamentos de titina y líneas M.** Las líneas M son filamentos de proteína a la mitad de las bandas que unen entre sí filamentos gruesos. Las proteínas titina son proteínas elásticas en extremo grandes que corren a través de los filamentos gruesos, empezando en las líneas M y terminando en los discos Z; estabilizan la posición de cada filamento grueso dentro del sarcómero y sirven como elementos elásticos que ayudan a los músculos a regresar a su longitud en reposo.

alternante de filamentos gruesos y delgados que se observa en un corte longitudinal.

La figura 12-8 indica dos estructuras que no se muestran en las figuras de sarcómero previas. Las **líneas M** son producidas por filamentos de proteína ubicados en el centro de los filamentos gruesos (y, así, la banda A) en un sarcómero. Sirven para fijar los filamentos gruesos, lo que los ayuda a permanecer juntos durante una contracción. También se muestran los filamentos de **titina**, la proteína más grande en el organismo humano, con más de 1 µm de longitud. Cada proteína titina tiene su extremo amino terminal en un disco Z, una porción tipo resorte que corre a través de la banda I, y una porción más larga unida al filamento grueso en toda la trayectoria hasta la línea M. La porción tipo resorte de la titina dentro de las bandas I está altamente plegada cuando el músculo es corto, pero se despliega y desarrolla tensión pasiva cuando el sarcómero está estirado. Debido a esto, la titina contribuye al retroceso elástico de músculos que los ayuda a volver a sus longitudes en reposo cuando se relajan.

Cuadro 12-2 | Resumen de la teoría del filamento deslizante de la contracción

1. Una miofibra, junto con todas sus miofibrillas, se acorta por movimiento de la inserción hacia el origen del músculo
2. El acortamiento de las miofibrillas se origina por acortamiento de los sarcómeros —la distancia entre dos líneas (o discos) Z se reduce
3. El acortamiento de los sarcómeros se logra mediante deslizamiento de los miofilamentos —la longitud de cada filamento permanece igual durante la contracción
4. El deslizamiento de los filamentos se produce por golpes de energía asincrónicos de puentes de miosina, que tiran de los filamentos delgados (actina) sobre los filamentos gruesos (miosina)
5. La longitud de las bandas A permanece igual durante la contracción, pero se tira de las bandas A hacia el origen del músculo
6. Se tira de las bandas A adyacentes para acercar una a la otra a medida que las bandas I entre ellas se acortan
7. Las bandas H se acortan durante la contracción conforme se tira de los filamentos delgados a los lados de los sarcómeros hacia la mitad

Teoría del filamento deslizante de la contracción

Cuando un músculo se contrae, disminuye de longitud como resultado del acortamiento de sus fibras individuales. El acortamiento de las fibras musculares, a su vez, se produce por acortamiento de sus miofibrillas, que ocurre como un resultado del acortamiento de la distancia de un disco Z a otro. Sin embargo, a medida que los sarcómeros se acortan, las bandas A *no* se acortan sino que se mueven hasta quedar más cerca una de otra. Las bandas I —que representan la distancia entre bandas de sarcómeros sucesivos— disminuyen de longitud (cuadro 12-2).

Sin embargo, los filamentos delgados que componen la banda I no se acortan. El examen cercano revela que la longitud de los filamentos gruesos y delgados no se modifica durante la contracción muscular. El acortamiento de los sarcómeros no se produce por acortamiento de los filamentos, sino más bien por el *deslizamiento* de filamentos delgados sobre los filamentos gruesos y entre estos últimos. En el proceso de contracción, los filamentos delgados de ambos lados de cada banda A se deslizan a profundidad cada vez mayor hacia el centro, lo que produce superposición cada vez mayor con los filamentos gruesos.

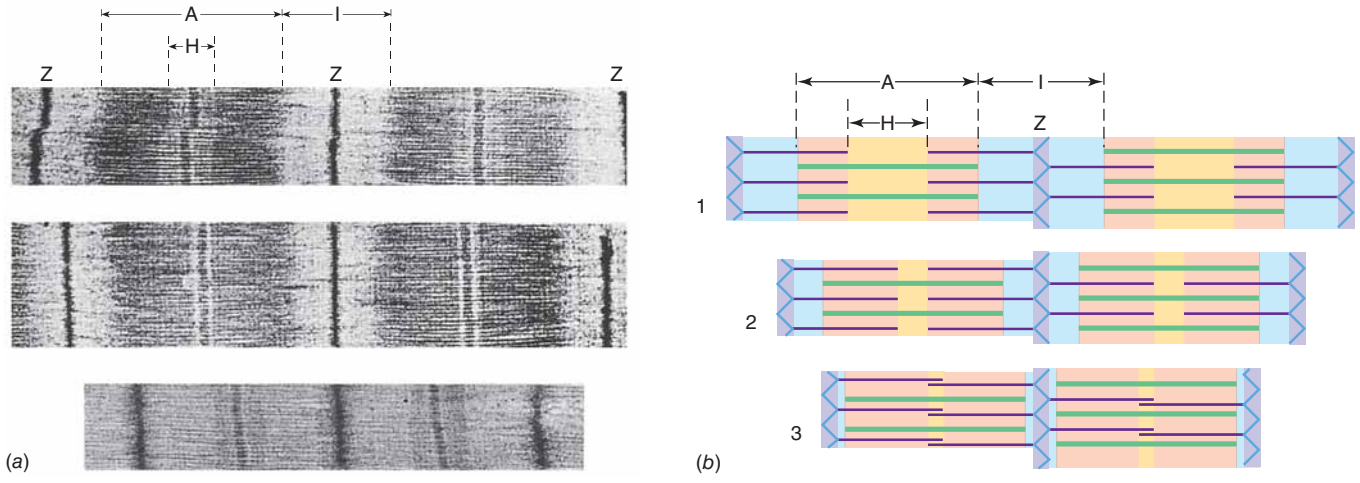


Figura 12-9 **El modelo de filamento deslizante de la contracción muscular.** *a*) Micrografía electrónica y *b*) diagrama del modelo del filamento deslizante de la contracción. A medida que los filamentos se deslizan, las líneas Z se llevan más cerca una de otra y los sarcómeros se acortan. 1) Músculo relajado; 2) músculo parcialmente contraído; 3) músculo por completo contraído. AP|R

Así, las bandas I (que sólo contienen filamentos delgados) y las bandas H (que sólo contienen filamentos gruesos), se acortan durante la contracción (figura 12-9).

Puentes

El deslizamiento de los filamentos se produce por la acción de muchos **puentes** que se extienden desde la miosina hasta la actina. Estos puentes forman parte de las proteínas miosina que se extienden desde el eje de los filamentos gruesos para formar "brazos" que terminan en "cabezas" globulares (figura 12-10). Una proteína miosina tiene dos cabezas globulares que sirven como puentes. La orientación de las cabezas de miosina en un lado de un sarcómero está opuesta a la del otro lado, de modo que, cuando las cabezas de miosina forman puentes al fijarse a la actina en cada lado del sarcómero, pueden tirar de la actina desde cada lado hacia el centro.

Los músculos aislados se estiran con facilidad (aunque el reflejo de estiramiento se opone a esto en el cuerpo, descrito en una sección más adelante), lo que demuestra que las cabezas de miosina no están fijas a la actina cuando el músculo está en reposo. Cada cabeza de miosina globular de un puente transversal contiene un *sitio de unión a ATP* estrechamente asociado con un *sitio de unión a actina* (figura 12-10, *izquierda*). Las cabezas globulares funcionan como enzimas **miosina ATPasa** que dividen el ATP hacia ADP y P_i.

Esta reacción debe ocurrir *antes* de que las cabezas de miosina puedan unirse a la actina. Cuando el ATP se hidroliza hacia ADP y P_i, el fosfato se une a la cabeza de miosina, lo que la fosforila y hace que cambie su conformación de modo que queda "amartillada" (por analogía con el percursor de una pistola). La posición de la cabeza de miosina ha cambiado, y ahora tiene la energía potencial necesaria para la contracción. Quizá una analogía más idónea es con un arco y flecha: la cabeza de miosina energizada es como una cuerda de arco puesta tensa; ahora está en posición para unirse a la actina (figura 12-10, *derecha*) de modo que su energía almacenada puede liberarse en el siguiente paso.

Una vez que la cabeza de miosina se une a la actina, lo que forma un puente, el P_i unido se libera (la cabeza de miosina queda desfosforilada), lo cual da por resultado un cambio conformacional en la miosina, que hace que el puente produzca un **golpe de energía** (figura 12-11), misma que es la fuerza que tira de los filamentos delgados hacia el centro de la banda A.

Después del golpe de energía, con la cabeza de miosina ahora en su posición flexionada, el ADP unido se libera a medida que una nueva molécula de ATP se une a la cabeza de miosina. Esta liberación de ADP y unión de un nuevo ATP se requiere para que la cabeza de miosina rompa su enlace con la actina después de que se completa el golpe de energía. A continua-

APLICACIÓN CLÍNICA

El desprendimiento de un puente desde la actina al final del golpe de energía requiere que una nueva molécula de ATP se una a la miosina ATPasa. La importancia de este proceso se ilustra por la contractura muscular llamada ***rigor mortis*** que ocurre debido a la falta de ATP cuando el músculo muere. Sin ATP, el ADP permanece unido a los puentes, y estos últimos permanecen estrechamente unidos a la actina. Esto da por resultado la formación de "complejos de rigor" entre la miosina y la actina que no pueden desprenderse. En el *rigor mortis,* los músculos permanecen rígidos hasta que la miosina y actina empiezan a descomponerse.

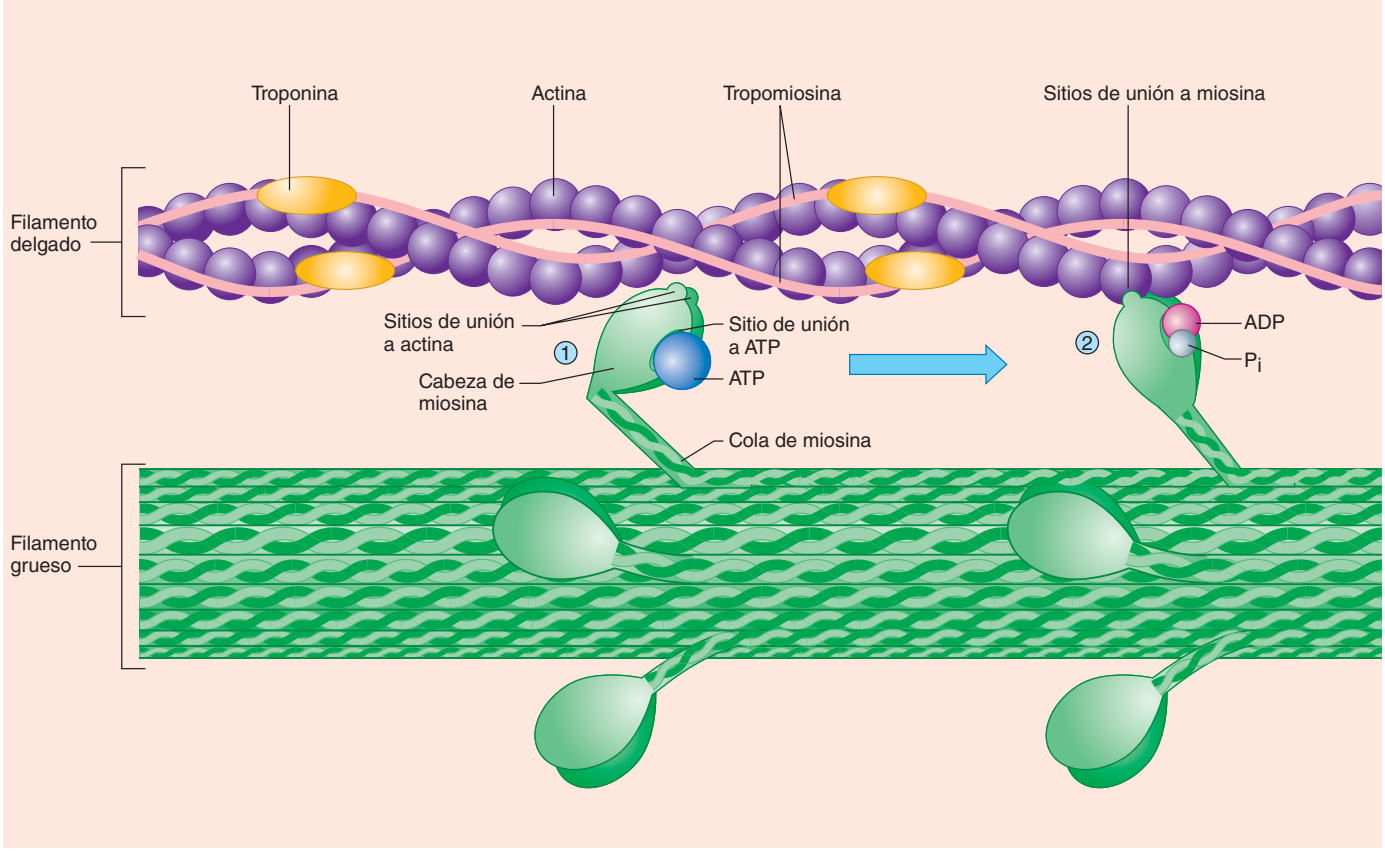


Figura 12-10 **Activación de la cabeza de miosina.** 1) La cabeza de miosina tiene un sitio de unión a actina y un sitio de unión a ATP, que sirve como una ATPasa para hidrolizar ATP. 2) Cuando el ATP se hidroliza hacia ADP y Pi, la cabeza de miosina queda activada y cambia su orientación. Ahora está lista para unirse a las subunidades de actina; en este punto, el ADP y Pi aún están fijos a la cabeza de miosina.

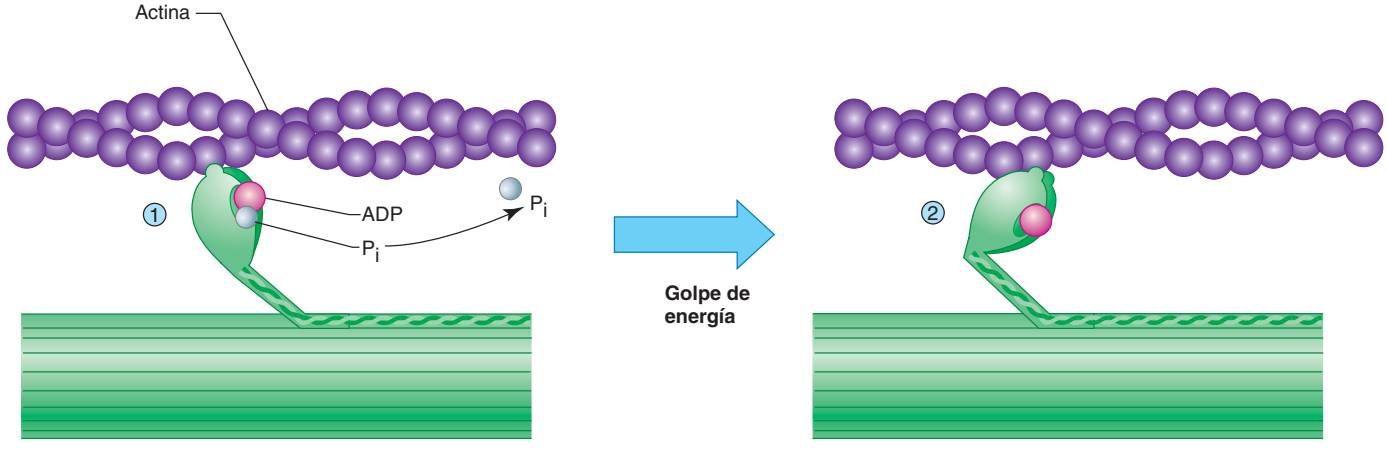


Figura 12-11 **Golpe de energía de puente.** 1) La cabeza de miosina ha sido activada por la división de ATP hacia ADP y Pi, que permanecen unidos. En este punto, la cabeza de miosina se ha unido a la actina, formando un puente entre los filamentos delgados y gruesos. 2) Después de que el grupo Pi abandona el puente, la cabeza de miosina cambia su orientación, lo que produce el golpe de energía que mueve el filamento de actina. APR

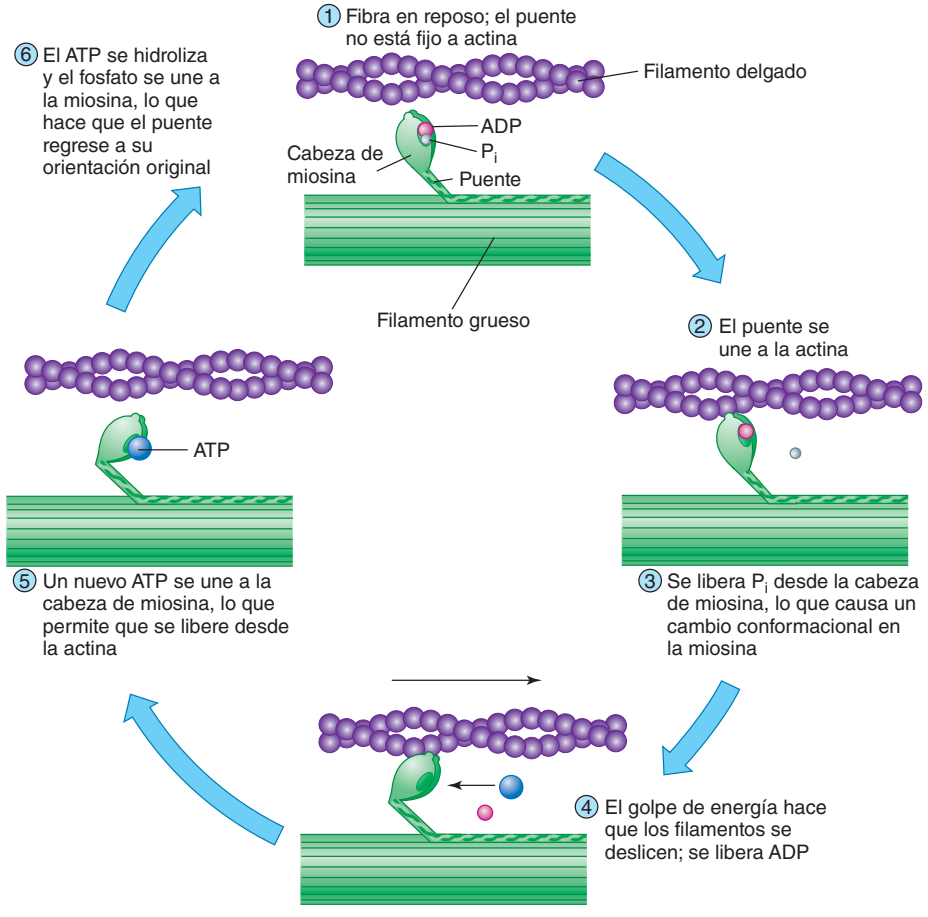


Figura 12-12 Ciclo de puente. La hidrólisis de ATP y la fosforilación consiguiente de la cabeza de miosina se requieren para la activación del puente. La liberación de P_i desde la cabeza de miosina (desfosforilación) causa un cambio conformacional de la miosina que da por resultado el golpe de energía. La unión de un nuevo ATP a la cabeza de miosina permite que el puente se libere de la actina. AP R

ción, la cabeza de miosina dividirá el ATP hacia ADP y P_i, y —si nada impide la unión de la cabeza de miosina a la actina— ocurrirá un nuevo ciclo de puente (figura 12-12).

Note que la división de ATP se requiere *antes* de que un puente pueda fijarse a la actina y pasar por un golpe de energía, y que la fijación de un *nuevo ATP* se necesita para que el puente se libere desde la actina al final de un golpe de energía (figura 12-12).

Un golpe de energía de puente único tira del filamento de actina una distancia de 6 nanómetros (6 nm), y todos los puentes que actúan juntos en un ciclo único acortarán el músculo menos de 1% de su longitud en reposo. Los músculos pueden acortarse hasta 60% de su longitud en reposo, de modo que los ciclos de contracción deben repetirse muchas veces. Para que ocurra esto, los puentes deben desprenderse de la actina al final de un golpe de energía, reanudar su orientación en reposo, y después volver a unirse a la actina y repetir el ciclo.

Sin embargo, durante la contracción normal sólo una porción de los puentes está fija en cualquier momento dado. Así, los golpes de energía no están sincronizados, como lo estarían los golpes de un equipo de remo competitivo. Más bien, son como las acciones de un equipo que está jugando a jalar la soga, donde la acción de tracción de los miembros es asincrónica. Algunos puentes están inmersos en golpes de energía en todo momento durante la contracción. La fuerza producida por cada golpe de energía es constante, pero cuando la carga del músculo es mayor, el número de puentes involucrados en golpes de energía aumenta para generar más fuerza.

Regulación de la contracción

Cuando los puentes se unen a la actina, pasan por golpes de energía y causan contracción muscular; por ende, para que un músculo se relaje debe evitarse la fijación de puentes de miosina a actina. La regulación de la fijación de puentes a la actina es una función de dos proteínas que se asocian con la actina en los filamentos delgados.

El filamento de actina —o *F-actina*— es un polímero formado de 300 a 400 subunidades globulares (*G-actina*), dispuestas en hilera doble y giradas para formar una hélice (figura 12-13). Un tipo diferente de proteína, conocida como **tropomiosina**, yace dentro del surco entre la doble hilera de monómeros de actina G. Hay 40 a 60 moléculas de tropomiosina por cada filamento delgado; cada tropomiosina abarca una distancia de aproximadamente siete subunidades de actina.

Fijo a la tropomiosina, más que de manera directa a la actina, hay un tercer tipo de proteína llamada **troponina**. La troponina en realidad es un complejo de tres proteínas (figura 12-13): *troponina I* (que inhibe la unión de los puentes a la actina), *troponina T* (que se une a la tropomiosina) y *troponina C* (que se une al Ca^{2+}). La troponina y la tropomiosina trabajan juntas para regular la fijación de puentes transversos a la actina y, así, sirven como un conmutador para la contracción y relajación musculares. En un músculo relajado, la posición de la tropomiosina en los filamentos delgados es tal que bloquea físicamente la unión de los puentes a sitios de fijación específicos en la actina. Así, para que los puentes de miosina se fijen a la acti-

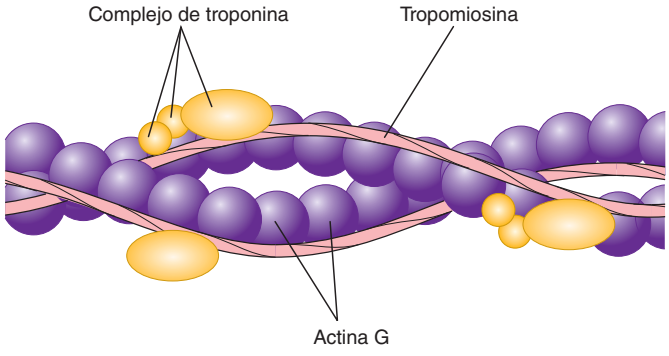
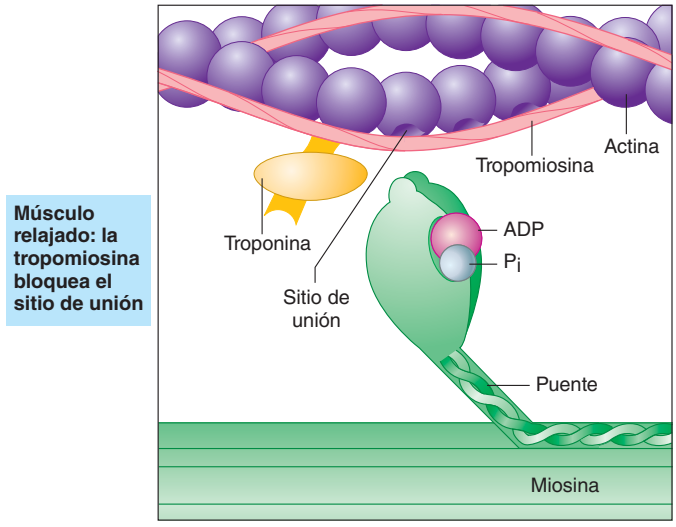


Figura 12-13 Relación estructural entre troponina, tropomiosina y actina. La tropomiosina está fija a la actina, mientras que el complejo de troponina de tres subunidades está fijo a la tropomiosina (no directamente a la actina).



na, la tropomiosina debe moverse. Esto requiere la interacción de la troponina con Ca^{2+}.

Función del Ca^{2+} en la contracción muscular

Durante mucho tiempo, los científicos creyeron que el Ca^{2+} sólo servía para formar los cristales de fosfato de calcio que endurecían el hueso, el esmalte y la dentina. En 1883, Sidney Ringer publicó los resultados de un experimento sorprendentemente simple que cambió esa idea. Aisló corazones de rata y encontró que latían bien cuando los colocó en soluciones isotónicas preparadas con el agua dura de un grifo de Londres; sin embargo, cuando usó agua destilada para hacer isotónicas las soluciones, los corazones gradualmente dejaron de latir. Encontró que esto podría revertirse si añadía Ca^{2+} a las soluciones. Esto demostró que el Ca^{2+} está implicado en la contracción muscular, una función que los científicos ahora entienden con cierto detalle.

En un músculo relajado, cuando la tropomiosina bloquea la fijación de puentes a la actina, la concentración de Ca^{2+} en el sarcoplasma (citoplasma de las células musculares) es muy baja. Cuando se estimula la célula muscular para que se contraiga, mecanismos que se comentarán en breve hacen que la concentración de Ca^{2+} en el sarcoplasma aumente con rapidez. Parte de este Ca^{2+} se fija a la troponina, lo que causa un cambio conformacional que mueve el complejo de troponina *y* su tropomiosina unida hacia afuera del camino de modo que los puentes puedan fijarse a la actina (figura 12-14). Una vez que los sitios de fijación en la actina quedan expuestos, los puentes pueden unirse a la actina, pasar por golpes de energía y producir contracción muscular.

Así, la posición de los complejos de troponina-tropomiosina en los filamentos delgados es ajustable. Cuando el Ca^{2+} no está fijo a la troponina, la tropomiosina está en una posición que inhibe la fijación de cabezas de miosina a actina, lo que evita la contracción muscular. Cuando el Ca^{2+} se fija a la troponina, los complejos de troponina-tropomiosina cambian de posición. A continuación, las cabezas de miosina pueden fijarse a la actina, producir un golpe de energía, y desprenderse de la actina. Estos ciclos de contracción pueden continuar en tanto haya Ca^{2+} ligado a la troponina.

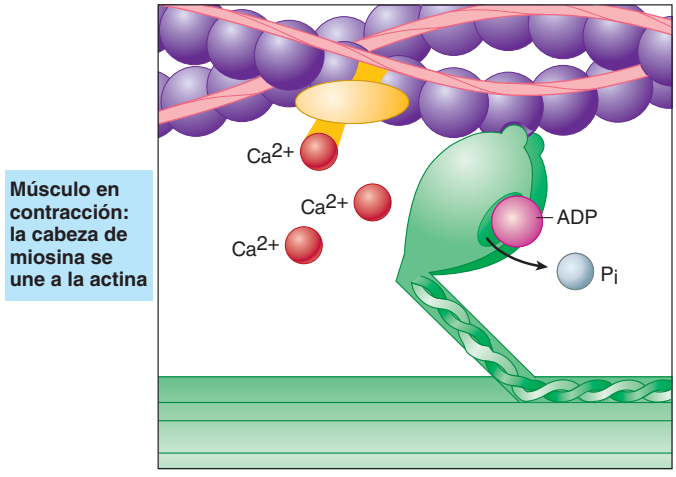


Figura 12-14 Función del Ca^{2+} en la contracción muscular. La fijación de Ca^{2+} a la troponina causa movimiento del complejo de troponina-tropomiosina, lo que expone sitios de unión en la actina. Los puentes de miosina entonces pueden fijarse a la actina y pasar por un golpe de energía.

PISTAS de investigación clínica

El médico nota que María tiene tono muscular alto y sus análisis de laboratorio revelan una concentración plasmática alta de Ca^{2+}.

- ¿De qué modo una concentración plasmática anormalmente alta de Ca^{2+} influiría sobre los músculos esqueléticos?
- ¿Qué podría causar una concentración plasmática anormalmente alta de Ca^{2+} (pista: vea el capítulo 11)?

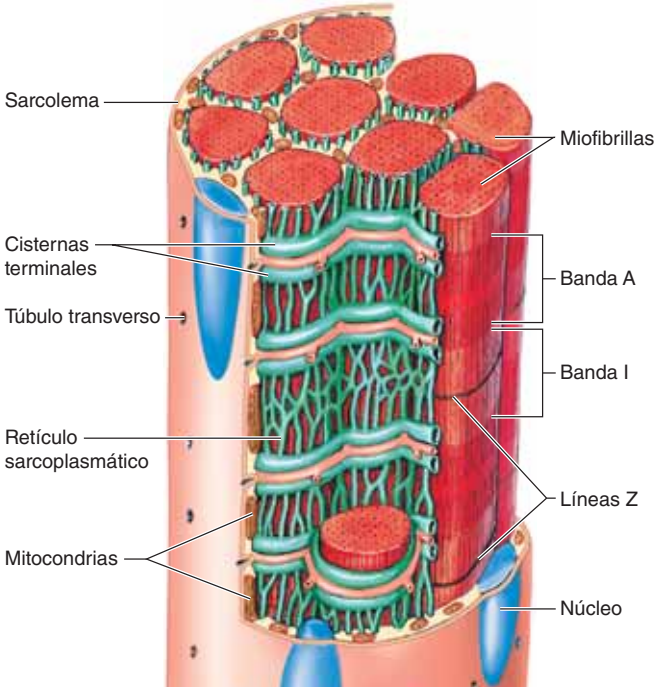


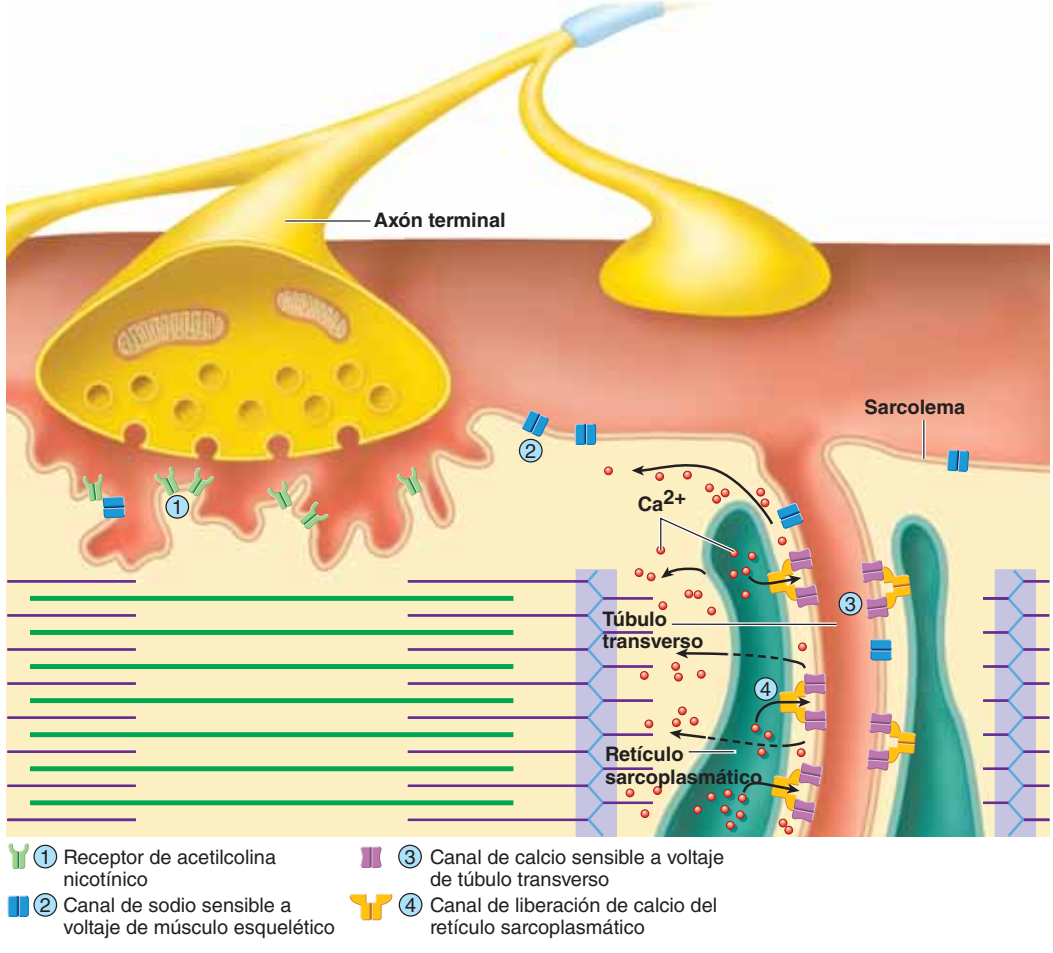
Figura 12-15 **Retículo sarcoplasmático.** Figura que describe la relación entre miofibrillas, los túbulos transversos y el retículo sarcoplasmático. El retículo sarcoplasmático (representado en color *verde*) almacena Ca^{2+} y es estimulado para que lo libere por potenciales de acción que llegan en los túbulos transversos.

Acoplamiento de excitación-contracción

La contracción muscular se desactiva cuando cantidades suficientes de Ca^{2+} se unen a la troponina. Esto ocurre cuando la concentración de Ca^{2+} del sarcoplasma aumenta por arriba de 10^{-6} molar; por ende, para que ocurra contracción muscular la concentración de Ca^{2+} del sarcoplasma debe disminuirse por debajo de este nivel. La relajación muscular se produce mediante el transporte activo de Ca^{2+} hacia afuera del sarcoplasma, hacia el **retículo sarcoplasmático** (figura 12-15). El retículo sarcoplasmático es un retículo endoplasmático modificado, que consta de sacos y tubos interconectados que rodean cada miofibrilla dentro de la célula muscular.

Casi todo el Ca^{2+} en una fibra muscular relajada se almacena dentro de porciones expandidas del retículo sarcoplasmático, que se conocen como *cisternas terminales.* Cuando una neurona motora *in vivo* o descargas eléctricas *in vitro* estimulan una fibra muscular para que se contraiga, el Ca^{2+} almacenado se libera del retículo sarcoplasmático por difusión pasiva a través de canales de membrana llamados **canales de liberación de calcio** (figura 12-16); éstos también se llaman *receptores de rianodina* (nombre que proviene de un fármaco alcaloide que se une de manera específica a ellos). El tamaño de los canales de liberación de calcio es 10 veces mayor que el de los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje, lo que permite un índice muy alto de difusión de Ca^{2+} hacia el sarcoplasma. El Ca^{2+} a continuación puede unirse a la troponina y estimular la contracción. Cuando ya no se estimula una fibra muscular, el Ca^{2+} se transporta de

Figura 12-16
Acoplamiento entre excitación y contracción en el músculo esquelético. 1) La ACh liberada por neuronas motoras somáticas se une a receptores de ACh nicotínicos en el sarcolema, lo que causa una despolarización que estimula 2) canales sensibles a voltaje, lo que produce potenciales de acción. 3) La conducción de potenciales de acción a lo largo de los túbulos transversos estimula la abertura de canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje. 4) Estos canales en los túbulos transversos están acoplados mecánicamente a canales de liberación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático, lo que hace que se abran. A continuación, el Ca^{2+} se difunde hacia afuera del retículo sarcoplasmático, de modo que puede unirse a la troponina y estimular la contracción muscular. AP R



regreso hacia el retículo sarcoplasmático. Ahora, para que mejor se entienda cómo están reguladas la liberación y la captación de Ca^{2+}, debe describirse un orgánulo más adentro de la fibra muscular.

Las cisternas terminales del retículo sarcoplasmático están separadas por sólo una brecha muy estrecha de los **túbulos transversos** (o **túbulos T**), que son "túneles" membranosos estrechos que se forman a partir del sarcolema y que son continuos con él. Así, los túbulos transversos se abren hacia el ambiente extracelular por medio de poros en la superficie celular (figura 12-15), y tienen la capacidad para conducir potenciales de acción. Ahora está preparado el terreno para explicar con exactitud cómo una neurona motora estimula una fibra muscular para que se contraiga.

Como se describió, la liberación de acetilcolina desde terminales de axón en las uniones neuromusculares (placas terminales motoras) causa activación eléctrica de fibras de músculo esquelético. Se producen *potenciales de placa terminal* (análogos a los EPSP descritos en el capítulo 7) que generan potenciales de acción cuando alcanzan una magnitud umbral de despolarización. Los potenciales de acción en células musculares, al igual que los que ocurren en células nerviosas, son eventos de todo o nada que se regeneran a lo largo de la membrana plasmática. Esto se debe a que los canales sensibles a voltaje que producen potenciales de acción están ubicados inmediatamente adyacentes a las placas terminales motoras y a lo largo del sarcolema y los túbulos transversos. Es necesario recordar que los potenciales de acción comprenden el flujo de iones entre los ambientes extracelular e intracelular a través de una membrana plasmática que separa estos dos compartimientos; por ende, en células musculares, pueden conducirse potenciales de acción hacia el interior de la fibra a través de la membrana de los túbulos transversos.

Los túbulos transversos contienen **canales de calcio sensibles a voltaje**, también llamados *receptores de dihidropiridina (DHP)* (el nombre proviene de una clase de fármacos que se unen de manera específica a estos canales y los bloquean) que responden a la despolarización de membrana. Cuando los túbulos transversos conducen potenciales de acción, los canales de calcio sensibles a voltaje sufren un cambio conformacional (de forma). Hay un acoplamiento molecular directo entre estos canales sobre los túbulos transversos y los canales de liberación de calcio (receptores de rianodina) en el retículo sarcoplasmático. El cambio conformacional en los canales sensibles a voltaje en los túbulos transversos hace de manera directa que se abran los canales de liberación de calcio en el retículo sarcoplasmático. Esto libera Ca^{2+} hacia el citoplasma, lo que aumenta la concentración citoplasmática de Ca^{2+} y estimula la contracción (figura 12-16). El proceso mediante el cual los potenciales de acción causan contracción se llama **acoplamiento entre excitación y contracción** (figura 12-17).

Ese mecanismo de acoplamiento entre excitación y contracción en el músculo esquelético se ha descrito como un *mecanismo de liberación electromecánico,* porque los canales de calcio sensibles a voltaje y los canales de liberación de calcio están físicamente (mecánicamente) acoplados. Como resultado, el Ca^{2+} entra al citoplasma desde el retículo sarcoplasmático donde se almacena; sin embargo, este mecanismo de liberación electromecánica no es toda la historia de cómo los potenciales de acción estimulan la contracción de músculos esqueléticos.

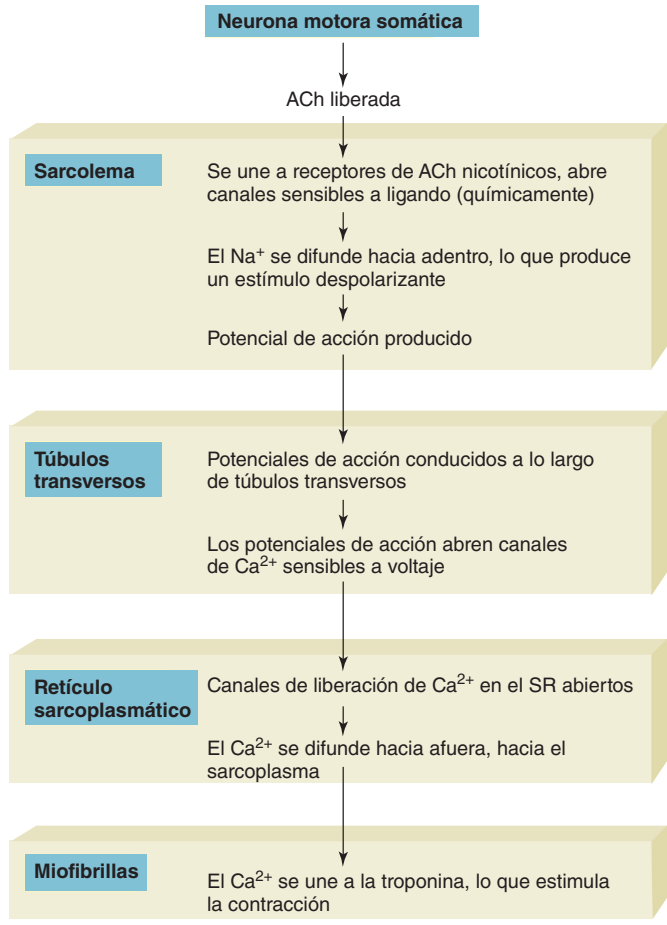


Figura 12-17 Resumen del acoplamiento entre excitación y contracción. La excitación eléctrica de la fibra muscular —es decir, potenciales de acción conducidos a lo largo del sarcolema y por los túbulos transversos— desencadena la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplasmático. Dado que la unión de Ca^{2+} a la troponina lleva a contracción, puede decirse que el Ca^{2+} acopla la excitación a la contracción.

La membrana del retículo sarcoplasmático también contiene un tipo de canal de liberación de Ca^{2+} que se abre en respuesta a un aumento de la concentración de Ca^{2+} en el citoplasma. Así, estos canales de liberación de calcio están regulados por un *mecanismo de liberación de Ca^{2+} inducido por Ca^{2+}*. Este mecanismo contribuye de manera significativa al acoplamiento entre excitación y contracción en el músculo esquelético, y en el músculo cardiaco es el mecanismo del cual depende más el acoplamiento entre excitación y contracción (figura 12-34, paso 4).

Relajación muscular

En tanto siguen produciéndose potenciales de acción —que es mientras se mantiene la estimulación neural del músculo—, los canales de liberación de calcio en el retículo sarcoplasmático permanecerán abiertos, el Ca^{2+} se difundirá de manera pasiva hacia afuera del retículo sarcoplasmático, y la concentración de Ca^{2+} del sarcoplasma permanecerá alta. De este modo, el Ca^{2+} permanecerá fijo a la troponina y el ciclo de puente seguirá manteniendo la contracción.

A fin de suspender el ciclo de formación de puentes, la producción de potenciales de acción debe cesar. De este modo, los canales de liberación de calcio se cerrarán, de manera que el Ca^{2+} ya no puede difundirse de manera pasiva hacia afuera de las cisternas terminales. Las bombas de transporte activo para Ca^{2+}—llamadas **bombas de Ca^{2+}-ATPasa**— en el retículo sarcoplasmático a continuación acumulan Ca^{2+} y lo mantienen secuestrado del citoplasma. Esto evitará la unión de Ca^{2+} a troponina, de modo que la tropomiosina puede reasumir su posición que bloquea la unión de las cabezas de miosina a actina. Dado que la hidrólisis de ATP da energía a las bombas de transporte activo, se requiere ATP para la relajación muscular, así como para la contracción muscular (figura 12-34).

PUNTOS DE CONTROL

3a. Con referencia a la teoría del filamento deslizante, explique cómo las longitudes de las bandas A, I y H cambian durante la contracción.

3b. Describa un ciclo de actividad de puente durante la contracción y comente el papel del ATP en este ciclo.

4a. Dibuje un sarcómero en un músculo relajado y un sarcómero en un músculo contraído; describa el nombre de las bandas en cada uno. ¿Cuál es la importancia de las diferencias en sus dibujos?

4b. Describa la estructura molecular de la miosina y la actina. ¿Cómo están colocadas la tropomiosina y la troponina en los filamentos delgados?, ¿cómo funcionan en el ciclo de contracción?

5a. Use un diagrama de flujo para mostrar la secuencia de eventos desde el momento en que se libera ACh desde una terminación nerviosa hasta el momento en que se libera Ca^{2+} a partir del retículo sarcoplasmático.

5b. Explique los requerimientos de Ca^{2+} y ATP en la contracción y relajación musculares.

12.3 CONTRACCIÓN DE MÚSCULOS ESQUELÉTICOS

La contracción de músculos genera tensión, que permite que los músculos se acorten y, por eso, que desempeñen trabajo. La fuerza de contracción de los músculos esqueléticos puede ser suficientemente grande como para vencer la carga sobre un músculo para que ese músculo se acorte.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

6. Distinguir entre los diferentes tipos de contracciones musculares.

7. Identificar el componente de serie elástica, y explicar la relación entre longitud y tensión en músculos estriados.

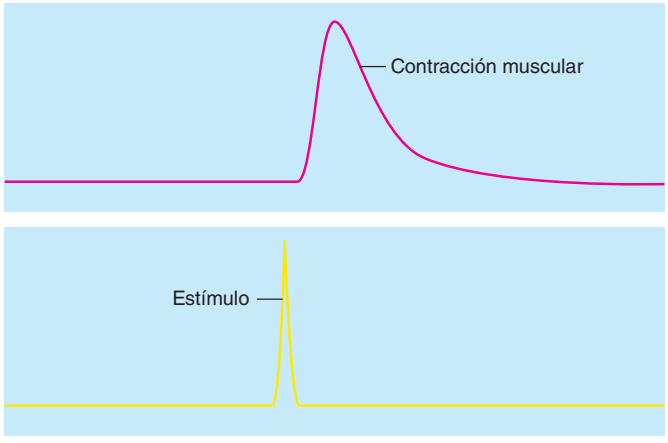
Las contracciones de músculos esqueléticos por lo general producen movimientos de huesos y articulaciones, que actúan como palancas para mover las cargas contra las cuales se ejerce la fuerza del músculo; sin embargo, la conducta contráctil del músculo se estudia con mayor facilidad *in vitro* (fuera del cuerpo) que *in vivo* (dentro del cuerpo). Cuando un músculo —por ejemplo, el gastrocnemio (músculo de la pantorrilla) de una rana— se estudia *in vitro*, por lo general se monta de modo que un extremo esté fijo y el otro sea movible. La fuerza mecánica de la contracción muscular se transduce (cambia) hacia una corriente eléctrica, que se puede amplificar y desplegar en un dispositivo de registro (figura 12-18). De esta manera, es posible estudiar la conducta contráctil de todo el músculo en respuesta a descargas eléctricas.

Contracción espasmódica, suma y tétanos

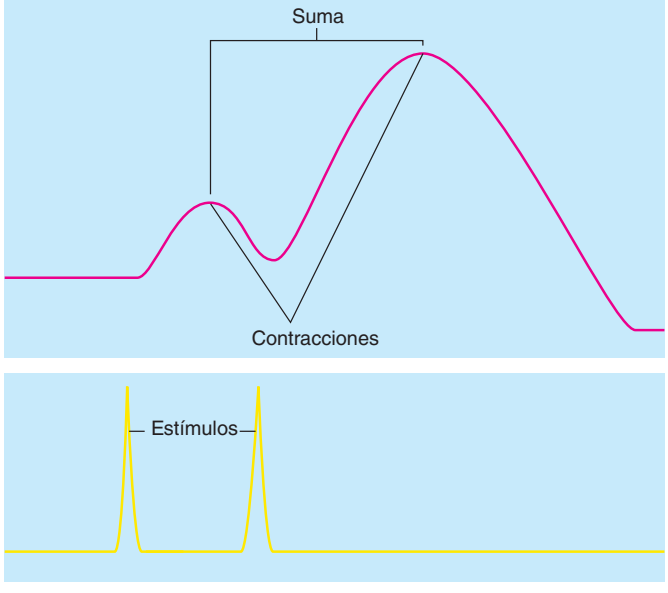
Las contracciones de músculos aislados en respuesta a descargas eléctricas imitan la conducta de los músculos cuando se contraen dentro del cuerpo. Cuando se estimula el músculo con una descarga eléctrica de suficiente voltaje, se contrae y relaja con rapidez; esta respuesta se llama **contracción espasmódica** (figura 12-18*a*). La descarga produce un potencial de acción que es conducido a lo largo del sarcolema y estimula la liberación de Ca^{2+} a partir del retículo sarcoplasmático. Estos eventos ocurren durante el *periodo latente* entre el estímulo y la contracción; a continuación el Ca^{2+} se une a la troponina y estimula la contracción muscular. Si se suministra una segunda descarga eléctrica antes de que el músculo haya tenido oportunidad para relajarse por completo de la primera contracción, la segunda contracción estará "a horcajadas" sobre la primera. Esta respuesta se llama **suma** (figura 12-18*b*).

El aumento del voltaje del estímulo incrementa la frecuencia de potenciales de acción y la cantidad de Ca^{2+} en el sarcoplasma, lo que aumenta la fuerza de la contracción de cada fibra. El incremento del voltaje del estímulo también activa más fibras musculares, y las recluta hacia la contracción. Ocurren eventos análogos *in vivo* en respuesta a la activación de unidades motoras. Por este medio, las contracciones de músculos esqueléticos pueden ser *graduadas*, o variadas —un requisito para el control apropiado de los movimientos esqueléticos—. Puesto que la estimulación de fibras musculares por lo general da lugar a contracciones completas de las mismas, las contracciones musculares más fuertes son producidas en su mayor parte por *reclutamiento* de más fibras musculares hacia la contracción. Por medio de variaciones del número de fibras musculares que participan en la contracción, los músculos esqueléticos producen **contracciones graduadas**.

Si el estimulador se ajusta para que suministre de manera automática una frecuencia creciente de descargas eléctricas, el tiempo de relajación entre contracciones espasmódicas sucesivas se hará cada vez más corto a medida que la fuerza de la contracción aumenta de amplitud. Este efecto se conoce como **tétanos incompleto** (figura 12-19). Por último, a una "frecuencia de fusión" particular de estimulación, no hay relajación visible entre contracciones espasmódicas sucesivas. La contracción es uniforme y sostenida, como lo es durante la contracción muscular normal *in vivo*. Esta contracción uniforme y sostenida se llama **tétanos completo**. (El término *tétanos* no debe confun-



(*a*)



(*b*)

Figura 12-18 **Contracción muscular y suma.** *a*) Una descarga eléctrica única a un músculo estimula una contracción muscular. Hay un periodo latente de un par de milisegundos entre la descarga y la contracción, que puede durar desde varios hasta 100 milisegundos, dependiendo del músculo. *b*) Una segunda descarga suministrada al músculo antes de que haya tenido oportunidad de relajarse por completo de la primera contracción da lugar a una segunda contracción que se suma con la primera para producir una contracción más fuerte.

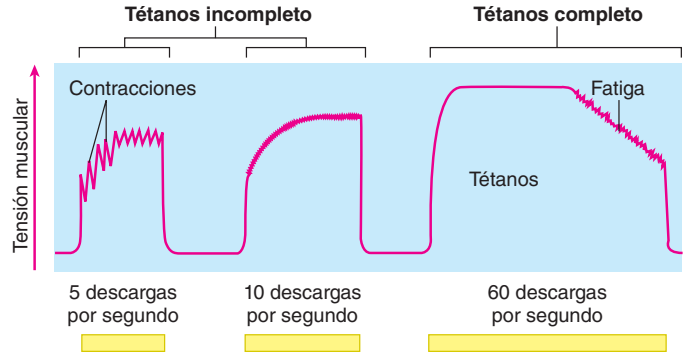


Figura 12-19 **Tétanos incompleto y completo.** Se suministran a un músculo estímulos en forma de descargas eléctricas y el músculo se contrae en respuesta a estos estímulos. Cuando los estímulos se suministran en sucesión rápida (p. ej., 5 a 10 descargas por segundo), las contracciones se suman para producir un tétanos incompleto –una contracción que es sostenida pero "con sacudidas". Una frecuencia de estimulación más rápida (p. ej., 60 descargas por segundo) puede producir una contracción pareja y sostenida conocida como tétanos completo. Si se mantiene esta frecuencia de estimulación, el músculo gradualmente pierde su capacidad para mantener la contracción; se fatiga.

dirse con la enfermedad del mismo nombre, que se acompaña de un estado doloroso de contractura muscular, o *tetania*.)

Si estos procedimientos se efectuaran en fibras musculares aisladas en lugar de sobre el músculo completo, se observaría una conducta similar. Es decir, la fibra muscular aislada presentaría una contracción espasmódica ante una descarga única y mostraría suma de contracciones espasmódicas si las descargas ocurrieran con rapidez una tras otra. Esto se debe a que sólo se requieren alrededor de 10 milisegundos (ms) para que un potencial de acción se conduzca a lo largo de toda una fibra muscular, mientras que la contracción puede durar tanto como 100 ms. Así, si los potenciales de acción se producen con rapidez en sucesión, el Ca^{2+} permanecerá en el citoplasma fijo a troponina, y el ciclo de puente continuará. En este caso incluso puede hacerse que la fibra muscular sostenga una contracción, como en el tétanos incompleto. Sin embargo, esta conducta de las fibras musculares individuales normalmente no ocurre *in vitro*. Como se describió, un axón motor somático inerva varias fibras musculares para formar una *unidad motora* (figura 12-4). Cuando se activa el axón motor, todas las fibras musculares que inerva se contraen.

Entonces, ¿cómo se pueden producir las contracciones uniformes y sostenidas del tétanos completo *in vivo*? Esto se hace mediante la **activación asincrónica** de unidades motoras. Las fibras musculares de algunas unidades motoras empiezan a contraerse de manera espasmódica cuando las de unidades motoras previamente activadas empiezan a relajarse, lo que produce una contracción continua de todo el músculo a partir de las contracciones con sacudidas de las contracciones espasmódicas de unidades motoras separadas.

Efecto de escalera

Si el voltaje de las descargas eléctricas suministrado a un músculo aislado *in vitro* se aumenta de manera gradual desde cero, la fuerza de las contracciones espasmódicas del músculo aumentará en consecuencia, hasta un valor máximo al cual se estimulan todas las fibras musculares. Esto demuestra la naturaleza graduada de la contracción muscular. Si se da una serie de descargas eléctricas a su voltaje máximo a un músculo fresco, de modo que cada descarga produzca una contracción espasmódica separada, cada una de las contracciones espasmódicas evocadas será sucesivamente más fuerte, hasta un máximo. Lo anterior demuestra el **efecto de escalera**, que quizá represente un efecto de calentamiento previo al ejercicio, y se cree que se

debe a un aumento del Ca^{2+} intracelular, que se necesita para la contracción muscular.

Tipos de contracciones musculares

Para que las fibras musculares se acorten cuando se contraen, deben generar una fuerza mayor que las fuerzas opuestas que actúan para evitar el movimiento de la inserción del músculo. Por ejemplo, cuando se levanta un peso al flexionar la articulación del codo, la fuerza que se produce por la contracción del músculo bíceps braquial es mayor que la fuerza de gravedad sobre el objeto que se está levantando. La tensión producida por la contracción de cada fibra muscular por separado no basta para vencer la fuerza opuesta, pero las contracciones combinadas de muchas fibras musculares pueden ser suficientes para vencer la fuerza opuesta y flexionar el antebrazo. En este caso, la longitud del músculo y todas sus fibras se acortan.

Dicho proceso puede observarse al examinar la **curva de fuerza-velocidad**. El gráfico de la figura 12-20 muestra la relación inversa entre la fuerza que se opone a la contracción muscular (la carga contra la cual el músculo debe trabajar) y la velocidad de acortamiento del músculo. La tensión producida por el músculo que se está acortando es apenas mayor que la fuerza (carga) en cada valor, lo que hace que el músculo se acorte. En estas condiciones experimentales controladas, la fuerza de contracción es constante a cada carga; así, esta contracción muscular durante el acortamiento se llama **contracción isotónica** (*iso*, "mismo"; *tónica*, "fuerza").

Si la carga es de cero, un músculo se contrae y se acorta con su velocidad máxima. A medida que aumenta la carga, la velocidad de acortamiento muscular disminuye. Cuando la fuerza que se opone a la contracción (la carga) se hace suficientemente grande, el músculo es incapaz de acortarse cuando ejerce una tensión dada. Es decir, su velocidad de acortamiento es de cero. En este punto, en el cual la tensión del músculo no causa acortamiento muscular, la contracción se llama **contracción isométrica** (literalmente, "misma longitud").

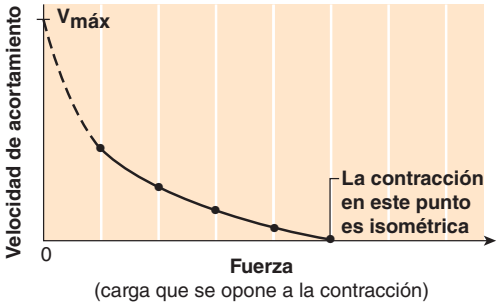


Figura 12-20 **Curva de fuerza-velocidad.** Este gráfico ilustra la relación inversa entre la fuerza que se opone a la contracción muscular (la carga contra la cual el músculo debe trabajar) y la velocidad de acortamiento muscular. Una fuerza suficientemente grande impide que el músculo se acorte, de modo que la contracción es isométrica. Si no hay fuerza actuando contra la contracción muscular, la velocidad de acortamiento es máxima ($V_{máx}$). Dado que esto no puede medirse (porque siempre habrá algo de carga), la posición estimada de la curva se muestra con una línea discontinua.

La contracción isométrica puede producirse de manera voluntaria, por ejemplo, al levantar un peso y mantener el antebrazo en una posición parcialmente flexionada. Después es posible aumentar la tensión muscular producida al reclutar más fibras musculares hasta que el músculo empieza a acortarse; en este punto, la contracción isométrica se convierte en isotónica.

Cuando un músculo se contrae, ejerce tensión sobre sus fijaciones. Si esta tensión es igual a la fuerza opuesta (carga), la longitud del músculo permanece igual, y el músculo produce una contracción isométrica. Si la tensión del músculo es mayor que la carga, el músculo se acorta cuando se contrae, lo cual puede ser una contracción isotónica, pero puede describirse de manera más general como una **contracción concéntrica** (o **con acortamiento**). Cuando una fuerza ejercida sobre un músculo para estirarlo es mayor que la fuerza de contracción muscular, esa fuerza estirará el músculo. En otras palabras, el músculo se alargará *a pesar de* su contracción; esto se conoce como **contracción excéntrica** (o **con alargamiento**). Por ejemplo, cuando se hace ejercicio con una mancuerna, el músculo bíceps braquial produce una contracción concéntrica a medida que se flexiona el antebrazo. Cuando se baja suavemente la mancuerna de regreso a la posición en reposo, el bíceps produce una contracción excéntrica. La fuerza de contracción del bíceps en este ejemplo permite que la mancuerna se baje suavemente contra la fuerza de gravedad a medida que el bíceps se alarga.

Otro ejemplo de contracciones musculares excéntricas ocurre cuando se salta desde una altura y se aterriza en una posición con las piernas flexionadas. En este caso, los músculos extensores de las piernas (el grupo del cuadríceps femoral) se contraen de manera excéntrica para absorber algo del impacto, y la mayor parte de la energía absorbida por los músculos se disipa como calor. De manera menos notoria (y un poco menos dolorosa), estos músculos también se contraen de manera excéntrica cuando se hace *jogging* cuesta abajo o se desciende caminando una montaña empinada.

PISTAS de investigación clínica

María experimentó fatiga y dolor musculares cuando estaba haciendo extensiones de la pierna en un aparato en el gimnasio, donde las pesas se levantan mediante la contracción de los músculos del cuadríceps femoral y después se llevan de regreso a la posición de reposo mediante el movimiento de retorno.

- ¿Qué tipos de contracciones musculares se efectúan cuando se hace una extensión de pierna y el movimiento de retorno?
- ¿Cómo podría su concentración alta de Ca^{2+} en sangre contribuir a la fatiga y al dolor musculares cuando está realizando este ejercicio?

Componente elástico-de serie

Para que un músculo se acorte cuando se contrae y, así, para que mueva su inserción hacia su origen, las partes no contráctiles del músculo y el tejido conjuntivo de sus tendones primero se deben tensar mediante tracción. Estas estructuras, en particular las fibras de colágeno en los tendones y los tejidos conjuntivos del músculo, y las moléculas de titina dentro de los sarcómeros, tie-

nen *elasticidad*. Es decir, muestran resistencia a la distensión, y vuelven a su longitud en reposo cuando se libera la fuerza que produjo la distensión. Estas estructuras elásticas proporcionan un **componente elástico en serie**, así llamado porque están en línea (en serie) con la fuerza de contracción muscular. El componente elástico en serie debe tensarse antes de que la contracción muscular pueda dar lugar a acortamiento del músculo.

Cuando el músculo gastrocnemio se estimuló con una descarga eléctrica única como se describió, la amplitud de la contracción espasmódica se redujo porque parte de la fuerza de contracción se usó para estirar el componente elástico-de serie. Así, el suministro rápido de una segunda descarga produjo un mayor grado de acortamiento muscular que la primera descarga, lo que culminó en la frecuencia de fusión de estimulación con tétanos completo, en la cual la fuerza de la contracción fue mucho mayor que la de contracciones espasmódicas individuales.

Parte de la energía usada para estirar el componente elástico-de serie durante la contracción muscular se libera mediante retroceso elástico cuando el músculo se relaja. Este retroceso elástico, que ayuda a los músculos a regresar a su longitud en reposo, es en particular importante para los músculos involucrados en la respiración. Como se verá en el capítulo 16, la inspiración se produce por contracción muscular, y la espiración, mediante el retroceso elástico de las estructuras torácicas que se estiraron durante la inspiración.

Relación entre longitud y tensión

La fuerza de la contracción de músculo está influida por diversos factores, como el número de fibras dentro del músculo que se estimulan para contraerse, la frecuencia de la estimulación, el grosor de cada fibra muscular (las fibras más gruesas tienen más miofibrillas y, así, pueden ejercer más potencia), y la longitud inicial de las fibras musculares cuando están en reposo.

Se presenta una longitud en reposo "ideal" para las fibras de músculo estriado y es la longitud a la cual pueden generar fuerza máxima. La fuerza que genera el músculo cuando se contrae por lo general se mide como la fuerza necesaria para evitar que se acorten. El músculo está hecho para contraerse de manera isométrica, y la fuerza requerida para evitar que se acorte se mide como la *tensión* producida; esa tensión es máxima cuando los sarcómeros están a una longitud de 2.0 a 2.25 µm (figura 12-21). Como resulta ser, esta es la longitud de los sarcómeros cuando los músculos están a sus longitudes en reposo normales. En el cuerpo, esta longitud en reposo normal se mantiene mediante contracciones reflejas en respuesta al estiramiento pasivo (sección 12.5).

Cuando las longitudes de los sarcómeros son de más de alrededor de 2.2 µm, la tensión producida por la contracción muscular disminuye con la longitud creciente del sarcómero. Esto se debe a que hay menos interacciones de puentes de miosina con actina. Cuando los sarcómeros alcanzan una longitud de alrededor de 3.6 µm, no hay superposición de filamentos gruesos y delgados, y no pueden ocurrir interacciones entre miosina y actina; por lo tanto, el músculo produce tensión cero (figura 12-21).

Cuando la longitud del sarcómero es de menos de 2.0 µm, la fuerza generada por la contracción muscular declina con la longitud decreciente del sarcómero (figura 12-21). Esto se debe a que la acción de puente se hace menos eficaz conforme la

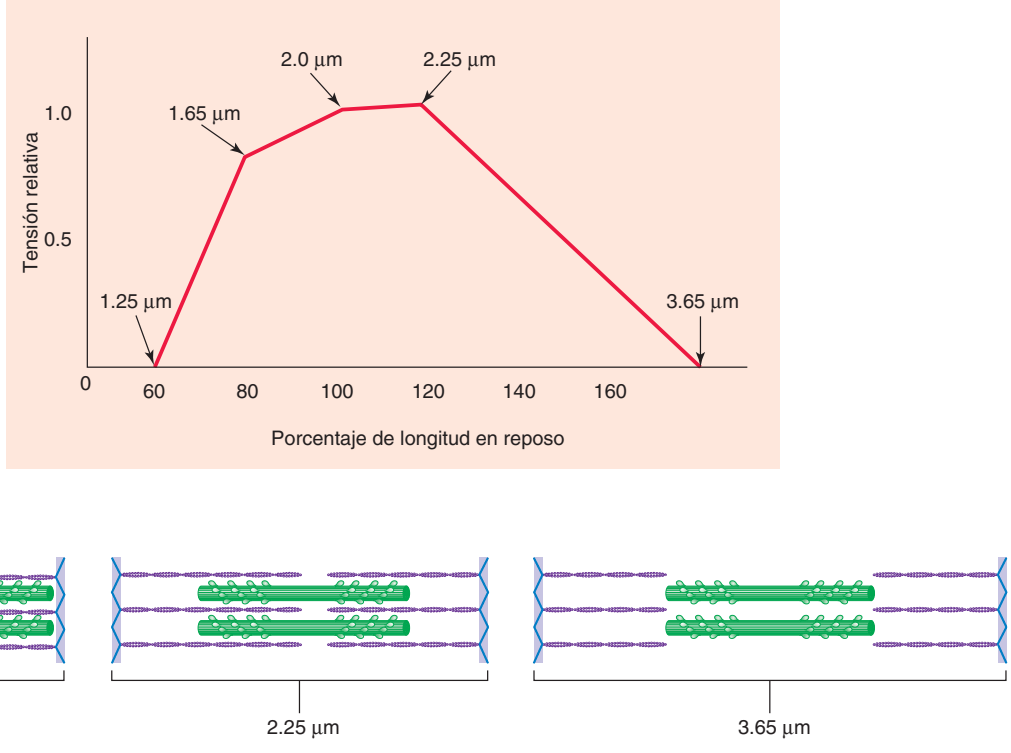


Figura 12-21 **Relación entre longitud y tensión en los músculos esqueléticos.** La tensión relativa máxima (1.0 en el eje y) se logra cuando el músculo está a 100 a 120% de su longitud en reposo (longitudes del sarcómero de 2.0 a 2.25 µm). Los aumentos o decrementos de las longitudes del músculo (y del sarcómero) originan disminuciones rápidas de la tensión.

fibra muscular se acorta y se engruesa, debido a: 1) el desarrollo de fuerzas que se oponen (como la presión de líquido del sarcoplasma) conforme la fibra muscular se acorta, y 2) la distancia creciente entre filamentos gruesos y delgados a medida que la fibra muscular se engruesa. La doble superposición de filamentos delgados (véase el sarcómero izquierdo en la figura 12-21) puede interferir más con la acción de puentes. La fuerza de la contracción muscular declina aún más cuando los filamentos gruesos están contiguos contra los discos Z a una longitud del sarcómero de 1.7 µm. Esto puede deberse a la deformación de la miosina. A una longitud del sarcómero de 1.25 µm, el músculo produce fuerza cero (figura 12-21).

✔ PUNTOS DE CONTROL

6a. Explique cómo pueden producirse contracciones graduadas y contracciones uniformes y sostenidas *in vitro* e *in vivo*.

6b. Distinga entre contracciones isotónica, isométrica, concéntrica y excéntrica. Describa qué factores determinan si una contracción será isométrica o isotónica.

7a. Identifique la naturaleza y la importancia fisiológica del componente elástico-de serie de la contracción muscular.

7b. Describa la relación entre la longitud del músculo en reposo y la fuerza de su contracción.

12.4 REQUERIMIENTOS DE ENERGÍA DE MÚSCULOS ESQUELÉTICOS

Los músculos esqueléticos generan ATP por medio de respiración celular y mediante el uso de grupos fosfato donados por la creatina fosfato. Las capacidades aeróbicas de fibras de músculo esquelético difieren de acuerdo con el tipo de fibra muscular, que se distinguen por su rapidez de contracción, color y principal modo de metabolismo de energía.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

8. Explicar el papel de la creatina y el fosfato de creatina en la función muscular.

9. Distinguir los diferentes tipos de fibras de músculo esquelético.

10. Describir la capacidad aeróbica, el umbral de lactato y la fatiga muscular.

11. Explicar cómo el entrenamiento con ejercicio afecta los músculos esqueléticos.

Alrededor de 70% de la energía (ATP) consumida por los músculos es utilizado por la miosina ATPasa en los sarcómeros para contracción y aproximadamente 30% es usado principalmente para el transporte de Ca^{2+} por el retículo sarcoplasmático a fin de permitir la relajación muscular. La mayor parte de la energía de los músculos esqueléticos en reposo (que no están haciendo ejercicio) proviene de la respiración aeróbica de ácidos grasos. Durante el ejercicio, también se utilizan como fuentes de energía glucógeno muscular y glucosa en sangre (figura 12-22).

La glucosa en sangre puede usarse porque las contracciones de músculo esquelético durante el ejercicio estimulan la inserción de transportadores GLUT4 en el sarcolema (figura 6-17). Esto ocurre principalmente en los túbulos transversos, que comprenden la mayor parte del área de superficie del sarcolema. Mientras más intenso es el ejercicio, mayor será el número de transportadores GLUT4 insertados y, así, mayor será la tasa de captación de glucosa (figura 12-23). Esto es similar a la acción de la insulina, que también estimula la inserción de transportadores GLUT4 hacia el sarcolema y la captación de

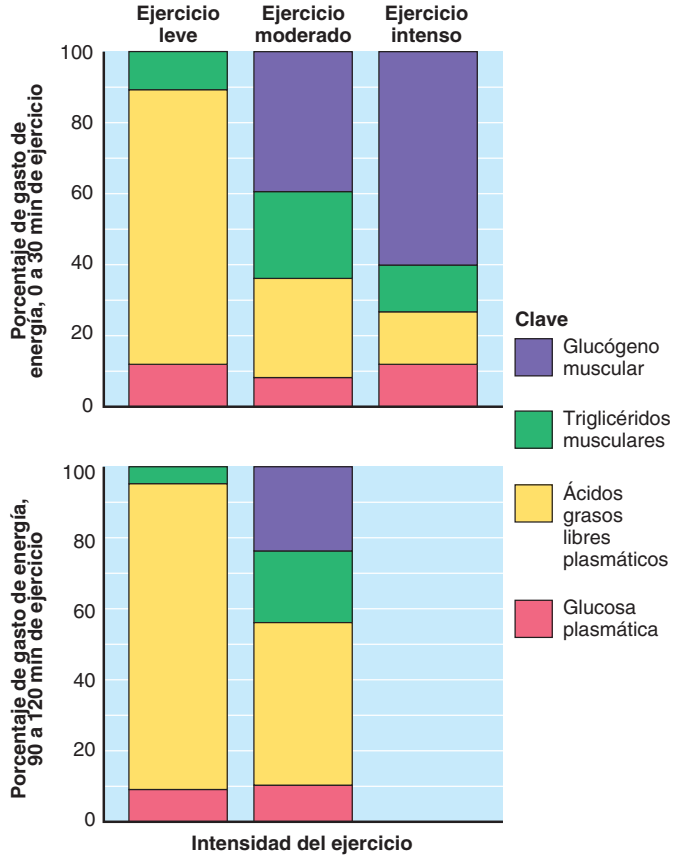


Figura 12-22 Consumo de combustible por el músculo durante el ejercicio. Contribuciones relativas de la glucosa plasmática, los ácidos grasos libres en el plasma, el glucógeno muscular y los triglicéridos musculares al consumo de energía de músculos que están haciendo ejercicio. Se muestran durante el ejercicio leve (25% de la $\dot{V}O_2$ máx), moderado (65% de la $\dot{V}O_2$ máx) e intenso (85% de la $\dot{V}O_2$ máx). No se dispone de datos para ejercicio intenso efectuado a 90 a 120 minutos.

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

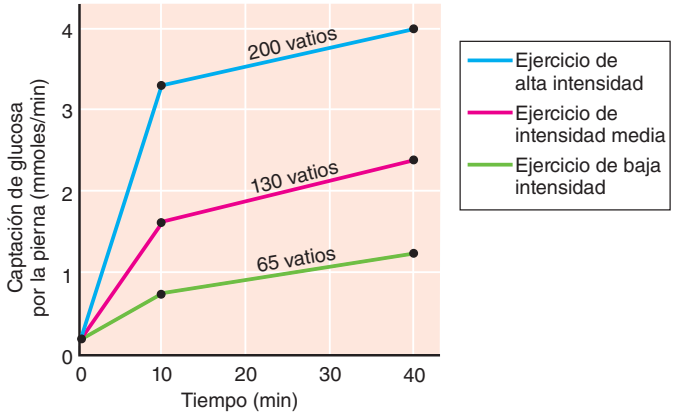


Figura 12-23 Captación de glucosa en el músculo de la pierna durante el ejercicio con un ergómetro de bicicleta. Note que la captación de glucosa sanguínea aumenta con la intensidad (medida en vatios) y con el tiempo de ejercicio. La captación aumentada se debe en su mayor parte a la capacidad de la contracción muscular para aumentar la cantidad de transportadores GLUT4 en el sarcolema.

glucosa por músculos esqueléticos (figura 11-30). Sin embargo, los mecanismos de emisión de señales mediante los cuales el ejercicio y la insulina estimulan la inserción de GLUT4 son diferentes, de modo que sus efectos pueden ser aditivos. Además de captación aumentada de glucosa, el ejercicio promueve la inhibición de la síntesis de glucógeno y la captación y oxidación aumentadas de ácidos grasos.

Metabolismo de músculos esqueléticos

Los músculos esqueléticos tienen metabolismo anaeróbico durante los primeros 45 a 90 segundos de ejercicio moderado a intenso, porque el sistema cardiopulmonar requiere esta cantidad de tiempo para aumentar de manera suficiente el aporte de oxígeno a los músculos que están haciendo ejercicio. Si el ejercicio es moderado, la respiración aeróbica contribuye con la principal porción de los requerimientos de energía del músculo esquelético después de los primeros 2 minutos de ejercicio.

Captación máxima de oxígeno

El hecho de si el ejercicio es leve, moderado o pesado para una persona dada depende de la capacidad máxima de esa persona para ejercicio aeróbico. El índice máximo de consumo de oxígeno (mediante respiración aeróbica) en el cuerpo se llama **captación máxima de oxígeno**, o **capacidad aeróbica**, y a menudo se expresa en forma abreviada como la $\dot{V}_{O_2}$ **máx**. Puede medirse con exactitud al hacer que una persona haga ejercicio intenso sobre una banda sin fin o en una bicicleta con dispositivos que midan la ventilación y el contenido de oxígeno del aire inspirado y del aire espirado. Más comúnmente, la $\dot{V}_{O_2}$ máx sólo se estima mediante el uso de ecuaciones que lo relacionan con la frecuencia cardiaca y la tasa de trabajo durante el ejercicio.

La $\dot{V}_{O_2}$ máx está determinada principalmente por la edad, el tamaño y el sexo de una persona; es 15 a 20% más alta para varones que para mujeres, y más alta a los 20 años de edad en ambos sexos. La $\dot{V}_{O_2}$ máx varía de alrededor de 12 ml de O_2 por minuto por kilogramo de peso corporal para personas de mayor edad, sedentarias, hasta 84 ml por minuto por kilogramo para atletas varones jóvenes, pertenecientes a la élite de más alto rendimiento. Algunos atletas de clase mundial tienen $\dot{V}_{O_2}$ máx de dos veces el promedio para su edad y sexo; esto parece deberse en su mayor parte a factores genéticos, pero el entrenamiento puede aumentar alrededor de 20% la captación máxima de oxígeno.

La intensidad del ejercicio también puede definirse por el **umbral de lactato** (o **anaeróbico**), que es el posrcentaje de la captación máxima de oxígeno al cual ocurre un aumento significativo de la concentración de lactato en sangre. Por ejemplo, en personas sanas promedio aparece una cantidad importante de lactato en sangre cuando el ejercicio se efectúa a alrededor de 50 a 70% de la $\dot{V}_{O_2}$ máx.

Durante el ejercicio ligero (alrededor de 25% de la $\dot{V}_{O_2}$ máx), los músculos que están haciendo ejercicio obtienen la mayor parte de su energía a partir de la respiración aeróbica de ácidos grasos, los cuales se derivan principalmente de grasa almacenada en el tejido adiposo, y en menor grado a partir de triglicéridos almacenados en los músculos (figura 12-22). Cuando una persona hace ejercicio justo por debajo del umbral de lactato, donde el ejercicio puede describirse como moderado (a 50 a 70% de la $\dot{V}_{O_2}$ máx), la energía se deriva casi por igual de ácidos grasos y glucosa (que se obtiene a partir de glucógeno muscular almacenado y el plasma sanguíneo). En contraste, la glucosa que proviene de estas fuentes proporciona dos terceras partes de la energía para músculos durante el ejercicio pesado por arriba del umbral de lactato.

Durante el ejercicio, la proteína transportadora para la difusión facilitada de glucosa (GLUT4) se mueve hacia la membrana plasmática de la fibra muscular, de modo que la célula puede captar una cantidad creciente de glucosa sanguínea (figura 12-23). La captación de glucosa plasmática satisface 15 a 30% de las necesidades de energía del músculo durante el ejercicio moderado, y hasta 40% durante el ejercicio muy pesado. Esto produciría hipoglucemia si el hígado no aumentara su producción de glucosa. El hígado aumenta su producción de glucosa principalmente por medio de hidrólisis de su glucógeno almacenado, pero la gluconeogénesis (la producción de glucosa a partir de aminoácidos, lactato y glicerol) contribuye cada vez más a la producción de glucosa del hígado conforme se prolonga el ejercicio.

PISTAS de investigación clínica

Se encontró que María tenía una elevada captación de oxígeno máxima.

- ¿Qué sugiere esto de su estilo de vida?
- ¿Es probable que la queja de María sobre inusual fatiga muscular y dolor se deban simplemente a su ejercicio regular?

Deuda de oxígeno

Cuando una persona deja de hacer ejercicio, el índice de captación de oxígeno no regresa de inmediato a las cifras previas al ejercicio; regresa lentamente (la persona sigue resoplando durante cierto tiempo después); ese oxígeno extra se usa para pagar la **deuda de oxígeno** en que se incurre durante el ejercicio. La deuda de oxígeno incluye oxígeno que se extrajo de los depósitos de ahorros —hemoglobina en la sangre y mioglobina en el músculo (sección 16.6)—; el oxígeno extra requerido para el metabolismo por los tejidos calentados durante el ejercicio, y el oxígeno necesario para el metabolismo del ácido láctico producido durante metabolismo anaeróbico.

Fosfocreatina

Durante periodos de ejercicio breves e intensos, puede usarse ATP con mayor rapidez que aquella con la cual puede reabastecerse mediante metabolismo anaeróbico y respiración aeróbica. En estos periodos, la renovación rápida de ATP tiene importancia extrema para que el ejercicio continúe. La producción rápida de ATP se logra al combinar ADP con un fosfato inorgánico derivado de otro compuesto de alta energía en la célula muscular conocido como **fosfocreatina** o **fosfato de creatina**.

Dentro de las células musculares, la concentración de fosfocreatina es más de tres veces la concentración de ATP y representa una reserva lista de fosfato de alta energía que puede donarse de manera directa al ADP (figura 12-24). La producción de ATP a partir de ADP y fosfocreatina es tan eficiente que, aun cuando el índice de desintegración de ATP aumenta desde el reposo hasta el ejercicio, la concentración de ATP muscular sólo disminuye un poco en el músculo adaptado de manera aeróbica. Durante periodos de reposo, la reserva agotada de fosfocreatina puede restituirse mediante la reacción inversa: fosforilación de creatina con fosfato derivado del ATP.

La *creatina* se produce en el hígado y los riñones, y puede obtenerse una pequeña cantidad al comer carne y pescado. Además, algunos atletas toman monohidrato de creatina en complementos alimenticios, que se ha encontrado que aumenta 15 a 40% la fosfocreatina muscular. Casi todos los estudios indican que los complementos de creatina pueden aumentar el peso del músculo (debido a incremento de la entrada de agua a las fibras musculares), así como la fuerza y el rendimiento del mismo durante el ejercicio a corto plazo, de alta intensidad; sin embargo, no se ha observado que los complementos de creatina mejoren el rendimiento durante el ejercicio más sostenido. Estudios de los efectos a largo plazo de complementos de creatina en roedores sugieren posibles efectos perjudiciales para el hígado y los riñones, pero no se encuentran establecidas las implicaciones de estos estudios para la salud respecto a los complementos de creatina a largo plazo en humanos.

APLICACIÓN CLÍNICA

La enzima que transfiere fosfato entre creatina y ATP se llama **creatina cinasa**, o **creatina fosfocinasa**. El músculo esquelético y el músculo cardiaco tienen dos diferentes formas de esta enzima (tienen diferentes isoenzimas —sección 4.1). La isoenzima del músculo esquelético se encuentra elevada en la sangre de personas con distrofia muscular (enfermedad degenerativa de músculos esqueléticos). La concentración plasmática de la isoenzima característica del músculo cardiaco se halla elevada como resultado de infarto de miocardio (daño del músculo cardiaco) y, así, las mediciones de esta enzima se usan como medios para diagnosticar enfermedad del corazón.

PISTAS de investigación clínica

Los análisis de laboratorio revelaron que María tuvo concentraciones normales de creatina fosfocinasa (CPK) en la sangre.

- ¿Que sugiere este análisis acerca de la salud de sus músculos esqueléticos y corazón?

Fibras de contracción lenta y rápida

Las fibras de músculo esquelético pueden dividirse con base en su rapidez de contracción (el tiempo necesario para alcanzar tensión máxima) en **fibras de contracción lenta**, o **tipo I**, y **fibras de contracción rápida**, o **tipo II**. En general, los brazos tienen más fibras tipo II y, en consecuencia, son más rápidos que los músculos de las piernas. Estas diferencias de la rapidez de contracción se asocian con otras disimilitudes, entre ellas diferentes isoenzimas de miosina ATPasa que también pueden designarse lentas o rápidas. Por ejemplo, los investigadores han medido una diferencia de seis meses en la tasa de hidrólisis de ATP entre la miosina de los músculos sóleo lento y el psoas rápido. Los músculos extraoculares que colocan los ojos en una posición idónea tienen una proporción alta de fibras de contracción rápida, y alcanzan tensión máxima en alrededor de 7.3 milisegundos (ms [milésimas de segundo]). En contraste, el músculo sóleo en la pierna tiene una proporción alta de fibras de contracción lenta, y requiere alrededor de 100 ms para alcanzar tensión máxima (figura 12-25).

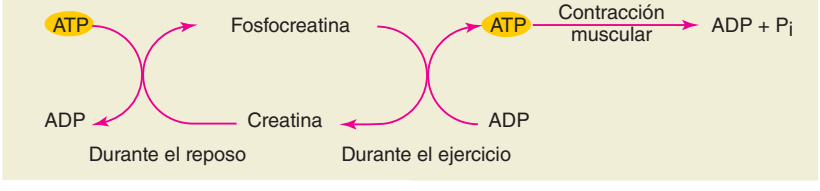


Figura 12-24 **Producción y uso de fosfocreatina en músculos.** La fosfocreatina sirve como una reserva muscular de fosfato de alta energía, usado para la formación rápida de ATP; estas reacciones son catalizadas por la creatina fosfocinasa (CPK).

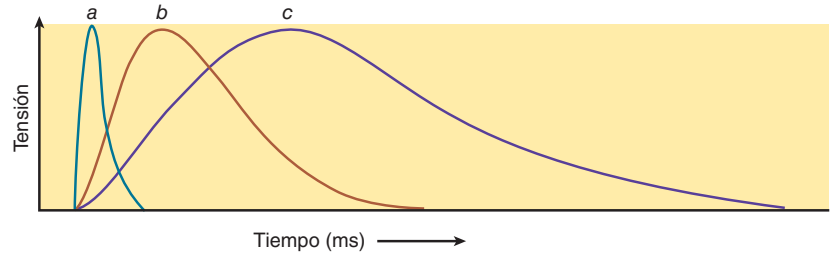


Figura 12-25 **Comparación de los índices a los cuales se desarrolla tensión máxima en tres músculos.** *a*) Músculos extraoculares; *b*) gastrocnemio de contracción relativamente rápida, y *c*) el músculo sóleo de contracción lenta.

Músculos como el sóleo son *músculos posturales*; pueden sostener una contracción durante un periodo prolongado sin fatiga. La resistencia a la fatiga demostrada por estos músculos es ayudada por otras características de las fibras de contracción lenta (tipo I) que los dota de una capacidad oxidativa alta para respiración aeróbica; por ende, las fibras tipo I a menudo se denominan **fibras oxidativas lentas**. Estas fibras tienen un rico aporte capilar, muchas mitocondrias y enzimas respiratorias aeróbicas, además de una concentración alta de *mioglobina*. La mioglobina es un pigmento de color rojo, similar a la hemoglobina en los eritrocitos, que mejora el aporte de oxígeno a las fibras de contracción lenta. Debido a su contenido alto de mioglobina, las fibras de contracción lenta también se llaman **fibras rojas**. Dado que las fibras musculares tipo I lentas pueden obtener todo el ATP que necesitan por medio de respiración aeróbica en mitocondrias, pueden contraerse sin fatiga (véase la sección que sigue) durante más tiempo que otros tipos de fibras musculares.

Las fibras de contracción rápida más gruesas (tipo II) tienen menos capilares y mitocondrias que las de contracción lenta y no tanta mioglobina; por ende, también se llaman **fibras blancas**. Las fibras de contracción rápida están adaptadas para metabolismo anaeróbico mediante una reserva grande de glucógeno y una concentración alta de enzimas glucolíticas.

Además de las fibras tipo I (de contracción lenta) y tipo II (de contracción rápida), los músculos del ser humano tienen un tipo de fibra intermedia. Estas fibras intermedias son de contracción rápida, pero también tienen capacidad oxidativa alta; por ende, son relativamente resistentes a la fatiga. Se llaman **fibras tipo IIA**, o **fibras oxidativas rápidas**, debido a su capacidad aeróbica. Las otras fibras de contracción rápida están adaptadas a condiciones anaeróbicas; éstas se llaman **fibras glucolíticas rápidas** debido a su índice alto de glucólisis; sin embargo, no todas las fibras glucolíticas rápidas son iguales. Hay diferentes fibras en esta clase, que tienen rapidez de contracción y capacidades glucolíticas variables. En algunos animales, las fibras glucolíticas rápidas extremas son del tipo designado **fibras tipo IIB**. En humanos, estas fibras glucolíticas tienen una proteína miosina diferente, e incluso habilidad oxidativa más baja que las fibras tipo IIB y, así, se designan **fibras tipo IIX**. Durante ejercicio máximo, las fibras tipo IIX tienen la tasa de consumo de ATP más alta, y la tasa más rápida de agotamiento de ATP y de fosfocreatina. En el cuadro 12-3 se comparan los tres tipos de fibras principales en seres humanos.

Cuadro 12-3 | Características de los tipos de fibra muscular

Característica	Oxidativa lenta/tipo I (roja)	Oxidativa rápida/tipo IIA (roja)	Glucolítica rápida/tipo IIX (blanca)
Diámetro	Pequeño	Intermedio	Grande
Grosor de la línea Z	Amplio	Intermedio	Estrecho
Contenido de glucógeno	Bajo	Intermedio	Alto
Resistencia a la fatiga	Alta	Intermedia	Baja
Capilares	Muchos	Muchos	Pocos
Contenido de mioglobina	Alto	Alto	Bajo
Respiración	Aeróbica	Aeróbica	Anaeróbica
Capacidad oxidativa	Alta	Alta	Baja
Capacidad glucolítica	Baja	Alta	Alta
Índice de contracción espasmódica	Lento	Más rápido	Más rápido
Contenido de miosina ATPasa	Bajo	Más alto	Más alto

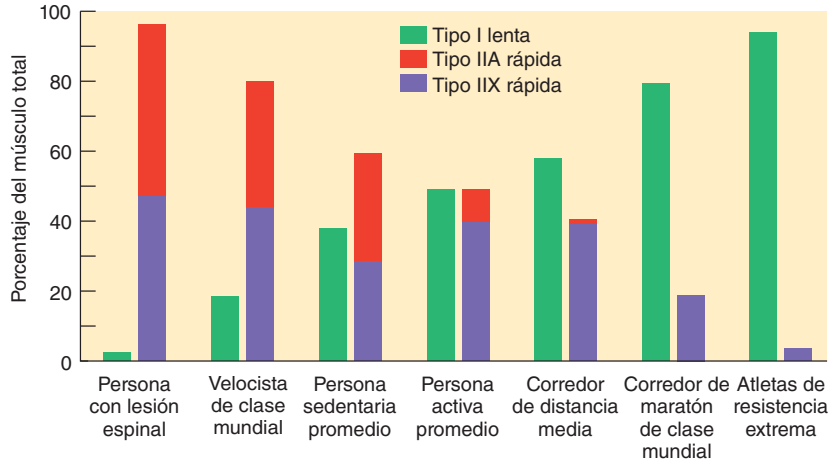


Figura 12-26 **Abundancia relativa de diferentes tipos de fibra muscular en diferentes personas.** El porcentaje de fibras tipo I lentas, fibras tipo IIX rápidas, y fibras tipo IIA rápidas intermedias en los músculos de diferentes personas varía tremendamente. Esto se debe a diferencias genéticas y a efectos del entrenamiento físico.

La proporción entre fibras de contracción rápida y lenta en los músculos varía tremendamente en las personas (figura 12-26). El porcentaje de fibras tipo I, de contracción lenta en los músculos cuadríceps femoral de las piernas, por ejemplo, puede variar desde menos de 20% (en personas que son excelentes corredores de carrera corta) hasta 95% (en quienes son buenos corredores de maratón). Se cree que estas diferencias dependen principalmente de disimilitudes en aspectos genéticos, aunque el entrenamiento físico también es un factor importante. Esto se demuestra mediante la desaparición completa de fibras tipo I del músculo de humanos después de una lesión de la médula espinal a largo plazo (figura 12-26).

Un músculo como el gastrocnemio contiene fibras de contracción tanto rápida como lenta, aunque predominan las de contracción rápida; sin embargo, un axón motor somático dado inerva fibras musculares de un solo tipo. Los tamaños de estas unidades motoras difieren; las unidades motoras compuestas de fibras de contracción lenta tienden a ser de menor tamaño (tienen menos fibras) que las de fibras de contracción rápida. Como se mencionó, las unidades motoras se reclutan desde las de menor tamaño hasta las de mayor tamaño cuando se requiere esfuerzo creciente; de este modo, las unidades motoras de menor tamaño con las fibras de contracción lenta se usarían más a menudo en actividades rutinarias. Las fibras motoras de mayor tamaño, con fibras de contracción rápida, que pueden ejercer mucha fuerza pero que metabolizan de manera anaeróbica y, así, se fatigan con rapidez, se usarían con frecuencia relativamente baja, y durante sólo periodos breves.

Fatiga muscular

La **fatiga muscular** puede definirse como una disminución reversible, inducida por el ejercicio, de la capacidad de un músculo para generar fuerza. La fatiga durante una contracción máxima sostenida, cuando se usan todas las unidades motoras y el índice de activación neural es máximo —como cuando se levanta un objeto en extremo pesado—, parece deberse a acumulación de K^+ extracelular. Las concentraciones de K^+ pueden hacerse en particular altas en los espacios estrechos de los túbulos transversos. (Recuerde que el K^+ abandona los axones y las fibras musculares durante la fase de repolarización de los potenciales de acción.) Esto despolariza el potencial de membrana de fibras musculares e interfiere con su capacidad para producir potenciales de acción. En estas circunstancias la fatiga sólo dura un tiempo breve y la tensión máxima puede producirse de nuevo después de menos de un minuto de reposo.

La fatiga muscular que ocurre durante otros tipos de ejercicio parece tener causas diferentes. Principalmente, hay agotamiento del glucógeno muscular, y capacidad reducida del retículo sarcoplasmático para liberar Ca^{2+}, lo que lleva a fracaso del acoplamiento entre excitación y contracción. Aunque se sabe que el fracaso de dicho acoplamiento produce fatiga muscular, las razones de ese fracaso —a pesar de cerca de un siglo de estudio— se entienden de manera incompleta.

Desde principios del siglo XX se ha sabido que la fatiga ocurre cuando se acumula lactato, y que la restitución de la respiración aeróbica permite que se recuperen el glucógeno, y la capacidad contráctil, del músculo. Lo anterior llevó a la creencia difundida de que el pH disminuido del músculo se origina por H^+ liberado a partir del ácido láctico y que el pH disminuido producido de esta manera causa fatiga muscular. Empero, una investigación que se encuentra en proceso sugiere que la producción de lactato quizá sea más coincidental con la fatiga muscular que una causa de esta última.

Varios otros cambios durante el ejercicio pueden producir fatiga muscular por medio de sus efectos sobre la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplasmático y estimulación de la contracción por Ca^{2+}. La contribución relativa de cada uno de estos cambios a la fatiga muscular depende del tipo de ejercicio realizado. Los cambios musculares con el ejercicio que tal vez contribuyan a la fatiga comprenden los siguientes:

1. Concentración aumentada de PO_4^{3-}, derivado de la desintegración de fosfocreatina, en el citoplasma. En la actualidad se cree que esto reduce la fuerza creada por puentes y que es un contribuidor importante a la fatiga muscular.
2. Una declinación de ATP, en particular alrededor de la unión de los túbulos transversos y el retículo sarcoplasmático, que puede obstaculizar la acción de las bombas de Ca^{2+}. El ATP declina de manera importante en fibras de contracción rápida durante el ejercicio de alta intensidad, pero no declina lo suficiente como para producir complejos de rigor (como en el *rigor mortis*). El ATP no declina de manera medible en las fibras de contracción lenta durante el ejercicio.
3. Agotamiento del glucógeno muscular. Los mecanismos mediante los cuales esto contribuye a fatiga no se entienden

por completo, pero parece disminuir la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplasmático.

4. ADP aumentado en el citoplasma. Esto causa una disminución de la velocidad del acortamiento muscular durante la fatiga muscular.

Lo anterior es una descripción de las razones por las cuales el tejido muscular puede fatigarse durante el ejercicio; sin embargo, cuando los humanos hacen ejercicio, a menudo experimentan fatiga *antes* de que los músculos en sí se hayan fatigado lo suficiente como para limitar el ejercicio. En otras palabras, la fuerza voluntaria máxima a menudo es menor que la fuerza máxima que los músculos en sí son capaces de producir. Esto demuestra **fatiga central**: fatiga muscular causada por cambios en el sistema nervioso central (CNS, del inglés *central nervous system*) más que por fatiga de los músculos en sí.

La evidencia sugiere que la fatiga central es compleja. En parte, comprende capacidad reducida de las "motoneuronas superiores" (interneuronas en el encéfalo dedicadas al control motor) para impulsar las "motoneuronas inferiores" (en la médula espinal). Así, la fatiga muscular tiene dos componentes: uno periférico (fatiga en los músculos en sí), y uno central (fatiga en el CNS que causa activación reducida de músculos por motoneuronas).

Adaptaciones de los músculos al entrenamiento con ejercicio

La captación máxima de oxígeno, obtenida durante el ejercicio muy extenuante, promedia 50 ml de O_2 por minuto por kilogramo de peso corporal en varones de 20 a 25 años de edad (en mujeres el promedio es 25% más bajo). Para atletas de resistencia entrenados (como nadadores, y corredores de largas distancias), las captaciones máximas de oxígeno pueden ser de hasta 86 ml de O_2 por minuto por kilogramo. Estas diferencias considerables afectan el umbral de lactato y, así, la cantidad de ejercicio que puede efectuarse antes de que la producción de ácido láctico aumente y los músculos empiecen a fatigarse. Además de tener una capacidad aeróbica más alta, los atletas bien entrenados también tienen un umbral de lactato que es un porcentaje más alto de su $\dot{V}_{O_2}$ máx; por ejemplo, el umbral de lactato de una persona no entrenada podría ser de 60% de la $\dot{V}_{O_2}$ máx, mientras que el umbral de lactato de un atleta entrenado puede ser de hasta 80% de la $\dot{V}_{O_2}$ máx. Así, estos atletas producen menos ácido láctico a una magnitud dada de ejercicio que la persona promedio y son menos proclives a experimentar fatiga que la persona promedio.

Dado que el agotamiento del glucógeno muscular impone un límite sobre el ejercicio, cualquier adaptación que preserve el glucógeno muscular mejorará la resistencia física. Los atletas entrenados tienen un agotamiento más lento de su glucógeno almacenado porque obtienen una proporción mayor de su energía muscular a partir de la respiración aeróbica de ácidos grasos. Mientras mayor es la magnitud del entrenamiento físico, más alta es la proporción de energía derivada de la oxidación de ácidos grasos durante el ejercicio por debajo de la $\dot{V}_{O_2}$ máx.

Todos los tipos de fibras se adaptan al entrenamiento con resistencia mediante un incremento de las mitocondrias y, así, de las enzimas respiratorias aeróbicas. De hecho, la captación máxima de oxígeno se puede aumentar hasta 20% por medio de entrenamiento de resistencia. Hay un decremento de las fibras tipo IIX (glucolíticas rápidas), que tienen una capacidad oxidativa baja, acompañado de un aumento de las fibras tipo IIA (oxidativas rápidas), que tienen una capacidad oxidativa alta. Aunque las fibras tipo IIA aún se clasifican como de contracción rápida, muestran un aumento de la forma de isoenzima miosina ATPasa lenta, lo que indica que se encuentran en un estado de transición entre las fibras tipo II y tipo I.

Los músculos esqueléticos pueden almacenar triglicéridos tanto dentro de las fibras musculares como en adipocitos entre dichas fibras. El almacenamiento de grasa fuera de las fibras está aumentado en la obesidad y en la diabetes mellitus tipo 2 (capítulo 19) y se reduce mediante ejercicio aeróbico. Los triglicéridos dentro de las fibras musculares también están aumentados en la obesidad y, en este caso, se relacionan con incremento de la resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. La resistencia a la insulina (sensibilidad disminuida a la insulina) en una persona obesa es promovida porque las fibras de músculo esquelético captan ácidos grasos pero tienen una capacidad reducida para oxidarlos. Los atletas con entrenamiento de resistencia, que tienen un riesgo más bajo de resistencia a la insulina y diabetes, sorprendentemente también tienen triglicéridos intracelulares altos dentro de sus fibras de músculo esquelético (cuadro 12-4). Esto es posible porque las adaptaciones dentro de las fibras musculares de estos atletas permiten que las fibras oxiden por completo ácidos grasos. Como resultado, los diglicéridos y los ácidos grasos de cadena larga no pueden acumularse donde pueden interferir con la emisión de señales de captación de glucosa de la insulina.

Los efectos beneficiosos de un programa de ejercicio moderado y una pérdida de peso modesta sobre la sensibilidad a la insulina se encuentran bien documentados. También hay evidencia de que el ejercicio regular tiene un efecto antiinflamatorio general, lo cual ayuda a disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y pulmonares, cáncer de colon y otras enfermedades promovidas por la inflamación. Los efectos antiinflamatorios del ejercicio quizá estén mediados por diversos mecanismos, entre ellos grasa visceral (que libera moléculas proinflamatorias) reducida; secreción suprarrenal aumentada de cortisol (que suprime la inflamación); la liberación de interleucina-6 a partir

Cuadro 12-4 | Efectos del entrenamiento de resistencia sobre los músculos esqueléticos

1. Capacidad mejorada para obtener ATP a partir de fosforilación oxidativa
2. Tamaño y número de mitocondrias aumentados
3. Producción de menos ácido láctico por una cantidad dada de ejercicio
4. Contenido de mioglobina aumentado
5. Contenido de triglicéridos intramusculares aumentado
6. Lipoproteína lipasa (enzima necesaria para utilizar lípidos a partir de la sangre) aumentada
7. Proporción de energía derivada de grasa aumentada; menos proveniente de carbohidratos
8. Índice más bajo de agotamiento del glucógeno durante el ejercicio
9. Eficiencia mejorada en la extracción de oxígeno desde la sangre
10. Número disminuido de fibras tipo IIX (glucolíticas rápidas); número aumentado de fibras tipo IIA (oxidativas rápidas)

de músculos que están haciendo ejercicio (lo que instiga una cascada de efectos antiinflamatorios), y otros.

El entrenamiento de resistencia no aumenta el tamaño de los músculos. Los músculos sólo se agrandan por periodos frecuentes de ejercicio de alta intensidad en el cual los músculos funcionan contra una resistencia alta, como en el levantamiento de pesas. Como resultado del entrenamiento contra resistencia, las fibras musculares tipo II se hacen más gruesas y, por ende, el músculo crece por hipertrofia (un aumento del tamaño celular más que del número de células). Esto sucede primero porque las miofibrillas dentro de una fibra muscular se engruesan debido a la síntesis de proteínas actina y miosina, y la adición de nuevos sarcómeros. Entonces, después de que una miofibrilla ha alcanzado cierto grosor, puede dividirse en dos miofibrillas, cada una de las cuales puede hacerse más gruesa como resultado de la adición de sarcómeros. En pocas palabras, la hipertrofia muscular se relaciona con un aumento del tamaño de las miofibrillas y entonces con el número de miofibrillas dentro de las fibras musculares.

La declinación de la fuerza física en personas de edad avanzada se relaciona con masa muscular reducida, que se debe a pérdida de fibras musculares y a decremento del tamaño de las fibras musculares de contracción rápida. El envejecimiento también se relaciona con densidad reducida de capilares sanguíneos que rodean las fibras musculares, lo que lleva a un decremento de la capacidad oxidativa. El entrenamiento contra resistencia puede hacer que las fibras musculares sobrevivientes se hipertrofien y se hagan más fuertes, lo que compensa parcialmente la declinación del número de fibras musculares en ancianos. El entrenamiento de resistencia puede aumentar la densidad de capilares sanguíneos en los músculos, lo que mejora la capacidad de la sangre para suministrar oxígeno a los músculos. El glucógeno muscular de personas mayores también puede aumentarse mediante entrenamiento de resistencia, pero no se puede incrementar hasta las cifras presentes en jóvenes.

Daño y reparación musculares

La destrucción de fibras de músculo estriado es en particular perjudicial porque las fibras sanas restantes no pueden dividirse para reemplazar a las dañadas. Sin embargo, los músculos esqueléticos tienen células madre conocidas como **células satélite**, situadas entre el sarcolema y la lámina basal (la membrana basal justo fuera del sarcolema). Las células satélite se activan en el sitio de la lesión muscular para diferenciarse hacia mioblastos que se pueden fusionar con las fibras musculares dañadas. Si el daño es más extenso, varias células satélite pueden formar mioblastos que se fusionan para producir nuevas fibras musculares, que entonces pueden engrosarse mediante la fusión de otros mioblastos. Cuando los músculos se *hipertrofian*, o crecen como resultado de aumento del grosor de fibras, el número de núcleos en cada fibra debe aumentar en proporción con el volumen más grande de la fibra. Las células satélite proporcionan estos nuevos núcleos.

Con la edad hay una declinación del número de células satélite, su capacidad para proliferar en respuesta a daño muscular, y su capacidad para formar nuevas fibras musculares. Estudios científicos han demostrado que las células satélite de músculos jóvenes tienen capacidad reducida para proliferar y formar nuevas fibras musculares cuando se exponen a fibras musculares viejas, lo que sugiere que estas últimas secretan un inhibidor de la función de células satélite. Un reporte reciente sugiere que este inhibidor es el *factor de crecimiento transformador* (TGF, del inglés *transforming growth factor*)-β. Otros estudios sugieren que los ancianos con masa muscular en declinación producen cantidades aumentadas de un regulador paracrino diferente, la miostatina.

La **miostatina** es un regulador paracrino en los músculos esqueléticos, que es capaz de inhibir la función de células satélite y el crecimiento muscular. Así, podría esperarse que la disminución de la miostatina aumentara la masa muscular; de hecho, los ratones y el ganado vacuno con deleción del gen que codifica para la producción de miostatina tienen masa muscular muy aumentada. Las funciones de la miostatina, y los mecanismos que regulan la proliferación de células satélite y la formación de miotúbulos, tienen muchas aplicaciones potenciales para la salud, y en la actualidad son áreas activas de investigación.

La formación de nuevos sarcómeros, y el crecimiento consiguiente de miofibrillas dentro de la fibra muscular, requieren tres proteínas musculares gigantes. La *titina* (ya considerada párrafos atrás) es una proteína en extremo larga que abarca la mitad de la longitud del sarcómero; su extremo amino-terminal está sujeto a uno de los discos Z a cada lado del sarcómero, y su extremo carboxilo-terminal, a la banda M. Otras dos proteínas gigantes relacionadas con las miofibrillas son la *nebulina* (dentro de la actina de las bandas I) y la *oscurina* (que rodea los sarcómeros principalmente alrededor de los discos Z y las bandas M). Estas tres proteínas gigantes sirven como andamiaje molecular para la formación de nuevos sarcómeros durante el crecimiento y la reparación musculares, entre otras funciones. Por ejemplo, la oscurina quizá ayude a las proteínas miosina a montarse hacia las bandas A, y la nebulina se necesita para que las proteínas actina globulares se monten hacia filamentos delgados de la longitud apropiada para el músculo. La titina desempeña una función de andamio además de su contribución previamente descrita a la elasticidad muscular, al desplegarse y desarrollar tensión pasiva cuando un músculo es distendido.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

Ocurren **atrofia muscular** (reducción de tamaño del músculo) y disminución de la fuerza muscular en los músculos de las piernas que cargan peso cuando los astronautas experimentan *microgravedad* (peso nulo) durante periodos prolongados. Por ejemplo, en las misiones *Skylab* de EUA se midieron reducciones del volumen y el rendimiento musculares; sin embargo, en el *Skylab 4* (que duró 84 días), con ajustes de la dieta y del programa de ejercicio se logró compensar de manera significativa los efectos de la microgravedad sobre los músculos probados. Al igual que los efectos del peso nulo en los astronautas, los músculos que cargan peso están "sin carga" de manera similar en personas confinadas al lecho y en aquellas con una pierna inmovilizada por un enyesado. En el reposo prolongado en cama durante 2 a 3 semanas, los músculos de la pantorrilla y de la pierna experimentan declinaciones del tamaño y la fuerza comparables a las que se observan en vuelos espaciales. La inmovilización de la pierna en un enyesado origina declinaciones más rápidas del rendimiento y el tamaño de los músculos que las que se observan durante periodos similares en el reposo en cama o en la microgravedad del espacio.

PUNTOS DE CONTROL

8. Dibuje una figura que ilustre la relación entre ATP y creatina fosfato. Explique la importancia fisiológica de esta relación.
9. Describa las características de las fibras de contracción lenta y de contracción rápida (incluso las fibras intermedias). Explique cómo están determinados los tipos de fibra y liste las funciones de diferentes tipos de fibra.
10. Explique las diferentes causas de la fatiga muscular con referencia a los diversos tipos de fibra.
11. Describa los efectos del entrenamiento de resistencia y del entrenamiento contra resistencia sobre las características de las fibras de los músculos.

12.5 CONTROL NEURAL DE LOS MÚSCULOS ESQUELÉTICOS

Los músculos esqueléticos contienen receptores de estiramiento llamados husos musculares que estimulan la producción de impulsos en neuronas sensoriales cuando un músculo está estirado. Estas neuronas sensoriales pueden hacer sinapsis con motoneuronas α, que estimulan al músculo para que se contraiga en respuesta al estiramiento.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

12. **Describir los componentes de los reflejos de estiramiento muscular monosinápticos, incluso el papel de las motoneuronas gamma.**
13. **Describir los efectos de los órganos tendinosos de Golgi.**
14. **Explicar la inervación recíproca de músculos esqueléticos.**
15. **Explicar las funciones de las motoneuronas α y γ durante el control voluntario de la contracción muscular.**

Las **neuronas motoras inferiores** (a menudo llamadas *motoneuronas*) son neuronas motoras somáticas con cuerpos celulares en el tallo encefálico y la médula espinal, y axones que viajan dentro de nervios para estimular la contracción del músculo esquelético (cuadro 12-5). La actividad de estas neuronas está influida por 1) retroalimentación sensorial proveniente de los músculos y tendones, y 2) efectos facilitadores e inhibidores dependientes de las **neuronas motoras superiores**, que son interneuronas en el encéfalo que contribuyen con axones a los tractos motores descendentes. Así, se dice que las neuronas motoras inferiores son la *vía común final* mediante la cual los estímulos sensoriales y los centros encefálicos superiores ejercen control sobre los movimientos musculoesqueléticos.

Los cuerpos celulares de neuronas motoras inferiores están ubicados en el asta ventral de la sustancia gris de la médula

Cuadro 12-5 | Lista parcial de términos usados para describir el control neural de músculos esqueléticos

Término	Descripción
1. Motoneuronas inferiores	Neuronas cuyos axones inervan músculos esqueléticos —también llamada "vía común final" en el control de músculos esqueléticos
2. Motoneuronas superiores	Neuronas en el encéfalo que están involucradas en el control de los movimientos musculoesqueléticos y que actúan al facilitar o inhibir (por lo general por medio de interneuronas) la actividad de las motoneuronas inferiores
3. Motoneuronas alfa	Motoneuronas inferiores cuyas fibras inervan fibras musculares ordinarias (extrafusales)
4. Motoneuronas gamma	Motoneuronas inferiores cuyas fibras inervan las fibras del huso muscular (fibras intrafusales)
5. Agonista/ antagonista	Un par de músculos o grupos de músculos que se insertan en el mismo hueso; el agonista es el músculo de referencia
6. Sinérgico	Un músculo cuya acción facilita la acción del agonista
7. Ipsolateral/ contralateral	Ipsolateral (situado en el mismo lado, o el lado de referencia); contralateral (situado en el lado opuesto)
8. Aferente/ eferente	Neuronas aferentes (sensoriales); neuronas eferentes (motoras)

APLICACIÓN CLÍNICA

La enfermedad conocida como **esclerosis lateral amiotrófica** (**ALS**, del inglés *amyotrophic lateral sclerosis*) comprende degeneración de las neuronas motoras superiores e inferiores, lo que lleva a atrofia y parálisis de músculos esqueléticos. La mayoría de las personas con ALS muere por insuficiencia respiratoria en el transcurso de cinco años. A la ALS también se le conoce como *enfermedad de Lou Gehrig*, en honor al beisbolista que la sufrió; también incluye entre sus víctimas al famoso físico Stephen Hawking. La forma menos común, hereditaria, de la enfermedad es causada a menudo por un defecto en el gen para una enzima específica, la *superóxido dismutasa*. Esta enzima se encarga de eliminar radicales libres superóxido, que son productos muy tóxicos que pueden dañar las neuronas motoras. Los científicos han descubierto que las mutaciones en dos proteínas de unión a DNA/RNA recién identificadas parecen causar la mayor parte de los casos de ALS, incluso las formas "esporádicas" (no hereditarias) más comunes. Se encuentra en proceso la investigación sobre la función normal de estas proteínas, y el interés aumenta por la posibilidad de que estas proteínas también estén involucradas en otras enfermedades neurodegenerativas.

espinal. Los axones que provienen de estos cuerpos celulares salen por el lado ventral de la médula espinal y forman *raíces ventrales* de nervios espinales (figura 8-28). Las *raíces dorsales* de los nervios espinales contienen fibras sensoriales cuyos cuerpos celulares están ubicados en los *ganglios de la raíz dorsal*. Fibras tanto sensoriales *(aferentes)* como motoras *(eferentes)* se unen en una vaina de tejido conjuntivo común y forman los nervios espinales en cada segmento de la médula espinal. En la región lumbar hay alrededor de 12 000 fibras sensoriales y 6 000 fibras motoras por cada nervio espinal.

Se han contado alrededor de 375 000 cuerpos celulares en un segmento lumbar, un número mucho más grande que el que puede explicarse por el número de neuronas motoras. Casi ninguna de estas neuronas contribuye con fibras a la médula espinal. Más bien, sirven como *interneuronas*, cuyas fibras conducen impulsos hacia arriba, hacia abajo y a través del CNS. Las fibras que conducen impulsos hacia segmentos superiores de la médula espinal y hacia el encéfalo forman *tractos ascendentes*, y las que conducen hacia segmentos espinales inferiores contribuyen a *tractos descendentes*. Las fibras que cruzan la línea media del CNS para hacer sinapsis en el lado opuesto forman parte de *tractos comisurales*. Así, las interneuronas pueden conducir impulsos hacia arriba y hacia abajo en el mismo lado, o lado *ipsolateral*, y pueden afectar neuronas en el lado opuesto, o *contralateral*, del CNS.

Aparato del huso muscular

A fin de que el sistema nervioso controle de manera apropiada los movimientos musculoesqueléticos, debe recibir información de retroalimentación sensorial continua acerca de los efectos de sus acciones. Esta información sensorial incluye 1) la tensión que el músculo ejerce sobre sus tendones, proporcionada por los **órganos tendinosos de Golgi**, y 2) la longitud del músculo, proporcionada por el **aparato del huso muscular**. El aparato del huso, así llamado porque es más ancho en el centro y se estrecha hacia los extremos, funciona como un detector de longitud. Los músculos que requieren el control más fino, como los músculos de la mano, tienen la densidad más alta de husos.

Cada aparato del huso contiene varias células musculares delgadas llamadas *fibras intrafusales* (*fusus*, "huso"), empacadas dentro de una vaina de tejido conjuntivo. Al igual que las más fuertes y más numerosas fibras musculares "ordinarias" fuera de los husos —las *fibras extrafusales*—, los husos se insertan en tendones en cada extremo del músculo. Por ende, se dice que los husos están en paralelo con las fibras extrafusales.

A diferencia de las fibras extrafusales, que contienen miofibrillas en toda su longitud, las regiones centrales de las fibras intrafusales carecen de aparato contráctil. La parte central, que no se contrae, de una fibra intrafusal, contiene núcleos. Hay dos tipos de fibras intrafusales: las *fibras de bolsa nuclear*, que tienen sus núcleos dispuestos en un agregado laxo en las regiones centrales de las fibras, y las llamadas *fibras de cadena nuclear*, que tienen sus núcleos dispuestos en hileras. Dos tipos de neuronas sensoriales inervan estas fibras intrafusales. Las **terminaciones sensoriales primarias,** o **anuloespirales**, envuelven las regiones centrales de las fibras de bolsa y de cadena nucleares (figura 12-27), y las **terminaciones secundarias**, o en **ramillete de flores**, están situadas sobre los polos que se contraen de las fibras de cadena nuclear.

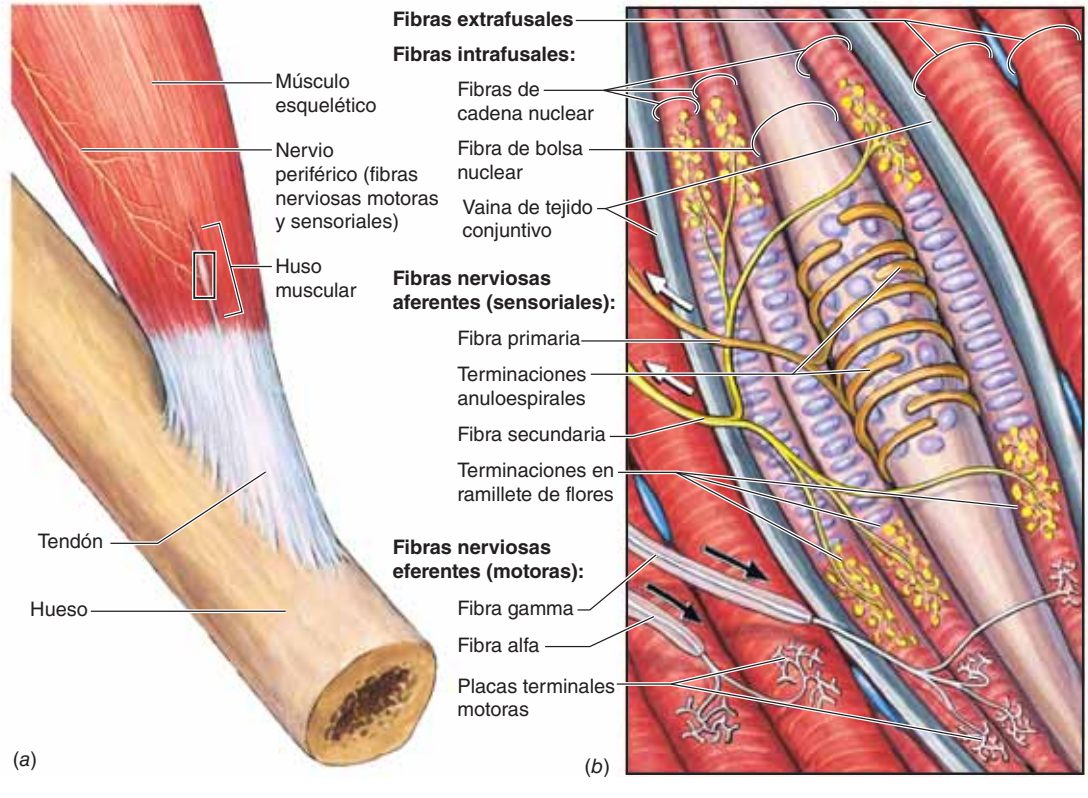


Figura 12-27 **Ubicación y estructura de un huso muscular.** *a*) Un huso muscular dentro de un músculo esquelético. *b*) La estructura e inervación de un huso muscular.

Dado que los husos están dispuestos en paralelo con las fibras musculares extrafusales, el estiramiento de un músculo hace que sus husos se estiren, lo cual estimula las terminaciones sensoriales tanto primarias como secundarias. Así, el aparato del huso sirve como un detector de longitud porque la frecuencia de impulsos producidos en las terminaciones primarias y secundarias es proporcional a la longitud del músculo. Sin embargo, las terminaciones primarias son más estimuladas al inicio del estiramiento, mientras que las terminaciones secundarias responden de una manera más tónica (sostenida) a medida que se mantiene el estiramiento. El estiramiento rápido y repentino de un músculo activa ambos tipos de terminaciones sensoriales y, así, es un estímulo más enérgico para los husos musculares que un estiramiento más gradual que tiene menos efecto sobre las terminaciones sensoriales primarias. De este modo, la fuerza de esta contracción refleja es mayor en respuesta al estiramiento rápido que al estiramiento gradual.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

El rápido estiramiento de los músculos esqueléticos produce contracciones musculares muy enérgicas como resultado de la activación de terminaciones primarias y secundarias de los husos musculares, y el reflejo de estiramiento monosináptico. Esto puede dar por resultado espasmos musculares dolorosos, como puede ocurrir, por ejemplo, cuando se tira enérgicamente de los músculos en el proceso de reducción de fracturas. Los espasmos dolorosos de músculos pueden evitarse en el ejercicio físico al estirar lentamente estos últimos y, así, estimular principalmente las terminaciones secundarias en los husos musculares. Un índice más lento de estiramiento también permite que haya tiempo para que ocurra el reflejo del órgano tendinoso de Golgi inhibidor y promueva la relajación muscular.

Motoneuronas alfa y gamma

En la médula espinal, dos tipos de neuronas motoras inferiores inervan los músculos esqueléticos. Las neuronas motoras que inervan las fibras musculares extrafusales se llaman **motoneuronas alfa**; las que inervan las fibras intrafusales se llaman **motoneuronas gamma** (figura 12-27). Las motoneuronas alfa son de conducción más rápida (60 a 90 metros por segundo [m/s]) que las motoneuronas gamma más delgadas (10 a 40 m/s). Dado que sólo las fibras musculares extrafusales son suficientemente cortas y numerosas como para hacer que un músculo se acorte, sólo la estimulación por las motoneuronas alfa puede causar contracciones musculares que dan por resultado movimientos musculoesqueléticos.

Las fibras intrafusales del huso muscular son estimuladas para que se contraigan por motoneuronas gamma, que representan una tercera parte de todas las fibras eferentes en nervios espinales. Sin embargo, dado que el número de fibras intrafusales es demasiado bajo, y que la contracción de estas últimas es demasiado débil como para hacer que un músculo se acorte, la estimulación por motoneuronas gamma sólo da por resultado contracción isométrica de los husos. Puesto que hay miofibrillas en los polos, y no así en las regiones centrales de las fibras intrafusales, la región central más distensible de la fibra intrafusal es tirada hacia los extremos en respuesta a estimulación por motoneuronas gamma. Como resultado, el huso se estira; este efecto de las motoneuronas gamma, que a veces se llama *estiramiento activo* de los husos, sirve para aumentar la sensibilidad de los husos cuando fuerzas externas estiran el músculo de manera pasiva. Por eso, la activación de neuronas gamma aumenta el reflejo de estiramiento. Estas neuronas también tienen importancia en el control voluntario de los músculos esqueléticos, como se describe a continuación.

Coactivación de motoneuronas alfa y gamma

Casi todas las fibras en los tractos motores descendentes hacen sinapsis con interneuronas en la médula espinal; sólo alrededor de 10% de las fibras descendentes hace sinapsis de manera directa con las neuronas motoras inferiores. Probablemente se producen movimientos muy rápidos por sinapsis directas con las neuronas motoras inferiores, mientras que casi todos los otros movimientos se producen de manera indirecta por medio de sinapsis con interneuronas espinales que, a su vez, estimulan las neuronas motoras.

Las *neuronas motoras superiores* —son las interneuronas en el encéfalo que contribuyen con fibras a los tractos motores descendentes— por lo general estimulan las motoneuronas alfa y gamma de manera simultánea; esa estimulación se conoce como **coactivación**. La estimulación de motoneuronas alfa origina contracción y acortamiento musculares; la activación de las motoneuronas gamma estimula la contracción de las fibras intrafusales y, así, "elimina la laxitud" que de otro modo estaría presente en los husos a medida que los músculos se acortan. De esta manera, los husos permanecen tensos y dan información acerca de la longitud del músculo incluso mientras el músculo se está acortando.

En condiciones normales, la actividad de motoneuronas gamma se mantiene al nivel necesario para conservar los husos musculares bajo tensión apropiada mientras los músculos están relajados. La relajación excesiva de los músculos se evita mediante estiramiento y activación de los husos lo que, a su vez, desencadena una contracción refleja (que se describe en la sección siguiente). Este mecanismo produce longitud y estado de tensión musculares en reposo normales o **tono muscular**.

Reflejos de músculos esqueléticos

Aunque los músculos esqueléticos a menudo se llaman músculos voluntarios porque están controlados por vías motoras descendentes que están bajo el control consciente, suelen contraerse de una manera refleja, inconsciente, en respuesta a estímulos particulares.

En el tipo de reflejo más simple, un músculo esquelético se contrae en respuesta al estímulo de estiramiento del mismo. Los reflejos más complejos comprenden inhibición de músculos antagonistas y regulación de varios músculos en ambos lados del cuerpo.

Reflejo de estiramiento monosináptico

La contracción refleja de músculos esqueléticos ocurre en respuesta a aferencias sensoriales, y no depende de la activación de neuronas motoras superiores. El **arco reflejo**, que describe la vía de impulsos nerviosos desde terminaciones sensoriales has-

ta terminaciones motoras en estos reflejos, sólo comprende algunas sinapsis dentro del CNS. El más simple de todos los reflejos —el *reflejo de estiramiento muscular* (reflejo miotático)— consta de sólo una sinapsis dentro del CNS. La neurona sensorial hace sinapsis de manera directa con la neurona motora, sin involucrar interneuronas de la médula espinal. Así, el reflejo de estiramiento es un **reflejo monosináptico** en términos de los arcos reflejos individuales (aunque muchas neuronas sensoriales se activan al mismo tiempo, lo que lleva a la activación de muchas neuronas motoras). Los reflejos de estiramiento mantienen una longitud óptima de los músculos, como se describió en "Relación entre longitud y tensión" en la sección 12.3.

El reflejo de estiramiento está presente en todos los músculos, pero es más notorio en los músculos extensores de las extremidades. El **reflejo rotuliano (reflejo tendinoso rotuliano)** —el reflejo de estiramiento más comúnmente evocado— se inicia al percutir el ligamento rotuliano con un martillo de caucho. Esto estira todo el cuerpo del músculo y, así, estira de manera pasiva los husos dentro del músculo de modo que los nervios sensoriales con terminaciones primarias (anuloespirales) en los husos son activados. Los axones de estas neuronas sensoriales hacen sinapsis dentro de la sustancia gris central de la médula espinal con motoneuronas α. Estas neuronas grandes, de conducción rápida, estimulan las fibras extrafusales de los músculos cuadríceps femoral para producir contracciones (acortamiento) concéntricas, lo que da lugar a la extensión refleja de la articulación de la rodilla. Lo anterior es un ejemplo de retroalimentación negativa —el estiramiento de los músculos (y de los husos) estimula el acortamiento de los músculos (y de los husos)—. Estos eventos se resumen en el cuadro 12-6 y se ilustran en la figura 12-28.

Cuadro 12-6 | Resumen de eventos en un reflejo de estiramiento monosináptico

1. El estiramiento pasivo de un músculo (producido por percusión de su tendón) estira las fibras del huso (intrafusales).
2. El estiramiento de un huso deforma su región central (bolsa o cadena), que estimula terminaciones dendríticas de neuronas sensoriales.
3. Los potenciales de acción son conducidos por fibras nerviosas aferentes (sensoriales) hacia la médula espinal en las raíces dorsales de nervios espinales.
4. Los axones de neuronas sensoriales hacen sinapsis con dendritas y cuerpos celulares de neuronas motoras somáticas localizadas en la sustancia gris del asta ventral de la médula espinal.
5. Impulsos nerviosos eferentes en los axones de las neuronas motoras alfa en las raíces ventrales de nervios espinales son conducidos hacia las fibras musculares ordinarias (extrafusales).
6. La liberación de acetilcolina desde las terminaciones de motoneuronas alfa estimula la contracción de las fibras extrafusales y, así, de todo el músculo.
7. La contracción del músculo alivia el estiramiento de sus husos, lo que disminuye la actividad en las fibras nerviosas aferentes del huso.

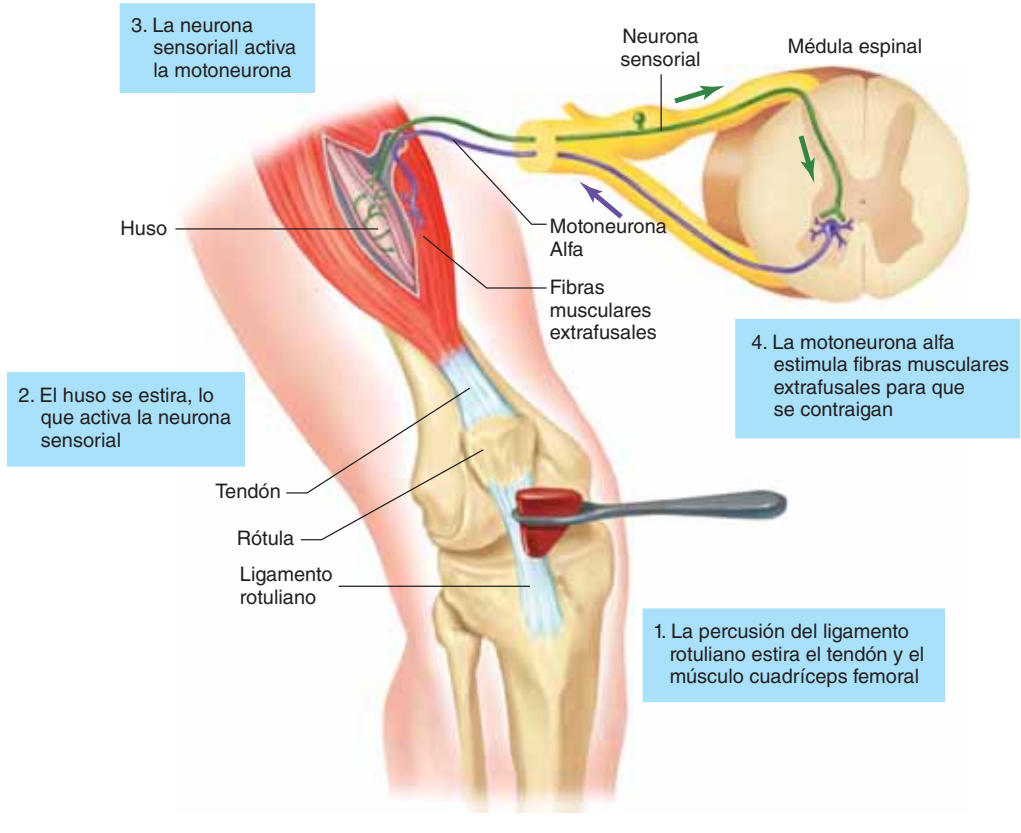


Figura 12-28 **Reflejo rotuliano,** he aquí un ejemplo de un reflejo de estiramiento monosináptico.

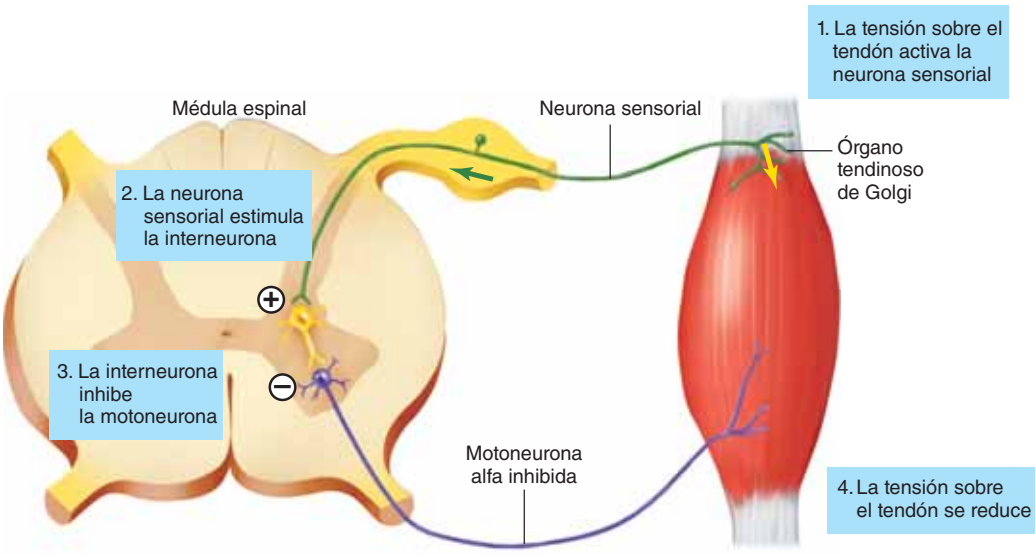


Figura 12-29 Acción del órgano tendinoso de Golgi. Un aumento de la tensión muscular estimula la actividad de terminaciones nerviosas sensoriales en el órgano tendinoso de Golgi. Estas aferencias sensoriales estimulan una interneurona que, a su vez, inhibe la actividad de una neurona motora que inerva ese músculo; por ende, éste es un reflejo disináptico.

Órganos tendinosos de Golgi

Los **órganos tendinosos de Golgi** vigilan de manera continua la tensión en los tendones producida por la contracción muscular o el estiramiento pasivo de un músculo. Las neuronas sensoriales provenientes de estos receptores hacen sinapsis con interneuronas en la médula espinal; estas interneuronas, a su vez, tienen *sinapsis inhibidoras* (por medio de IPSP e inhibición postsináptica; capítulo 7) con neuronas motoras que inervan el músculo (figura 12-29). Este reflejo del órgano tendinoso de Golgi inhibidor es un **reflejo disináptico**, pues se cruzan dos sinapsis en el CNS. Una es una sinapsis excitadora entre una neurona sensorial y una interneurona espinal, y la otra es una sinapsis inhibidora entre la interneurona espinal y la motoneurona α. Este reflejo inhibidor ayuda a prevenir tensión peligrosa sobre un tendón por contracción muscular excesiva, o por contracción muscular que podría sumarse a la tensión sobre un tendón durante estiramiento pasivo del músculo. De hecho, si un músculo es estirado extensamente, en realidad se relajará como resultado de los efectos inhibidores producidos por los órganos tendinosos de Golgi.

Inervación recíproca y el reflejo extensor cruzado

En el reflejo rotuliano y otros reflejos de estiramiento, la neurona sensorial que estimula la neurona motora de un músculo también estimula interneuronas dentro de la médula espinal por medio de ramas colaterales. Estas interneuronas inhiben las neuronas motoras de músculos antagonistas mediante potenciales postsinápticos inhibidores (IPSP). Esta actividad estimuladora e inhibidora doble se llama **inervación recíproca** (figura 12-30).

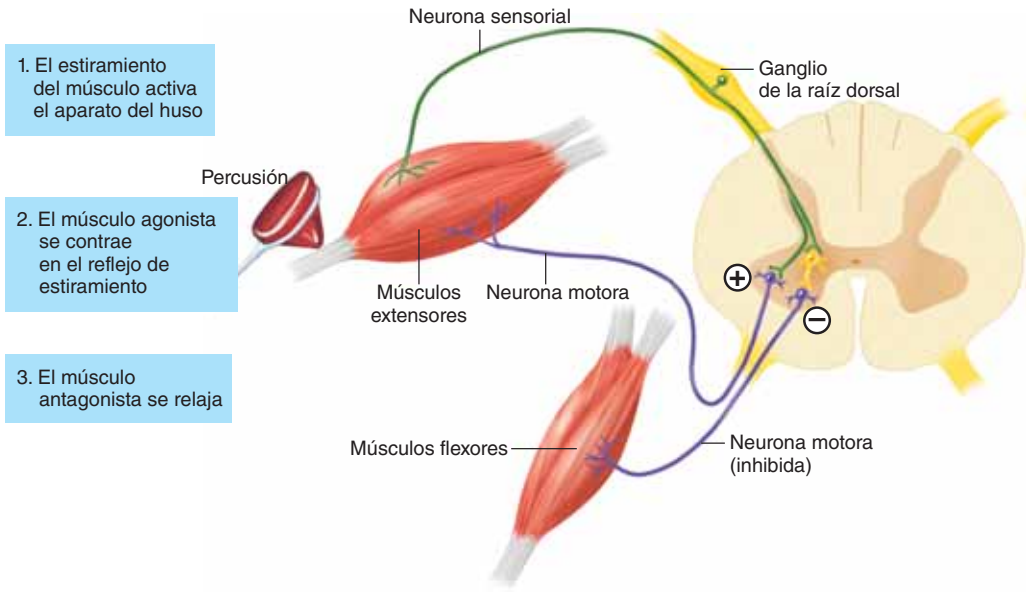


Figura 12-30 Diagrama de inervación recíproca. Impulsos aferentes que provienen de husos musculares estimulan motoneuronas alfa que inervan de manera directa el músculo agonista (el extensor), pero (por medio de una interneurona inhibidora) inhiben la actividad en la motoneurona alfa que inerva el músculo antagonista.

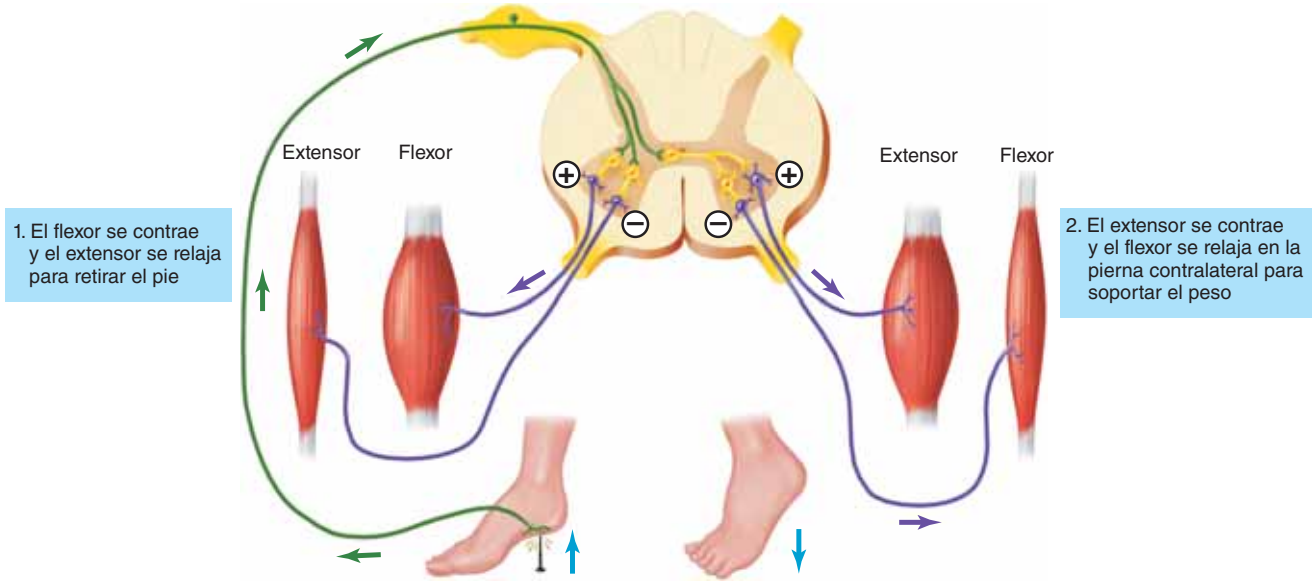


Figura 12-31 **Reflejo extensor cruzado.** Este reflejo complejo demuestra doble inervación recíproca.

Por ejemplo, cuando una extremidad se flexiona, los músculos extensores antagonistas se estiran de manera pasiva. De modo similar, la extensión de una extremidad estira los músculos flexores antagonistas. Si los reflejos de estiramiento monosinápticos no se inhibieran, la contracción refleja de los músculos antagonistas siempre interferiría con el movimiento intencionado. Afortunadamente, siempre que los músculos agonistas son estimulados para que se contraigan, las motoneuronas alfa y gamma que estimulan los músculos antagonistas quedan inhibidas.

APLICACIÓN CLÍNICA

El daño de nervios espinales, o de los cuerpos celulares de neuronas motoras inferiores (por poliovirus, por ejemplo), produce una **parálisis fláccida**, que se caracteriza por tono muscular reducido, reflejos de estiramiento deprimidos y atrofia. El daño de neuronas motoras superiores o de tractos motores descendentes al principio produce choque espinal en el cual hay una parálisis fláccida. Esto va seguido en algunas semanas por **parálisis espástica**, que se caracteriza por tono muscular aumentado, reflejos de estiramiento exagerados y otros signos de neuronas motoras inferiores hiperactivas.

La aparición de parálisis espástica sugiere que las neuronas motoras superiores normalmente ejercen un efecto inhibidor sobre las neuronas motoras alfa y gamma inferiores. Cuando se elimina esta inhibición, las motoneuronas gamma se hacen hiperactivas y, así, los husos se hacen demasiado sensibles al estiramiento; esto puede demostrarse de manera notoria por la dorsiflexión forzada del pie (al empujarlo hacia arriba) del paciente y su posterior liberación. La extensión forzada estira los músculos flexores antagonistas, que se contraen y producen el movimiento opuesto (flexión plantar). La activación alternante de reflejos de estiramiento antagonistas produce un movimiento a manera de aleteo conocido como *clono*.

El reflejo de estiramiento, con sus inervaciones recíprocas, sólo comprende los músculos de una extremidad y está controlado por sólo un segmento de la médula espinal. Los reflejos más complejos comprenden músculos controlados por muchos segmentos de la médula espinal, y afectan músculos en el lado contralateral de esta última. Estos reflejos comprenden **inervación recíproca doble** de músculos.

La inervación recíproca doble se ilustra por el **reflejo extensor cruzado**. Por ejemplo, si se pisa una tachuela con el pie derecho, este pie se retira por contracción de los flexores y relajación de los extensores de la pierna derecha. En contraste, la pierna contralateral se extiende para ayudar a apoyar el cuerpo durante este reflejo de retirada. Los extensores de la pierna izquierda se contraen mientras que sus flexores se relajan. Estos eventos se ilustran en la figura 12-31.

Control de los músculos esqueléticos por neurona motora superior

Como se describió, las neuronas motoras superiores son neuronas en el encéfalo que influyen sobre el control del músculo esquelético mediante neuronas motoras inferiores (motoneuronas alfa y gamma). Las neuronas en la circunvolución precentral de la corteza cerebral contribuyen con axones que cruzan hacia los lados contralaterales en las pirámides del bulbo raquídeo; así, estos tractos se llaman **tractos piramidales** (figuras 8-25 y 8-26). Los tractos piramidales incluyen los *tractos corticoespinales lateral* y *ventral.* Las neuronas en otras áreas del encéfalo producen los **tractos extrapiramidales**. El principal tracto extrapiramidal es el *tracto reticuloespinal,* que se origina en la formación reticular del bulbo raquídeo y la protuberancia anular. Se cree que las áreas del encéfalo que influyen sobre la actividad de tractos extrapiramidales producen la inhibición de neuronas motoras inferiores descrita en la sección precedente.

Cerebelo

El **cerebelo**, al igual que el cerebro, recibe aferencias sensoriales provenientes de los husos musculares y los órganos tendinosos de Golgi. También recibe fibras que provienen de áreas de la corteza cerebral dedicadas a la visión, la audición y el equilibrio.

No hay tractos descendentes desde el cerebelo; este último sólo puede influir sobre la actividad motora de manera indirecta, por medio de sus eferencias hacia los núcleos vestibulares, el núcleo rojo y los núcleos basales (figura 8-26). Estas estructuras, a su vez, afectan neuronas motoras inferiores por medio de los tractos vestibuloespinal, rubroespinal y reticuloespinal. Las eferencias provenientes del cerebelo son inhibidoras; estos efectos inhibidores ayudan a la coordinación motora al eliminar actividad neural inapropiada. El daño del cerebelo interfiere con la capacidad para coordinar movimientos con juicio espacial. El individuo con daño puede hacer movimientos que no alcanzan un objeto, o que se pasan del objeto, lo cual va seguido por *temblor de intención*, en el cual la extremidad se mueve hacia atrás y hacia adelante en movimiento como de péndulo.

Núcleos basales

Los **núcleos basales**, también llamados **ganglios basales**, comprenden el núcleo *caudado*, el *putamen* y el *globo pálido* (figura 8-11); este grupo a menudo incluye otros núcleos del *tálamo,* el *subtálamo*, la *sustancia negra* y el *núcleo rojo.* Al actuar de manera directa por medio del tracto rubroespinal, y de modo indirecto mediante sinapsis en la formación reticular del tálamo, los núcleos basales tienen profundos efectos sobre la actividad de las neuronas motoras inferiores.

Por medio de sus sinapsis en la formación reticular (figura 8-26), los núcleos basales ejercen una influencia inhibidora sobre la actividad de las neuronas motoras inferiores. Así, el daño de los núcleos basales da por resultado aumento del tono muscular, como se describió. Las personas con ese tipo de daño muestran *acinesia,* falta de deseo de usar la extremidad afectada, y *corea,* movimientos al azar repentinos e incontrolados (cuadro 12-7).

Cuadro 12-7 | Síntomas de daño de neurona motora superior

Reflejo de Babinski: extensión del dedo gordo cuando se estimula la planta a lo largo del borde lateral
Parálisis espástica: tono muscular alto y reflejos de estiramiento hiperactivos; flexión de los brazos y extensión de las piernas
Hemiplejía: parálisis de las extremidades superior e inferior en un lado —por lo general se produce por daño de tractos motores en su paso por la cápsula interna (como por enfermedad cerebrovascular [apoplejía])
Paraplejía: parálisis de las extremidades inferiores en ambos lados como resultado de daño de la parte baja de la médula espinal
Tetraplejía: parálisis de las extremidades superiores e inferiores en ambos lados, como resultado de daño de la región superior de la médula espinal o del encéfalo
Corea: contracciones incontroladas al azar de diferentes grupos musculares (como en el baile de San Vito) como resultado del daño de los núcleos basales
Temblor de reposo: sacudida de las extremidades en reposo; desaparece durante movimientos voluntarios; producido por daño de los núcleos basales
Temblor de intención: oscilaciones del brazo después de movimientos voluntarios para alcanzar objetos; producido por daño del cerebelo

APLICACIÓN CLÍNICA

La **enfermedad de Parkinson** (o *parálisis agitante*) es un trastorno de los núcleos basales que involucra degeneración de fibras provenientes de la sustancia negra; estas fibras, que usan dopamina como neurotransmisor, se requieren para antagonizar los efectos de otras fibras que usan acetilcolina (ACh) como transmisor. Se cree que la deficiencia relativa de dopamina en comparación con ACh produce los síntomas de enfermedad de Parkinson, entre ellos temblor de reposo. Esa "agitación" de las extremidades tiende a desaparecer durante movimientos voluntarios, y después reaparece cuando la extremidad de nuevo está en reposo.

PUNTOS DE CONTROL

12a. Dibuje un huso muscular rodeado por algunas fibras extrafusales. Indique la ubicación de las terminaciones sensoriales primarias y secundarias, y explique cómo estas terminaciones muestran respuesta al estiramiento muscular.

12b. Describa todos los eventos que ocurren desde el momento en que el tendón rotuliano es golpeado con un martillo hasta el momento en que la pierna patea.

13. Explique cómo se estimula un órgano tendinoso de Golgi y describa el reflejo disináptico que ocurre.

14. Explique la importancia de la inervación recíproca y de la doble inervación recíproca en los reflejos musculares.

15. Describa las funciones de las motoneuronas gamma y explique por qué son estimuladas al mismo tiempo que las motoneuronas alfa durante contracciones musculares voluntarias.

12.6 MÚSCULOS CARDIACO Y LISO

El músculo cardiaco, al igual que el esquelético, es estriado y contiene sarcómeros que se acortan por deslizamiento de filamentos delgados y gruesos; sin embargo, mientras que el músculo esquelético requiere estimulación nerviosa para contraerse, el músculo cardiaco puede producir impulsos y contraerse de manera espontánea. Los músculos lisos carecen de sarcómeros, pero contienen actina y miosina que producen contracciones en respuesta a un mecanismo regulador singular.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

16. Describir las características del músculo cardiaco y explicar cómo se comparan con las del músculo esquelético.

17. Describir la estructura del músculo liso y explicar cómo están reguladas sus contracciones.

A diferencia de los músculos esqueléticos, que son efectores voluntarios regulados por neuronas motoras somáticas, los músculos cardiaco y liso son efectores involuntarios regulados por neuronas motoras del sistema nervioso autónomo. Aunque hay importantes diferencias entre el músculo esquelético y los músculos cardiaco y liso, también hay similitudes importantes. Se cree que todos los tipos de músculo se contraen por medio de deslizamiento de filamentos delgados sobre filamentos gruesos. El deslizamiento de los filamentos se produce por la acción de puentes de miosina en todos los tipos de músculos, y el acoplamiento entre excitación y contracción en todos los tipos de músculos comprende Ca^{2+}.

APLICACIÓN CLÍNICA

El músculo cardiaco, al igual que el esquelético, contiene el complejo de troponina de tres proteínas (figura 12-13). La **troponina I** ayuda a inhibir la unión de los puentes de miosina a la actina; la **troponina T** se une a la tropomiosina en los filamentos delgados, y la **troponina C** se une al Ca^{2+} para la contracción muscular. El daño de las células miocárdicas, que ocurre en el **infarto de miocardio**, hace que las troponinas se liberen hacia la sangre. Afortunadamente para el diagnóstico clínico, las troponinas T e I del músculo cardiaco difieren un poco de las del músculo esquelético. Así, las troponinas T e I liberadas por células miocárdicas dañadas se pueden distinguir y medir mediante análisis de laboratorio usando anticuerpos específicos. Esas pruebas ahora son un recurso importante en el diagnóstico de infarto de miocardio.

Músculo cardiaco

Al igual que las células de músculo esquelético, las de músculo cardiaco (del corazón), o **células miocárdicas**, son estriadas; contienen filamentos de actina y miosina dispuestos en la forma de sarcómeros, y se contraen por medio del mecanismo de filamento deslizante; sin embargo, las células de músculo esquelético, largas y fibrosas, están separadas una de otra desde los puntos de vista estructural y funcional, mientras que las células miocárdicas son cortas, ramificadas y están interconectadas. Cada célula miocárdica tiene una estructura tubular y está unida a células miocárdicas adyacentes mediante sinapsis eléctricas, o **uniones intercelulares comunicantes (conexiones comunicantes)** (figura 7-21).

Las uniones intercelulares comunicantes están concentradas en los extremos de cada célula miocárdica (figura 12-32), lo que permite que los impulsos eléctricos se conduzcan de manera primaria en la longitud del eje largo de una célula a otra. Las uniones intercelulares comunicantes en el músculo cardiaco tienen afinidad por tinción que hace que aparezcan como líneas oscuras entre células adyacentes cuando se ven en el microscopio óptico. Estas líneas con tinción oscura se conocen como *discos intercalados* (figura 12-33).

Los potenciales de acción que se originan en cualquier punto en una masa de células miocárdicas, llamada **miocardio**, pueden diseminarse hacia todas las células en la masa que están unidas por uniones intercelulares comunicantes (conexiones comunicantes). Dado que todas las células en un miocardio están unidas eléctricamente, un miocardio se comporta como una unidad funcional única. Así, a diferencia de los músculos esqueléticos que producen contracciones que son graduadas dependiendo del número de células estimuladas, un miocardio se contrae hasta su magnitud completa cada vez, porque todas sus células contribuyen a la contracción; sin embargo, la capacidad de las células miocárdicas para contraerse puede aumentar por la hormona adrenalina y por estiramiento de las cavidades cardiacas. El corazón consta de dos miocardios separados (aurículas y ventrículos), como se describirá en el capítulo 13.

A diferencia de los músculos esqueléticos, que requieren estimulación externa por nervios motores somáticos antes de que puedan producir potenciales de acción y contraerse, el

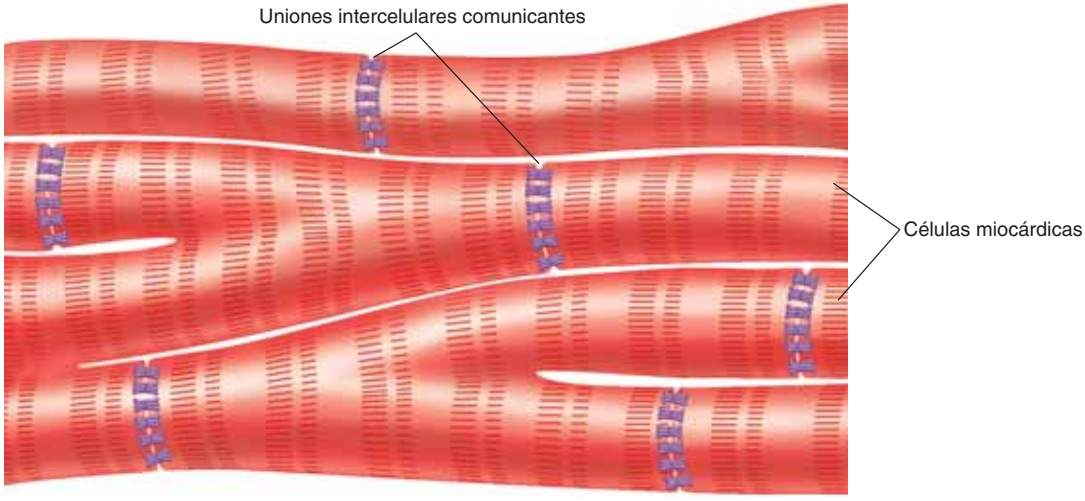


Figura 12-32 Las células miocárdicas están interconectadas por uniones intercelulares comunicantes. Las uniones intercelulares comunicantes son canales llenos de líquido a través de la membrana plasmática de células adyacentes que permiten la conducción de impulsos de una célula a la siguiente. Las uniones intercelulares comunicantes están concentradas en los extremos de cada célula miocárdica, y cada unión intercelular comunicante está compuesta de proteínas conexina (véase también figura 7-21). APR

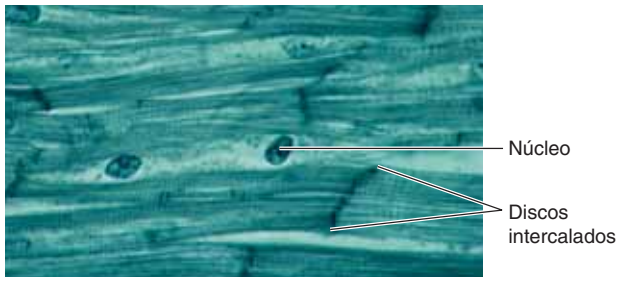


Figura 12-33 **Músculo cardiaco.** Note que las células son cortas, ramificadas y estriadas, y que están interconectadas por discos intercalados.

músculo cardiaco puede producir potenciales de acción de manera automática. Los potenciales de acción cardiacos normalmente se originan en un grupo especializado de células llamado *marcapasos*. Sin embargo, el índice de esta despolarización espontánea y, así, el índice del latido cardiaco, están regulados por la inervación por el sistema nervioso autónomo. La regulación de la frecuencia cardiaca se describe con mayor detalle en la sección 14.1.

Asimismo, a diferencia de los músculos esqueléticos, en los cuales hay acoplamiento directo entre excitación y contracción entre los túbulos transversos y el retículo sarcoplasmático (figura 12-16), en las células miocárdicas los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje en la membrana plasmática y los canales de liberación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático no interactúan de modo directo. En lugar de eso, el Ca^{2+} que entra al citoplasma a través de los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje en los túbulos transversos estimula la abertura de los canales de liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático (figura 12-34); este proceso se conoce como **liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}**. Así, el Ca^{2+} sirve como un segundo mensajero desde los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje hasta los canales de liberación de Ca^{2+}. Como resultado, el acoplamiento entre excitación y contracción es más lento en el músculo cardiaco que en el esquelético.

La difusión de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática de los túbulos transversos (figura 12-34) sirve principalmente para abrir los canales en el retículo sarcoplasmático. Los canales de liberación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático son de tamaño 10 veces mayor que los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje en la membrana plasmática y, así, son los responsables primarios de la difusión rápida de Ca^{2+} hacia el citoplasma, que a continuación se une a la troponina y estimula la contracción. Para que las cavidades musculares del corazón se relajen, el Ca^{2+} en el citoplasma se debe transportar de manera activa de regreso hacia el retículo sarcoplasmático (figura 12-34).

Músculo liso

Los músculos lisos (viscerales) están dispuestos en capas circulares en las paredes de los vasos sanguíneos y los bronquíolos (vías respiratorias de pequeño calibre en los pulmones). Las capas de músculo liso tanto circular como longitudinal ocurren en el tracto digestivo tubular, los uréteres (que transportan la orina), los conductos deferentes (que transportan los espermatozoides), y las trompas uterinas (que transportan los óvulos). La contracción alterna de las capas de músculo liso circular y longitudinal en el intestino produce **ondas peristálticas**, que impulsan el contenido de estos tubos en una dirección.

Aunque las células de músculo liso no contienen sarcómeros (que producen estriaciones en los músculos esquelético y cardiaco), contienen mucha actina y algo de miosina, lo que produce una proporción entre filamentos delgados y gruesos de alrededor de 16:1 (en los músculos estriados la proporción es de 2:1). A diferencia de los músculos estriados, en los cuales los filamentos delgados son relativamente cortos (se extienden desde un disco Z hasta un sarcómero), los filamentos delgados de las células de músculo liso son bastante largos. Se fijan a regiones de la membrana plasmática de la célula de músculo liso o a estructuras proteínicas citoplasmáticas llamadas **cuerpos densos**, análogos a los discos Z del músculo estriado (figura 12-35*b*). Los miofilamentos y los cuerpos densos son tan

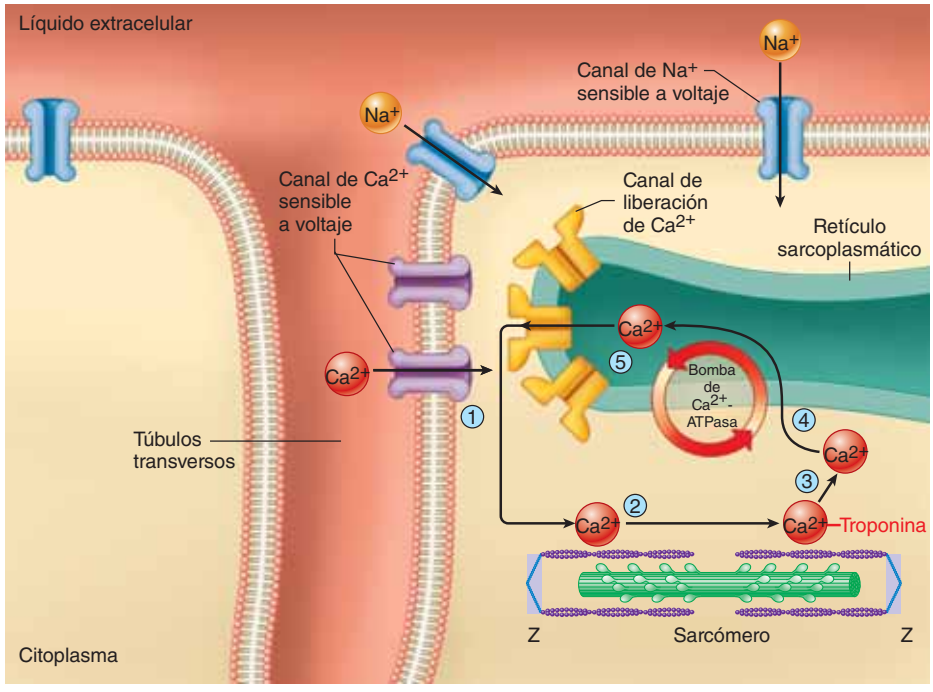
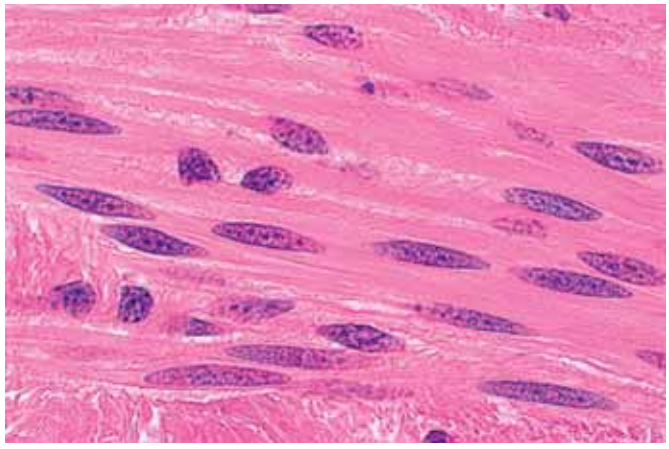
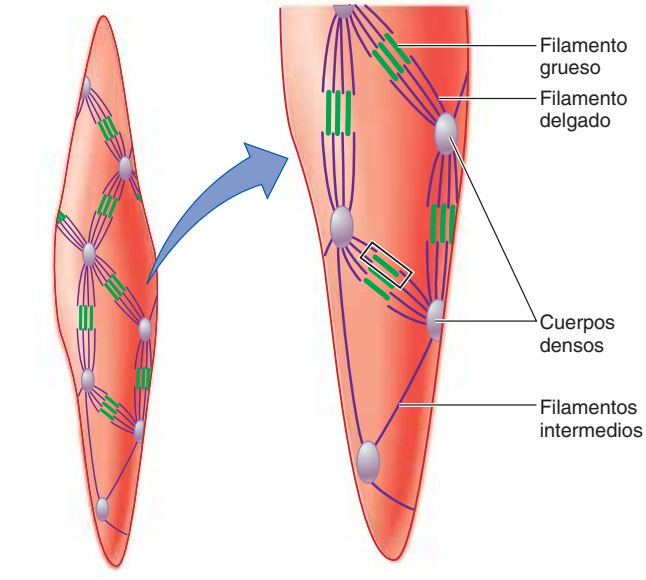


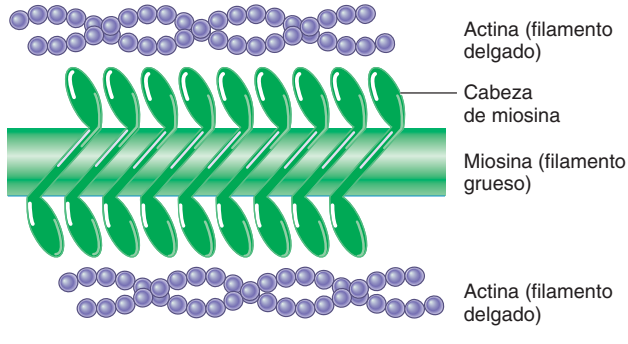
Figura 12-34 **Acoplamiento entre excitación y contracción en el músculo cardiaco.** La despolarización de la membrana plasmática durante potenciales de acción, cuando los canales de Na^+ sensibles a voltaje están abiertos, hace que los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje se abran en los túbulos transversos. 1) Lo anterior permite que algo de Ca^{2+} se difunda desde el líquido extracelular hacia el citoplasma, lo que 2) estimula la abertura de canales de liberación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático; ese proceso se llama liberación de Ca^{2+} estimulada por Ca^{2+}. 3) El Ca^{2+} liberado a partir del retículo sarcoplasmático se une a la troponina y estimula la contracción. 4) Una bomba de Ca^{2+} (ATPasa) transporta de manera activa Ca^{2+} hacia las 5) cisternas del retículo sarcoplasmático, lo que permite la relajación del miocardio y produce un gradiente de concentración que favorece la difusión hacia afuera del Ca^{2+} para la siguiente contracción.



(*a*)



(*b*)



(*c*)

Figura 12-35 Músculo liso y su aparato contráctil. *a*) Microfotografía de células de músculo liso en el intestino delgado. *b*) Disposición de filamentos gruesos y delgados en los músculos lisos. Note que los cuerpos densos también están interconectados por medio de fibras intermedias. *c*) Las proteínas miosina están apiladas en una disposición diferente en los músculos lisos que en los estriados.

numerosos que ocupan hasta 90% del volumen de una célula de músculo liso.

En el músculo liso, las proteínas de miosina de los filamentos gruesos están apiladas verticalmente de modo que su eje largo es perpendicular al eje largo del filamento grueso (figura 12-35*c*). De esta manera, las cabezas de miosina pueden formar puentes con actina a todo lo largo de los filamentos gruesos. Esto difiere de la disposición horizontal de las proteínas miosina en los filamentos gruesos de músculos estriados (figura 12-10), lo que se requiere para causar el acortamiento de sarcómeros.

La disposición del aparato contráctil en células de músculo liso y el hecho de que no está organizado hacia sarcómeros, son requisitos para la función adecuada del músculo liso. Los músculos lisos deben ser capaces de contraerse incluso cuando están muy estirados; por ejemplo, en la vejiga urinaria, las células de músculo liso pueden estirarse hasta dos y media veces su longitud en reposo. Las células de músculo liso del útero pueden estirarse hasta ocho veces su longitud original hacia el final del embarazo. Los músculos estriados, debido a su estructura, pierden su capacidad para contraerse cuando los sarcómeros están estirados hasta el grado en que la actina y la miosina ya no se superponen (figura 12-21).

Músculos lisos de unidad única y de unidad múltiple

Los músculos lisos a menudo se agrupan en dos categorías funcionales: de **unidad única** y de **unidad múltiple** o de **multiunidad** (figura 12-36). Los músculos lisos de unidad única tienen muchas uniones intercelulares comunicantes entre células adyacentes que unen una a otra eléctricamente; así, se comportan como una sola unidad, de manera muy semejante al músculo cardiaco. Casi todos los músculos lisos —incluso los del tubo digestivo y el útero— son de unidad única.

Sólo algunas células de músculos lisos de unidad única reciben inervación del sistema nervioso autónomo, pero la ACh liberada por el axón puede difundirse hacia otras células de músculo liso. La unión de ACh a sus receptores muscarínicos causa despolarización por cierre de canales de K^+ (figura 9-11). Sin embargo, esa estimulación sólo modifica la conducta automática de músculos lisos de unidad única. Estos últimos músculos despliegan actividad de *marcapasos*, en la cual ciertas células estimulan a otras en la masa. Esto es similar a la situación en el músculo cardiaco. Los músculos lisos de unidad única también muestran actividad eléctrica intrínseca, o *miogénica*, y contracción en respuesta a estiramiento. Por ejemplo, el estiramiento producido por un incremento del volumen de un uréter o de un tramo del tubo digestivo puede estimular contracción miogénica. Esa contracción no requiere estimulación por nervios del sistema nervioso autónomo.

En contraste, la contracción de músculos lisos de unidad múltiple requiere estimulación nerviosa. Los músculos lisos de unidad múltiple tienen pocas uniones intercelulares comunicantes, si es que las tienen. Así, las células deben ser estimuladas de manera individual por fibras nerviosas. Ejemplos de músculos lisos de unidad múltiple son los músculos erectores del pelo en la piel y los músculos ciliares fijos al cristalino.

Inervación de músculos lisos por el sistema nervioso autónomo

El control neural de músculos esqueléticos difiere de manera significativa del de los músculos lisos. Una fibra de músculo

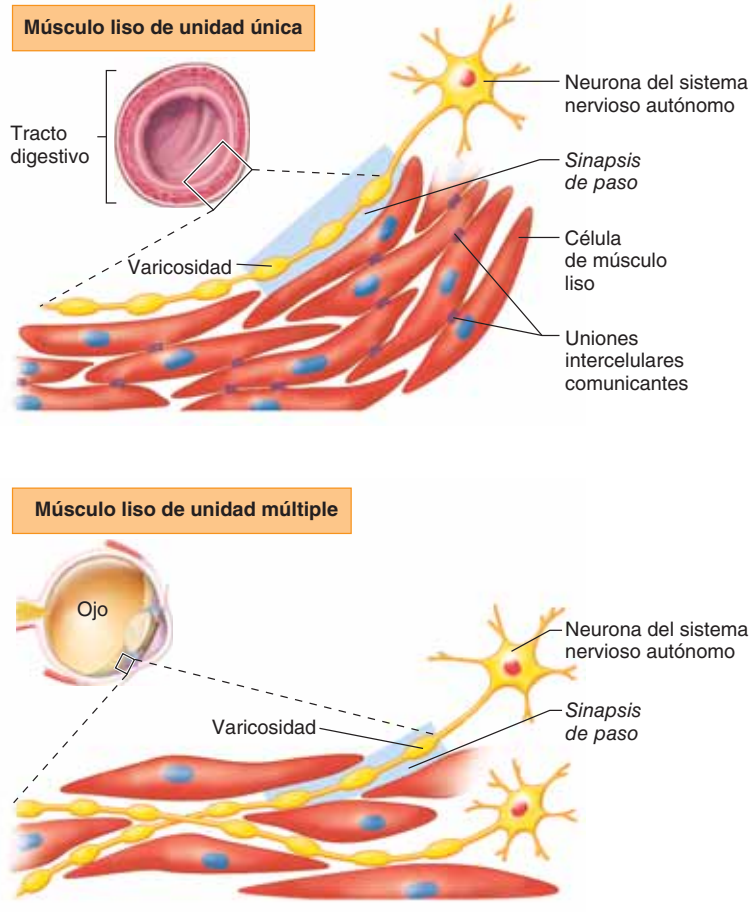


Figura 12-36 **Músculo liso de unidad única y de unidad múltiple.** En el músculo liso de unidad única, las células de músculo liso individuales están eléctricamente unidas mediante uniones intercelulares comunicantes, de modo que las despolarizaciones pueden propagarse de una célula a la siguiente. En el músculo liso de unidad múltiple, cada célula de músculo liso debe ser estimulada por un axón. Los axones de las neuronas del sistema nervioso autónomo tienen varicosidades, que liberan neurotransmisores y que forman *sinapsis de paso* con las células de músculo liso.

esquelético sólo tiene una unión con un axón motor somático, y los receptores para el neurotransmisor sólo están ubicados en la unión neuromuscular. En contraste, toda la superficie de las células de músculo liso contiene proteínas receptoras neurotransmisoras. Las moléculas neurotransmisoras se liberan a lo largo de un tramo de una fibra nerviosa del sistema nervioso autónomo que está localizada a cierta distancia de las células de músculo liso. Las regiones de la fibra del sistema nervioso autónomo que liberan transmisores aparecen como abultamientos, o *varicosidades*, y los neurotransmisores liberados a partir de estas varicosidades estimulan varias células de músculo liso. Puesto que hay muchas varicosidades a lo largo de un tramo de una terminación del sistema nervioso autónomo, forman sinapsis "de paso" —o *sinapsis en passant*— con las células de músculo liso. Esto se describió en el capítulo 9 (figura 9-9) y se muestra en la figura 12-36.

Acoplamiento excitación-contracción en músculos lisos

Al igual que en los músculos estriados, la contracción de los músculos lisos es desencadenada por un aumento agudo de la concentración de Ca^{2+} dentro del citoplasma de las células musculares. Con todo, este Ca^{2+} *no* se deriva principalmente del Ca^{2+} almacenado en el retículo sarcoplasmático (SR, del inglés *sarcoplasmic reticulum*) del músculo liso. El SR en el músculo liso es menos extenso que en el músculo estriado, y sus papeles en la contracción son más variables y complejos. El SR de las células de músculo liso puede liberar su Ca^{2+} almacenado en respuesta a Ca^{2+} que entra desde el líquido extracelular (liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}, en el músculo cardiaco; figura 12-34) y en respuesta a otros estimuladores. Si bien hay controversias respecto a la importancia del Ca^{2+} liberado a partir del SR en la contracción del músculo liso, hay evidencia de que tal vez desempeñe un papel muy diferente. Los científicos encontraron que el Ca^{2+} liberado desde el SR en el músculo liso arterial puede activar canales de K^+ singulares en la membrana plasmática. La difusión hacia afuera resultante de K^+ reduce la excitabilidad de membrana y promueve la relajación del músculo liso arterial.

Las contracciones sostenidas del músculo liso son producidas en respuesta al Ca^{2+} extracelular que difunde a través del sarcolema hacia las células del músculo liso Ca^{2+}; este Ca^{2+} entra principalmente a través de canales de Ca^{2+} regulados por voltaje en la membrana plasmática. La abertura de estos canales es graduada por la magnitud de la despolarización; a mayor

despolarización, más Ca^{2+} entrará a la célula, y más fuerte será la contracción del músculo liso.

Los eventos que siguen a la entrada de Ca^{2+} hacia el citoplasma difieren un poco en los músculos lisos y en los estriados. En los músculos estriados, el Ca^{2+} se combina con troponina; sin embargo, las células de músculo liso carecen de troponina. En los músculos lisos, el Ca^{2+} se combina con una proteína en el citoplasma llamada **calmodulina**, cuya estructura es similar a la de la troponina. La calmodulina se comentó previamente en relación con la función del Ca^{2+} como segundo mensajero en la acción hormonal (sección 11.2). El complejo de calmodulina-Ca^{2+} así formado se combina con, y activa, la **cadena ligera de miosina cinasa** (**MLCK**, del inglés *myosin light-chain kinase*), una enzima que cataliza la fosforilación (adición de grupos fosfato) de *cadenas ligeras de miosina,* un componente de los puentes de miosina. En el músculo liso (a diferencia del estriado), la fosforilación de puentes de miosina es el evento regulador que les permite unirse a la actina y, con ello, producir una contracción (figura 12-37).

La relajación del músculo liso sigue al cierre de los canales de Ca^{2+} y la disminución de la concentración citoplasmática de Ca^{2+} mediante la acción de bombas de transporte activo Ca^{2+}-ATPasa.

En estas condiciones, la calmodulina se disocia de la MLCK, lo que desactiva esta enzima. Los grupos fosfato que se añadieron a la miosina a continuación son eliminados por una enzima diferente, una *miosina fosfatasa* (figura 12-37). La desfosforilación inhibe la unión del puente a la actina y la producción de otro golpe de energía por el puente. En músculos lisos que mantienen una contracción, el grado de contracción (tono muscular) está determinado por el grado al cual las cadenas ligeras de miosina están fosforiladas. Esto, a su vez, depende de la actividad relativa de las dos enzimas comentadas: fosforilación por cadena ligera de miosina cinasa y desfosforilación por cadena ligera de miosina fosfatasa. Ambas enzimas están sujetas a regulación fisiológica.

Además de ser graduadas, las contracciones de células de músculo liso son lentas y sostenidas. La lentitud de la contrac-

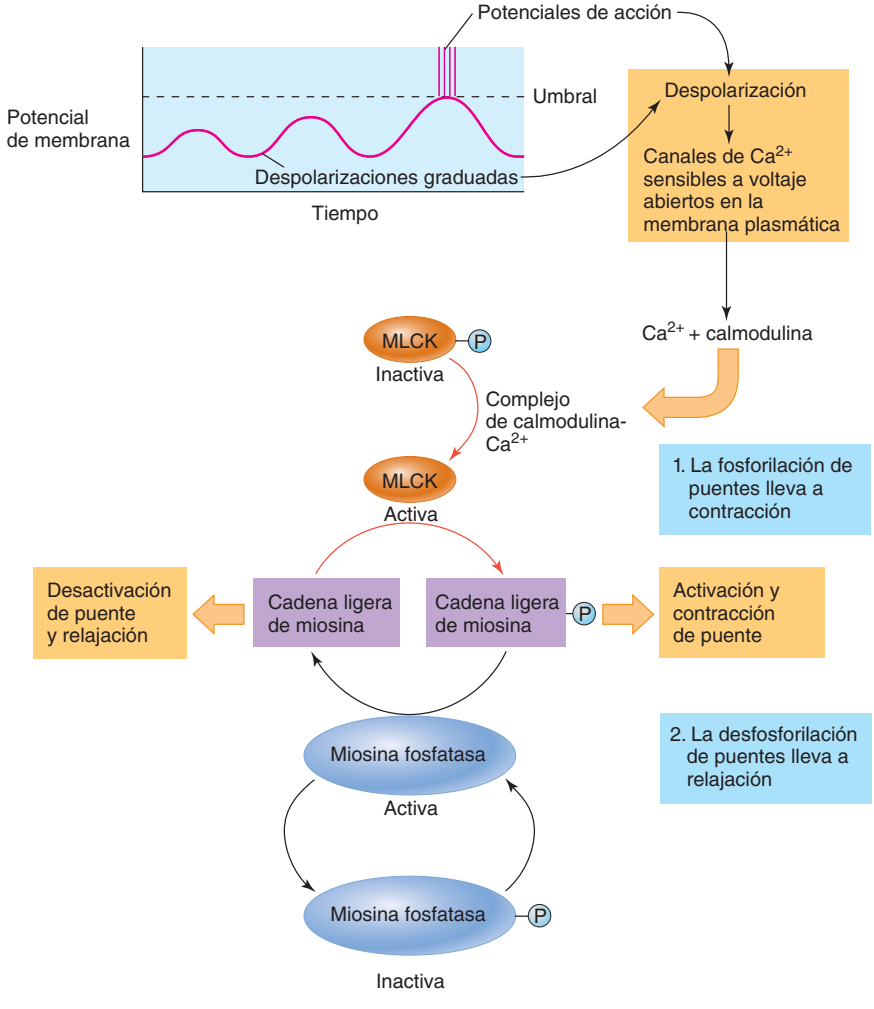


Figura 12-37 **Acoplamiento entre excitación y contracción en el músculo liso.** Cuando el Ca^{2+} pasa a través de canales sensibles a voltaje en la membrana plasmática, entra al citoplasma y se une a la calmodulina. El complejo de calmodulina-Ca^{2+} a continuación activa la cadena ligera de miosina cinasa (MLCK) al eliminar un grupo fosfato. La MLCK activada, a su vez, fosforila las cadenas ligeras de miosina, lo que activa los puentes para causar contracción. La contracción termina cuando la miosina fosfatasa queda activada. En el momento de su activación, la miosina fosfatasa elimina los fosfatos de las cadenas ligeras de miosina y, por eso, desactiva los puentes.

Cuadro 12-8 | Comparación de los músculos esquelético, cardiaco y liso

Músculo esquelético	Músculo cardiaco	Músculo liso
Estriado; actina y miosina dispuestas en sarcómeros	Estriado; actina y miosina dispuestas en sarcómeros	No es estriado; más actina que miosina; la actina se inserta en cuerpos densos y la membrana celular
Retículo sarcoplasmático y túbulos transversos bien desarrollados	Retículo sarcoplasmático y túbulos transversos moderadamente desarrollados	Retículo sarcoplasmático poco desarrollado; no hay túbulos transversos
Contiene troponina en los filamentos delgados	Contiene troponina en los filamentos delgados	Contiene calmodulina, una proteína que, cuando se une a Ca^{2+}, activa la enzima cadena ligera de miosina cinasa
Liberación de Ca^{2+} hacia el citoplasma a partir del retículo sarcoplasmático	El Ca^{2+} entra al citoplasma desde el retículo sarcoplasmático y el líquido extracelular	El Ca^{2+} entra al citoplasma desde el líquido extracelular, el retículo sarcoplasmático y quizá las mitocondrias
No puede contraerse sin estimulación nerviosa; la denervación da por resultado atrofia muscular	Puede contraerse sin estimulación nerviosa; los potenciales de acción se originan en células marcapasos del corazón	Mantiene el tono en ausencia de estimulación nerviosa; el músculo liso visceral produce potenciales marcapasos; la desnervación da por resultado hipersensibilidad a la estimulación
Fibras musculares estimuladas de manera independiente; no hay uniones intercelulares comunicantes	Uniones intercelulares comunicantes presentes como discos intercalados	Uniones intercelulares comunicantes presentes en la mayor parte de los músculos lisos

ción se relaciona con el hecho de que la miosina ATPasa en el músculo liso es de acción más lenta (divide ATP para el ciclo de puente) que en el músculo estriado. La naturaleza sostenida de la contracción del músculo estriado se explica por la teoría de que los puentes en el músculo liso pueden entrar en un *estado de pestillo puesto.*

El estado de pestillo puesto permite al músculo liso mantener su contracción de una manera muy eficiente en cuanto a energía, con hidrólisis de menos ATP que la que de otro modo se requeriría. Esta capacidad tiene importancia para los músculos lisos, dado que rodean las paredes de órganos huecos y deben mantener contracciones durante periodos prolongados. Sin embargo, los mecanismos mediante los cuales se produce el estado de pestillo puesto son complejos y se entienden poco.

Los tres tipos de músculo —esquelético, cardiaco y liso— se comparan en el cuadro 12-8.

PISTAS de investigación clínica

María estuvo tomando un bloqueador de los canales de calcio para tratar su hipertensión (presión arterial alta).

- ¿De qué modo un bloqueador de los canales de calcio afecta el músculo liso de vasos sanguíneos y la presión arterial?

APLICACIÓN CLÍNICA

Los fármacos como la *nifedipina* y compuestos más nuevos relacionados son **bloqueadores de los canales de calcio**; dichos fármacos bloquean los canales de Ca^{2+} en la membrana de células de músculo liso dentro de las paredes de los vasos sanguíneos, lo que hace que los músculos se relajen y que los vasos se dilaten. Este efecto, llamado vasodilatación, puede ser útil en el tratamiento de algunos casos de hipertensión (presión arterial alta). Los bloqueadores de los canales de calcio también se usan cuando el espasmo de las arterias coronarias (vasoespasmo) produce angina de pecho, que es dolor causado por flujo insuficiente de sangre hacia el corazón.

PUNTOS DE CONTROL

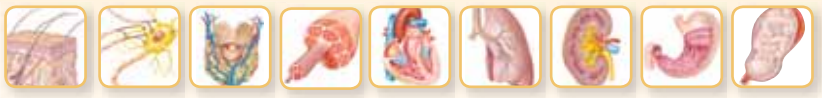
16. Explique cómo el músculo cardiaco difiere del músculo esquelético en su estructura y regulación de la contracción.

17a. Contraste la estructura de una célula de músculo liso con la de una fibra de músculo esquelético. Comente las ventajas de cada tipo de estructura.

17b. Distinga entre músculos lisos de unidad única y de unidad múltiple.

17c. Describa los eventos mediante los cuales la despolarización de una célula de músculo liso da por resultado contracción. Explique por qué las contracciones del músculo liso son lentas y sostenidas.

Interacciones



HPer Links (hiperlink de HP [*Human Physiology*]) del sistema muscular con otros sistemas corporales

Sistema tegumentario

- La piel ayuda a proteger todos los órganos del cuerpo contra invasión por agentes patógenos (p. 494)
- Los músculos lisos de los vasos sanguíneos cutáneos se necesitan para la regulación del flujo sanguíneo cutáneo (p. 474)
- Los músculos erectores del pelo en la piel producen "carne de gallina" (p. 20)

Sistema esquelético

- Los huesos almacenan calcio, que se necesita para el control de la contracción muscular (p. 690)
- El esqueleto proporciona sitios de fijación para los músculos (p. 361)
- Las articulaciones del esqueleto proporcionan palancas para el movimiento (p. 360)
- Las contracciones musculares mantienen la salud del hueso y la fuerza del mismo (p. 691)

Sistema nervioso

- Las neuronas motoras somáticas estimulan la contracción de músculos esqueléticos (p. 363)
- Las neuronas del sistema nervioso autónomo estimulan la contracción del músculo liso o la relajación del mismo (p. 245)
- Los nervios del sistema nervioso autónomo aumentan el gasto cardiaco durante el ejercicio (p. 471)
- Las neuronas sensoriales de músculos vigilan la longitud del músculo y la tensión del mismo (p. 386)

Sistema endocrino

- Las hormonas sexuales promueven el desarrollo de músculos y el mantenimiento de los mismos (p. 322)
- La hormona paratiroidea y otras hormonas regulan las concentraciones de calcio y fosfato en sangre (p. 691)
- La adrenalina y noradrenalina influyen sobre las contracciones del músculo cardiaco y del músculo liso (p. 252)
- La insulina promueve la entrada de glucosa hacia músculos esqueléticos (p. 347)
- El tejido adiposo secreta hormonas que regulan la sensibilidad de los músculos a la insulina (p. 669)

Sistema circulatorio

- La sangre transporta O_2 y nutrientes hacia los músculos, y elimina CO_2 y ácido láctico (p. 405)
- Las contracciones de músculos esqueléticos sirven como bomba para ayudar al movimiento de sangre dentro de las venas (p. 435)
- El músculo cardiaco permite que el corazón funcione como bomba (p. 392)
- El músculo liso permite que los vasos sanguíneos se constriñan y se dilaten (p. 433)

Sistema respiratorio

- Los pulmones proporcionan oxígeno para el metabolismo muscular, y eliminan dióxido de carbono (p. 533)
- Los músculos respiratorios permiten la ventilación de los pulmones (p. 541)

Sistema urinario

- Los riñones eliminan la creatinina y otros desechos metabólicos del músculo (p. 601)
- Los riñones ayudan a regular las concentraciones de calcio y fosfato en sangre (p. 695)
- Los músculos de las vías urinarias se necesitan para el control de la micción (p. 584)

Sistema digestivo

- El tracto gastrointestinal proporciona nutrientes para todos los órganos del cuerpo, incluso los músculos (p. 621)
- Las contracciones del músculo liso empujan los productos de la digestión a lo largo del tubo digestivo (p. 624)
- Los esfínteres musculares del tracto gastrointestinal ayudan a regular el paso de alimentos (p. 621)

Sistema reproductor

- Los andrógenos testiculares promueven el crecimiento del músculo esquelético (p. 322)
- Las contracciones musculares contribuyen al orgasmo en ambos sexos (p. 711)
- Las contracciones del músculo uterino se requieren para el parto vaginal (p. 743)



RESUMEN de investigación clínica

María tiene una captación máxima de oxígeno alta, congruente con un estilo de vida activo; así, el dolor y la fatiga musculares que reporta como poco comunes pueden indicar algo más serio que los causados por ejercicio. Su concentración normal de creatina fosfocinasa en la sangre sugiere que sus células de músculo cardiaco y esquelético están indemnes; sin embargo, su concentración plasmática de Ca^{2+} está alta, y esto podría causar su tono muscular alto. También podría obstaculizar la relajación completa de sus músculos y, por eso, contribuir a su fatiga y dolor musculares. Se debe estudiar más para determinar la causa de su Ca^{2+} plasmático alto; podría deberse a una alteración endocrina que comprenda las glándulas paratiroides. María está tomando un bloqueador de los canales de calcio, que relajaría la capa de músculo liso de los vasos sanguíneos y, por eso, haría que se dilaten, lo que disminuiría su presión arterial; este fármaco evita que parte del Ca^{2+} sanguíneo entre a las células de músculo liso, pero es poco probable que produzca un aumento del Ca^{2+} en sangre. Sin embargo, quizá debieran probarse medicamentos alternativos para tratar su hipertensión.

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 10 sobre *Neuropatía motora multifocal* en el sitio de Connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.

connect
ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0 —simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN

12.1 Músculos esqueléticos 360

A. Los músculos esqueléticos están fijos a los huesos mediante tendones.
  1. Los músculos esqueléticos están compuestos de células, o fibras, separadas, fijas en paralelo a los tendones.
  2. Las fibras musculares individuales están cubiertas por el endomisio; los haces de fibras, llamados fascículos, están cubiertos por el perimisio, y todo el músculo está cubierto por el epimisio.
  3. Las fibras de músculo esquelético son estriadas.
    a. Las estriaciones oscuras se llaman bandas A, y las regiones claras se llaman bandas I.
    b. Las líneas Z están ubicadas a la mitad de cada banda I.

B. La contracción de fibras musculares *in vivo* es estimulada por neuronas motoras somáticas.
  1. Cada axón motor somático se ramifica para inervar muchas fibras musculares.
  2. La neurona motora y las fibras musculares que inerva se llaman unidad motora.
    a. Cuando un músculo está compuesto de un número relativamente grande de unidades motoras (como en la mano), hay control fino de la contracción muscular.
    b. Los músculos grandes de la pierna tienen relativamente pocas unidades motoras, que son correspondientemente grandes.
    c. Las contracciones sostenidas se producen mediante la estimulación asincrónica de diferentes unidades motoras.

12.2 Mecanismos de contracción 364

A. Las células, o fibras, de músculo esquelético contienen estructuras llamadas miofibrillas.
  1. Cada miofibrilla es estriada, con bandas oscuras (A) y claras (I). A la mitad de cada banda I hay líneas Z.
  2. Las bandas A contienen filamentos gruesos, compuestos principalmente de miosina.
    a. Los bordes de cada banda A también contienen filamentos delgados, que se superponen con los filamentos gruesos.
    b. Las regiones centrales de las bandas A sólo contienen filamentos gruesos —estas regiones son las bandas H.
  3. Las bandas I sólo contienen filamentos delgados, compuestos principalmente de actina.
  4. Los filamentos delgados están compuestos de subunidades de actina globulares conocidas como actina G. Una proteína conocida como tropomiosina también está situada a intervalos en los filamentos delgados. Otra proteína —la troponina— está fija a la tropomiosina.

B. Los puentes de miosina se extienden desde los filamentos gruesos hacia los filamentos delgados.
  1. En reposo, los puentes no están fijos a la actina.
    a. Las cabezas de puente funcionan como enzimas ATPasa.
    b. El ATP se divide hacia ADP y P_i, lo que activa el puente.
  2. Cuando los puentes activados se fijan a la actina, liberan P_i y pasan por un golpe de energía.

3. Al final del golpe de energía, el puente libera el ADP y se une a un nuevo ATP.
   a. Esto permite que el puente se desprenda de la actina y que repita el ciclo.
   b. El *rigor mortis* se origina por la incapacidad de los puentes para desprenderse de la actina debido a la falta de ATP.

C. La actividad de los puentes hace que los filamentos delgados se deslicen hacia los centros de los sarcómeros.
1. Los filamentos se deslizan —no se acortan— durante la contracción muscular.
2. La longitud de las bandas H e I disminuye, mientras que la longitud de las bandas A permanece igual durante la contracción.

D. Cuando un músculo está en reposo, la concentración de Ca^{2+} del sarcoplasma es muy baja, y se evita que los puentes se fijen a la actina.
1. El Ca^{2+} es transportado de manera activa hacia el retículo sarcoplasmático.
2. El retículo sarcoplasmático es un retículo endoplasmático modificado que rodea las miofibrillas.

E. Los potenciales de acción se conducen mediante túbulos transversos hacia la fibra muscular.
1. Los túbulos transversos son invaginaciones de la membrana celular que casi tocan el retículo endoplasmático.
2. Los potenciales de acción en los túbulos transversos estimulan la abertura de canales de liberación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático, lo que hace que el Ca^{2+} se difunda hacia el sarcoplasma y estimule contracciones.

F. Cuando los potenciales de acción cesan, los canales de liberación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático se cierran.
1. Esto permite que las bombas de Ca^{2+}-ATPasa de transporte activo en el retículo sarcoplasmático acumulen Ca, lo que lo elimina del sarcoplasma y los sarcómeros.
2. Como resultado de la eliminación del Ca^{2+} de la troponina, el músculo se relaja.

12.3 Contracciones de músculos esqueléticos 374

A. Los músculos *in vitro* pueden mostrar contracción espasmódica, sumación y tétanos.
1. La contracción y relajación rápidas de fibras musculares se llama contracción espasmódica.
2. Un músculo entero también produce una contracción espasmódica en respuesta a un impulso eléctrico único *in vitro*.
   a. Mientras más fuerte es la descarga eléctrica, más fuerte es la contracción espasmódica muscular —los músculos enteros pueden producir contracciones graduadas.
   b. La contracción graduada de músculos enteros se debe a la participación de diferentes números de fibras en la contracción.
3. La suma de contracciones espasmódicas de fibras puede ocurrir con tanta rapidez que el músculo produce una contracción uniforme y sostenida que se conoce como tétanos.
4. Cuando un músculo ejerce tensión sin acortamiento, la contracción se denomina isométrica; cuando ocurre acortamiento, la contracción es isotónica.
5. Cuando un músculo se contrae pero, pese a su contracción, se hace que se alargue debido a la aplicación de una fuerza externa, se dice que la contracción es excéntrica.

B. El componente elástico-de serie se refiere a la composición elástica del músculo y sus estructuras relacionadas, que se deben estirar y ponerse tensas antes de que la tensión ejercida por el músculo pueda causar movimiento.

C. La fuerza de una contracción muscular depende de su longitud en reposo.
1. Si el músculo es demasiado corto o demasiado largo antes de la estimulación, los filamentos en los sarcómeros no tendrán una cantidad óptima de superposición.
2. A su longitud en reposo normal *in vivo*, un músculo está en su longitud óptima para contracción.

12.4 Requerimientos de energía de músculos esqueléticos 378

A. La respiración celular aeróbica finalmente se requiere para la producción de ATP necesaria para la actividad de puente.
1. Los músculos en reposo y los músculos que desempeñan ejercicio ligero obtienen la mayor parte de su energía a partir de ácidos grasos.
2. Durante el ejercicio moderado, justo por debajo del umbral de lactato, la energía se obtiene casi por igual a partir de ácidos grasos y glucosa.
3. La glucosa, proveniente del glucógeno almacenado del músculo, y del plasma sanguíneo, se convierte en una fuente de energía de importancia cada vez mayor durante el ejercicio pesado.
4. Puede producirse con rapidez un nuevo ATP a partir de la combinación de ATP con fosfato derivado de la fosfocreatina.
5. Las fibras musculares son de tres tipos.
   a. Las fibras rojas de contracción lenta están adaptadas para la respiración aeróbica, y son resistentes a la fatiga.
   b. Las fibras de color blanco de contracción rápida están adaptadas para la respiración anaeróbica.
   c. Las fibras intermedias son de contracción rápida pero están adaptadas para la respiración aeróbica.

B. La fatiga muscular puede originarse por diversos mecanismos.
1. La fatiga durante contracción máxima sostenida puede producirse por la acumulación de K^+ extracelular como resultado de actividad nerviosa alta.
2. La fatiga durante el ejercicio moderado es principalmente un resultado de la respiración anaeróbica por fibras de contracción rápida.
   a. La producción de ácido láctico y la disminución consiguiente del pH, el agotamiento del glucógeno muscular, y otros cambios metabólicos, interfieren con la liberación de Ca^{2+} a partir del retículo sarcoplasmático.
   b. La causa de la fatiga muscular parece ser la interferencia con el acoplamiento entre excitación y contracción, más que el agotamiento de ATP.
3. Sin embargo, en seres humanos la fatiga por ejercicio a menudo se origina por cambios en el CNS antes de que los músculos mismos se fatiguen; esta fatiga central reduce la fuerza de las contracciones voluntarias.

C. El entrenamiento físico afecta las características de las fibras musculares.
1. El entrenamiento de resistencia aumenta la capacidad aeróbica de las fibras musculares y su uso de ácidos grasos para obtener energía, de modo que su dependencia del glucógeno y de la respiración anaeróbica —y, así, su susceptibilidad a la fatiga— se reducen.
2. El entrenamiento contra resistencia causa hipertrofia de fibras musculares debido a incremento del tamaño de las miofibrillas y el número de las mismas.

12.5 Control neural de músculos esqueléticos 385

A. Las neuronas motoras somáticas que inervan los músculos se llaman neuronas motoras inferiores.

1. Las motoneuronas alfa inervan las fibras musculares ordinarias, o extrafusales; éstas son las fibras que producen acortamiento muscular durante la contracción.
2. Las motoneuronas gamma inervan las fibras intrafusales de los husos musculares.

B. Los husos musculares funcionan como detectores de longitud en los músculos.
1. Los husos constan de varias fibras intrafusales envueltas juntas. Los husos están en paralelo con las fibras extrafusales.
2. El estiramiento del músculo estira los husos, lo que excita terminaciones sensoriales en el aparato del huso.
   a. Los impulsos en las neuronas sensoriales viajan hacia la médula espinal en las astas dorsales de nervios espinales.
   b. La neurona sensorial hace sinapsis de manera directa con una motoneurona alfa dentro de la médula espinal, lo que produce un reflejo monosináptico.
   c. La motoneurona alfa estimula las fibras musculares extrafusales para que se contraigan, lo que alivia el estiramiento. Esto se llama reflejo de estiramiento.
3. La actividad de motoneuronas gamma tensa los husos, lo que hace que sean más sensibles al estiramiento y tengan mayor capacidad para vigilar la longitud del músculo, incluso durante acortamiento muscular.

C. Los órganos tendinosos de Golgi vigilan la tensión que el músculo ejerce sobre sus tendones.
1. A medida que aumenta la tensión, neuronas sensoriales de los órganos tendinosos de Golgi inhiben la actividad de motoneuronas alfa.
2. Es un reflejo disináptico porque las neuronas sensoriales hacen sinapsis con interneuronas, que a su vez hacen sinapsis inhibidoras con motoneuronas.

D. Cuando se pisa una tachuela andando descalzo, se desencadena un reflejo extensor cruzado.
1. La aferencia sensorial proveniente del pie lesionado causa estimulación de los músculos flexores e inhibición de los músculos extensores antagonistas.
2. La aferencia sensorial también cruza la médula espinal para causar estimulación de los músculos extensores e inhibición de los músculos flexores en la pierna contralateral.

E. Casi todas las fibras de tractos descendentes hacen sinapsis con interneuronas espinales, que a su vez hacen sinapsis con las neuronas motoras inferiores.
1. Las motoneuronas alfa y gamma por lo general son estimuladas al mismo tiempo, o coactivadas.
2. La estimulación de motoneuronas gamma mantiene los husos musculares bajo tensión y sensibles al estiramiento.
3. Las neuronas motoras superiores, principalmente en los núcleos basales, también ejercen efectos inhibidores sobre las motoneuronas gamma.

F. Las neuronas en el encéfalo que afectan las neuronas motoras inferiores se llaman neuronas motoras superiores.
1. Las fibras de neuronas en la circunvolución precentral, o corteza motora, descienden hacia las neuronas motoras inferiores como los tractos corticoespinales lateral y ventral.
   a. Casi todas estas fibras cruzan hacia el lado contralateral en el tallo encefálico, y forman estructuras llamadas pirámides; por ende, este sistema se llama sistema piramidal.
   b. Así, el lado izquierdo del encéfalo controla la musculatura en el lado derecho, y viceversa.
2. Otros tractos motores descendentes forman parte del sistema extrapiramidal.
   a. Las neuronas del sistema extrapiramidal hacen muchas sinapsis en diferentes áreas del cerebro, entre ellas el mesencéfalo, el tallo encefálico, los núcleos basales y el cerebelo.
   b. El daño del cerebelo produce temblor de intención, y la degeneración de neuronas dopaminérgicas en los núcleos basales produce enfermedad de Parkinson.

12.6 Músculos cardiaco y liso 391

A. El músculo cardiaco es estriado y contiene sarcómeros.
1. En contraste con los músculos esqueléticos, que requieren estimulación neural para contraerse, los potenciales de acción en el corazón se originan en células miocárdicas; no se requiere la estimulación por neuronas.
2. Asimismo, a diferencia de la situación en músculos esqueléticos, los potenciales de acción pueden cruzar de una célula miocárdica a otra.

B. Los filamentos delgados y gruesos en los músculos lisos no están organizados hacia sarcómeros.
1. Los filamentos delgados se extienden desde la membrana plasmática y desde cuerpos densos en el citoplasma.
2. Las proteínas miosina están apiladas en posición perpendicular al eje largo de los filamentos gruesos, de modo que pueden unirse a la actina a todo lo largo del filamento grueso.
3. Las despolarizaciones son graduadas y se conducen desde una célula de músculo liso hacia la siguiente.
   a. Las despolarizaciones estimulan la entrada de Ca^{2+}, que se une a la calmodulina; a continuación, este complejo activa la cadena ligera de miosina cinasa, que fosforila las cabezas de miosina.
   b. La fosforilación de las cabezas de miosina se necesita para que puedan unirse a la actina y producir contracciones.
4. Los músculos lisos se clasifican como de unidad única, si están interconectados por uniones intercelulares comunicantes, y como de unidad múltiple si no están conectados así.
5. Las neuronas del sistema nervioso autónomo tienen varicosidades que liberan neurotransmisores en toda su longitud de contacto con las células de músculo liso, lo que hace sinapsis de paso.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. Una contracción graduada de todo un músculo se produce *in vivo* principalmente por variaciones en
   a. la fuerza de la contracción de la fibra.
   b. el número de fibras que se están contrayendo.
   c. las dos anteriores.
   d. ninguna de éstas.
2. El componente elástico-de serie de la contracción muscular se encarga de
   a. acortamiento muscular aumentado ante contracciones espasmódicas sucesivas.
   b. un retraso de tiempo entre la contracción y el acortamiento.
   c. el alargamiento del músculo después de que la contracción ha cesado.
   d. todas las anteriores.
3. ¿Cuál de estos músculos tiene unidades motoras con la proporción de inervación más alta?
   a. Los músculos de las piernas.
   b. Los músculos del brazo.
   c. Los músculos que mueven los dedos de la mano.
   d. Los músculos del tronco.
4. La estimulación de motoneuronas gamma produce
   a. contracción isotónica de fibras intrafusales.
   b. contracción isométrica de fibras intrafusales.
   c. contracción isotónica o isométrica de fibras intrafusales.
   d. contracción de fibras extrafusales.
5. En un arco reflejo único involucrado en el reflejo rotuliano, ¿cuántas sinapsis se encuentran activadas dentro de la médula espinal?
   a. Miles.
   b. Cientos.
   c. Docenas.
   d. Dos.
   e. Una.
6. La parálisis espástica puede ocurrir cuando hay daño de
   a. las neuronas motoras inferiores.
   b. las neuronas motoras superiores.
   c. las neuronas motoras, sean inferiores o superiores.
7. Cuando un músculo esquelético se acorta durante la contracción, ¿cuál de estas afirmaciones es *falsa*?
   a. Las bandas A se acortan.
   b. Las bandas H se acortan.
   c. Las bandas I se acortan.
   d. Los sarcómeros se acortan.
8. La excitación eléctrica de una fibra muscular causa *de manera más directa*
   a. movimiento de tropomiosina.
   b. fijación de los puentes a la actina.
   c. liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplasmático.
   d. división de ATP.
9. La energía para la contracción muscular se obtiene *de manera más directa* a partir de
   a. fosfocreatina.
   b. ATP.
   c. respiración anaeróbica.
   d. respiración aeróbica.
10. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de los puentes es *falsa*?
    a. Están compuestos de miosina.
    b. Se unen al ATP después de que se desprenden de la actina.
    c. Contienen una ATPasa.
    d. Dividen ATP antes de fijarse a la actina.
11. Cuando un músculo es estimulado para que se contraiga, el Ca^{2+} se une a
    a. miosina.
    b. tropomiosina.
    c. actina.
    d. troponina.
12. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de la fatiga muscular es *falsa*?
    a. Puede sobrevenir cuando ya no hay ATP disponible para el ciclo de puente.
    b. Puede originarse por una pérdida del Ca^{2+} de célula muscular.
    c. Puede producirse por la acumulación de K^+ extracelular.
    d. Puede ser un resultado de la producción de ácido láctico.
13. ¿Cuál de estos tipos de células musculares *no* tiene capacidad de despolarización espontánea?
    a. Músculo liso de unidad única.
    b. Músculo liso de unidad múltiple.
    c. Músculo cardiaco.
    d. Músculo esquelético.
    e. Tanto *b* como *d*.
    f. Tanto *a* como *c*.
14. ¿Cuál de estos tipos de músculo es estriado y contiene uniones intercelulares comunicantes?
    a. Músculo liso de unidad única.
    b. Músculo liso de unidad múltiple.
    c. Músculo cardiaco.
    d. Músculo esquelético.
15. En una contracción muscular isotónica
    a. la longitud del músculo permanece constante.
    b. la tensión del músculo permanece constante.
    c. tanto la longitud como la tensión del músculo cambian.
    d. no ocurre movimiento de huesos.
16. ¿Cuál de los que siguen es un ejemplo de una contracción muscular excéntrica?
    a. Hacer ejercicio de flexión del brazo con una mancuerna
    b. Practicar nado de pecho en una piscina.
    c. Extender los brazos cuando se está acostado de espaldas levantando una pesa.
    d. Flexionar los brazos cuando se está acostado de espaldas levantando una pesa para permitir que la pesa regrese al tórax.
17. ¿Cuál de las afirmaciones que siguen acerca de los canales de liberación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático es *falsa*?
    a. También se llaman receptores de rianodina.
    b. Su tamaño es de una décima parte del de los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje.
    c. Son abiertos por canales de liberación de Ca^{2+} en los túbulos transversos.
    d. Permiten que el Ca^{2+} se difunda hacia el sarcoplasma desde el retículo sarcoplasmático.
18. ¿Cuál de las afirmaciones que siguen *no* es característica de los músculos lisos?
    a. Se requiere miosina fosfatasa para la contracción.
    b. Pueden conducir despolarizaciones graduadas.
    c. Pueden entrar en un estado de pestillo puesto.
    d. Pueden producir contracciones graduadas en respuesta a despolarizaciones graduadas.

Pruebe su entendimiento

19. Usando el concepto de unidades motoras, explique cómo los músculos esqueléticos producen contracciones graduadas y sostenidas *in vivo*.
20. Describa cómo la contracción isométrica puede convertirse en una contracción isotónica usando los conceptos de reclutamiento de unidad motora y el componente elástico-de serie de los músculos.
21. Explique por qué las cabezas de miosina no se unen a la actina cuando el músculo está en reposo. A continuación, explique paso a paso cómo la despolarización de la membrana plasmática de la fibra muscular por ACh lleva a la unión de las cabezas de miosina a actina. (Es decir, explique el acoplamiento entre excitación y contracción.)
22. Usando la teoría del filamento deslizante de la contracción, explique por qué la fuerza de contracción de un músculo es máxima a una longitud de músculo particular.
23. Explique por qué el tono muscular primero está disminuido y después aumentado cuando hay daño de los tractos motores descendentes. ¿Cómo se mantiene el tono muscular?
24. Explique el papel del ATP en la contracción y la relajación musculares.
25. ¿Por qué todas las fibras musculares de una unidad motora dada son del mismo tipo? ¿Por qué las unidades motoras de menor tamaño y las fibras musculares de contracción lenta se usan con mayor frecuencia que las unidades motoras de mayor tamaño y las fibras de contracción rápida?
26. ¿Qué cambios ocurren en el metabolismo muscular a medida que aumenta la intensidad del ejercicio? Describa los cambios que suceden como resultado de entrenamiento de resistencia, y explique cómo estos cambios permiten que se realice ejercicio más extenuante antes del inicio de fatiga muscular.
27. Compare el mecanismo de acoplamiento de la excitación en el músculo estriado con el que ocurre en el músculo liso.
28. Compare el músculo cardiaco, el músculo liso de unidad única, y el músculo liso de unidad múltiple en lo que se refiere a la regulación de su contracción.

Pruebe su habilidad analítica

29. Su amigo come enormes raciones de pasta durante dos días antes de una maratón, afirmando que esa "carga de carbohidratos" es beneficiosa en la carrera. ¿Está en lo correcto? Diga algunas otras cosas que él puede hacer para mejorar su rendimiento.
30. Compare la distrofia muscular y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) en términos de sus causas y sus efectos sobre los músculos.
31. ¿Por qué es importante tener una gran cantidad de fosfatos de alta energía almacenados en forma de creatina fosfato para la función de los músculos durante el ejercicio? ¿Qué podría suceder a un músculo en el cuerpo si alguna vez se quedara sin ATP?
32. ¿Cómo está acoplada la excitación eléctrica de una fibra de músculo esquelético a la contracción muscular? Especule acerca de por qué ha sido difícil determinar el mecanismo exacto de este acoplamiento.
33. ¿De qué modo un aumento de la concentración extracelular de Ca^{2+} afecta el latido de un corazón? Explique los mecanismos involucrados. La disminución de la concentración de Ca^{2+} en sangre puede causar espasmos musculares. ¿Cuál podría ser la causa de este efecto?
34. Los órganos con una mayor parte de células muy diferenciadas también parecen contener pequeñas poblaciones de células madre adultas, multipotentes (capítulos 3 y 20). Explique la importancia de esta afirmación, usando los músculos esqueléticos como un ejemplo.
35. Explique cómo la contracción de un miocardio es análoga a una contracción espasmódica de músculo esquelético, y por qué el miocardio no puede mostrar suma ni tétanos.
36. Explique cómo la organización de la actina y miosina en las células de músculo liso difiere de su organización en las células de músculo estriado, y las ventajas de estas diferencias.

Pruebe su habilidad cuantitativa

Consulte la figura 12-22 para responder las preguntas que siguen.

37. ¿Cuál fuente de energía varía menos durante diferentes intensidades y duraciones de ejercicio? ¿Cuál es el rango de su porcentaje de gasto de energía?
38. ¿Cuál fuente de energía varía más durante diferentes intensidades de ejercicio? ¿Cuál es el rango de su porcentaje de gasto de energía?
39. ¿Qué porcentaje del gasto de energía se debe a ácidos grasos libres cuando una persona a) hace ejercicio leve durante 90 a 120 minutos, y b) hace ejercicio pesado durante cero a 30 minutos?
40. ¿Después de ejercicio de qué intensidad y duración se agota más el glucógeno almacenado en los músculos?

CAPÍTULO

13

Sangre, corazón y circulación

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Potenciales de acción 174**
- **Funciones del sistema nervioso autónomo 251**
- **Mecanismos de contracción 364**
- **Músculos cardiaco y liso 391**

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

13.1 Funciones y componentes del sistema circulatorio 405
Funciones del sistema circulatorio 405
Principales componentes del sistema circulatorio 405

13.2 Composición de la sangre 406
Plasma 407
Elementos formes de la sangre 407
Hematopoyesis 409
Antígenos eritrocíticos y tipificación de la sangre 412
Coagulación de la sangre 414
Disolución de coágulos 417

13.3 Estructura del corazón 418
Circulaciones pulmonar y sistémica 418
Válvulas auriculoventriculares y semilunares 419
Ruidos cardiacos 420

13.4 Ciclo cardiaco 422
Cambios de presión durante el ciclo cardiaco 423

13.5 Actividad eléctrica del corazón y electrocardiograma 425
Actividad eléctrica del corazón 425
Electrocardiograma 428

13.6 Vasos sanguíneos 431
Arterias 432
Capilares 433
Venas 435

13.7 Aterosclerosis y arritmias cardiacas 436
Aterosclerosis 437
Arritmias detectadas mediante el electrocardiógrafo 440

13.8 Sistema linfático 442

Resumen 445

Actividades de revisión 447



Investigación clínica

Jason, un estudiante universitario de 19 años de edad, acude con el médico quejándose de fatiga crónica. El médico palpa el pulso radial de Jason y comenta que es rápido y débil. Solicita varios estudios, incluso un ecocardiograma, un electrocardiograma y más tarde una angiografía. También solicita que se efectúen análisis de sangre particulares.

Algunos de los términos y conceptos nuevos que encontrará comprenden:

- Recuento eritrocítico, mediciones de hemoglobina y hematócrito, y anemia
- Defecto del tabique interventricular, y estenosis mitral
- Ondas del ECG y taquicardia sinusal
- Colesterol de LDL y aterosclerosis

13.1 FUNCIONES Y COMPONENTES DEL SISTEMA CIRCULATORIO

La sangre desempeña muchas funciones, entre ellas el transporte de gases respiratorios, moléculas nutritivas, desechos metabólicos y hormonas. La sangre viaja por todo el cuerpo en un sistema de vasos que va desde el corazón y regresa a este último.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. Identificar las funciones y los componentes del sistema circulatorio.
2. Describir la relación entre líquido intersticial, plasma y linfa.

Un organismo unicelular puede satisfacer su propio mantenimiento y continuidad al efectuar la amplia variedad de funciones necesarias para la vida. En contraste, el complejo cuerpo humano está compuesto de células especializadas que dependen una de la otra. Las células especializadas de un organismo multicelular dependen una de otra. Dado que casi todas están firmemente implantadas en tejidos, es necesario que se les hagan llegar su oxígeno y nutrientes, y que se eliminen sus productos de desecho. Por ende, se necesita un medio muy eficaz para transportar materiales dentro del cuerpo.

La sangre desempeña esta función de transporte. Un estimado de 96 540 000 kilómetros (60 000 millas) de vasos en todo el cuerpo de un adulto aseguran que llegue alimento continuamente a cada una de los billones de células vivas. Sin embargo, la sangre también puede transportar virus, bacterias y sus toxinas, que causan enfermedad. Para protegerse contra esto, el sistema circulatorio tiene mecanismos protectores: los leucocitos y el sistema linfático. Para desempeñar sus diversas funciones, el sistema circulatorio trabaja junto con los sistemas respiratorio, urinario, digestivo, endocrino y tegumentario en el mantenimiento de la homeostasis.

Funciones del sistema circulatorio

Las funciones del sistema circulatorio pueden dividirse en tres áreas amplias: transporte, regulación y protección.

1. Transporte. El sistema circulatorio transporta todas las sustancias esenciales para el metabolismo celular; estas sustancias pueden clasificarse como sigue:
   a. *Respiratorias.* Los *eritrocitos*, o glóbulos rojos, transportan oxígeno hacia las células. En los pulmones, el oxígeno proveniente del aire inhalado se fija a las moléculas de hemoglobina dentro de los eritrocitos, y se transporta hacia las células para respiración aeróbica. El dióxido de carbono que se produce por la respiración celular es transportado por la sangre hacia los pulmones para eliminación en el aire exhalado.
   b. *Nutritivas.* El sistema digestivo se encarga de la desintegración mecánica y química de los alimentos, de modo que puedan absorberse a través de la pared intestinal hacia los vasos sanguíneos y linfáticos. A continuación, la sangre transporta estos productos de la digestión absorbidos, a través del hígado, hacia las células del cuerpo.
   c. *Excretorias.* Los desechos metabólicos (como la urea), el agua y los iones excesivos, y otras moléculas que el cuerpo no necesita, son transportados por la sangre hacia los riñones y excretados en la orina.
2. Regulación. El sistema circulatorio contribuye a la regulación tanto hormonal como de la temperatura.
   a. *Hormonal.* La sangre transporta hormonas desde su sitio de origen hacia tejidos blanco distantes, donde desempeñan diversas funciones reguladoras.
   b. *Temperatura.* La regulación de la temperatura es auxiliada por la desviación de la sangre desde vasos cutáneos más profundos hacia vasos más superficiales, o viceversa. Cuando la temperatura ambiente es alta, la desviación de la sangre desde vasos profundos hacia vasos superficiales ayuda a enfriar el cuerpo, y cuando la temperatura ambiente es baja, la desviación de sangre desde vasos superficiales hacia vasos profundos ayuda a mantener la temperatura del cuerpo.
3. **Protección.** El sistema circulatorio protege contra pérdida de sangre por lesión y contra agentes patógenos, entre ellos microbios y toxinas extraños introducidos en el cuerpo.
   a. *Coagulación.* El mecanismo de coagulación protege contra pérdida de sangre cuando hay daño de los vasos.
   b. *Función inmunitaria.* La función inmunitaria de la sangre es efectuada por los *leucocitos* (glóbulos blancos) que protegen contra muchos agentes que causan enfermedad (patógenos).

Principales componentes del sistema circulatorio

El **sistema circulatorio** consta de dos subdivisiones: el sistema cardiovascular y el sistema linfático. El **sistema cardiovascular** consiste en el corazón y los vasos sanguíneos, y el **sistema linfático**, que incluye vasos linfáticos y tejidos linfoides dentro del bazo, el timo, las amígdalas y los ganglios linfáticos.

El **corazón** es una doble bomba de cuatro cavidades. Su acción de bombeo crea el frente de presión necesario para impulsar la sangre a través de los vasos hacia los pulmones y las células del cuerpo. En reposo, el corazón de un adulto bombea

alrededor de 5 L de sangre por minuto. A este ritmo, se requiere alrededor de un minuto para que la sangre circule hacia la extremidad más distal y regrese al corazón.

Los **vasos sanguíneos** forman una red tubular que permite que la sangre fluya desde el corazón hacia todas las células vivas del cuerpo y después regrese al corazón. Las *arterias* transportan sangre en dirección contraria al corazón, mientras que las *venas* devuelven la sangre al corazón. Las arterias y las venas son continuas entre sí a través de vasos sanguíneos de calibre más pequeño.

Las arterias se ramifican extensamente para formar un "árbol" de vasos de diámetro progresivamente menor. Las arterias de menor calibre se llaman *arteriolas.* La sangre pasa desde el sistema arterial hacia el sistema venoso en *capilares* microscópicos, que son los vasos sanguíneos de menor calibre y más numerosos. Todos los intercambios de líquido, nutrientes y desechos entre la sangre y los tejidos ocurren a través de las paredes de los capilares. La sangre fluye por los capilares hacia venas microscópicas llamadas *vénulas*, que llevan la sangre hacia venas de calibre progresivamente mayor que finalmente devuelven la sangre al corazón.

A medida que el *plasma* sanguíneo (la porción líquida de la sangre) pasa a través de los capilares, la presión hidrostática de la sangre fuerza parte de este líquido hacia afuera de las paredes de los capilares. El líquido derivado del plasma que sale desde las paredes de los capilares hacia los tejidos circundantes se llama *líquido tisular,* o *líquido intersticial.* Parte de este líquido regresa de manera directa a los capilares, y parte entra a los **vasos linfáticos** ubicados en los tejidos conjuntivos alrededor de los vasos sanguíneos. El líquido en los vasos linfáticos se llama *linfa.* Este líquido regresa a la sangre venosa en sitios específicos. Los **ganglios linfáticos**, ubicados a lo largo del camino, limpian la linfa antes de su regreso a la sangre venosa. Así, el sistema linfático se considera una parte del sistema circulatorio, y se comenta en la sección 13.8.

PUNTOS DE CONTROL

1a. Diga los componentes del sistema circulatorio que funcionan en el transporte de oxígeno, en el transporte de nutrientes desde el sistema digestivo, y en la protección.

1b. Describa las funciones de las arterias, las venas y los capilares.

2. Defina los términos líquido intersticial y linfa. ¿Cómo se relacionan estos líquidos con el plasma sanguíneo?

13.2 COMPOSICIÓN DE LA SANGRE

La sangre consta de elementos formes que están suspendidos en un líquido llamado plasma y que son transportados en el mismo. Los elementos formes —eritrocitos, leucocitos y plaquetas— funcionan, respectivamente, en el transporte de oxígeno, la defensa inmunitaria y la coagulación de la sangre.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

3. Distinguir entre los diferentes elementos formes de la sangre.

4. Describir la regulación de la producción de eritrocitos y leucocitos.

5. Explicar la tipificación y la coagulación de la sangre.

El volumen sanguíneo total en el adulto de talla promedio es de alrededor de 5 L, y constituye casi 8% del peso corporal total. La sangre que abandona el corazón se denomina *sangre arterial.* La sangre arterial, con la excepción de la que va hacia los pulmones, es de color rojo brillante debido a una concentración alta de oxihemoglobina (la combinación de oxígeno y hemoglobina) en los eritrocitos. La *sangre venosa* es la sangre que regresa al corazón. Excepto por la sangre venosa que proviene de los pulmones, contiene menos oxígeno y, por ende, es de color rojo más oscuro que la sangre arterial rica en oxígeno.

La sangre está compuesta de una porción celular, llamada *elementos formes,* y otra porción líquida, llamada *plasma.* Cuando se centrifuga una muestra de sangre, los elementos formes más pesados se aglomeran en el fondo del tubo, y el plasma queda en la parte superior (figura 13-1). Los elementos formes constituyen alrededor de 45% del volumen sanguíneo total, y el plasma explica el 55% restante. Los eritrocitos constituyen la mayor parte de los elementos formes; el porcentaje del volumen de eritrocitos respecto al volumen total de sangre en una muestra de sangre centrifugada (medición llamada *hematócrito*) es de 36 a 46% en mujeres, y de 41 a 53% en varones (cuadro 13-1).

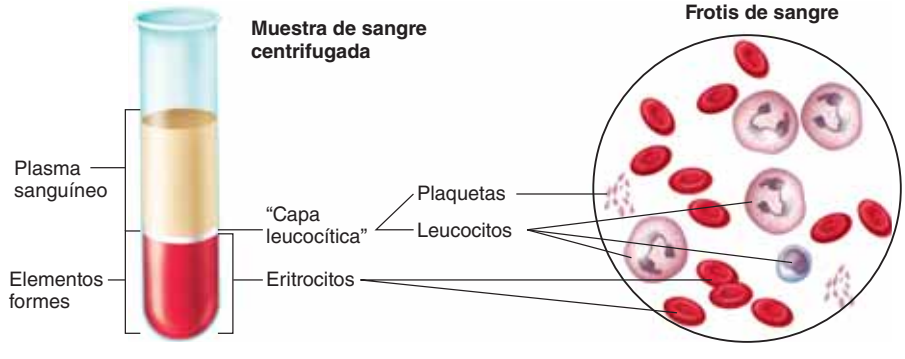


Figura 13-1 Constituyentes de la sangre. Cuando se centrifuga sangre entera, los eritrocitos se aglomeran en el fondo del tubo de ensayo, y el plasma líquido queda en la parte superior del tubo. Los eritrocitos son los más abundantes de las células sanguíneas —los leucocitos y las plaquetas sólo forman una "capa leucocitaria" de color claro en la interfaz entre los eritrocitos aglomerados y el plasma. APR

Cuadro 13-1 | Valores plasmáticos normales representativos

Medición	Rango normal
Volumen sanguíneo	80 a 85 ml/kg de peso corporal
Osmolalidad de la sangre	285 a 295 mOsm
pH de la sangre	7.38 a 7.44
Enzimas	
Creatina fosfocinasa (CPK)	Mujer: 10 a 79 U/L Varón: 17 a 148 U/L
Deshidrogenasa láctica (LDH)	45 a 90 U/L
Fosfatasa (ácida)	Mujer: 0.01 a 0.56 U Sigma/ml Varón: 0.13 a 0.63 U Sigma/ml
Valores de hematología	
Hematócrito	Mujer: 36 a 46% Varón: 41 a 53%
Hemoglobina	Mujer: 12 a 16 g/100 ml Varón: 13.5 a 17.5 g/100 ml
Recuento eritrocítico	4.50 a 5.90 millones/mm^3
Recuento de leucocitos	4 500 a 11 000/mm^3
Hormonas	
Testosterona	Mujer: 6 a 86 ng/100 ml Varón: 270 a 1 070 ng/100 ml
Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)	6 a 76 pg/ml
Hormona de crecimiento	Niños: más de 10 ng/ml Varón adulto: menos de 5 ng/ml
Insulina	2 a 20 µU/ml (en ayunas)
Iones	
Bicarbonato	24 a 30 mmol/L
Calcio	9.0 a 10.5 mg/dl
Cloro	98 a 106 mEq/L
Potasio	3.5 a 5.0 mEq/L
Sodio	135 a 145 mEq/L
Moléculas orgánicas (otras)	
Colesterol, deseable	menos de 200 mg/dl
Glucosa	75 a 115 mg/dl (en ayunas)
Ácido láctico	5 a 15 mg/dl
Proteína (total)	5.5 a 8.0 g/dl
Triglicéridos	menos de 160 mg/dl
Nitrógeno ureico	10 a 20 mg/dl
Ácido úrico	Mujer 1.5 a 6.0 mg/dl Varón 2.5 a 8.0 mg/dl

Fuente: extracto de material que apareció en *The New England Journal of Medicine*, "Case Records of the Massachusetts General Hospital", 302:37-38, 314:39-49, 351:1548–1563. 1980, 1986, 2004.

Plasma

El **plasma** es un líquido de color paja que consta de agua y solutos disueltos. El principal soluto del plasma en términos de su concentración es el Na^+. Además de Na^+, el plasma contiene muchos otros iones, así como moléculas orgánicas como metabolitos, hormonas, enzimas, anticuerpos y otras proteínas. El cuadro 13-1 muestra las concentraciones de algunos de estos constituyentes del plasma.

Proteínas plasmáticas

Las **proteínas plasmáticas** constituyen 7 a 9% del plasma. Los tres tipos de proteínas son albúminas, globulinas y fibrinógeno. Las **albúminas** explican la mayor parte (60 a 80%) de las proteínas plasmáticas, y son las de menor tamaño; se producen en el hígado, y proporcionan la presión osmótica necesaria para llevar agua desde el líquido tisular circundante hacia los capilares; esta acción se necesita para mantener el volumen y la presión sanguíneos. Las **globulinas** se agrupan en tres subtipos: **alfa globulinas**, **beta globulinas** y **gamma globulinas**. Las globulinas alfa y beta se producen en el hígado y funcionan en el transporte de lípidos y de vitaminas liposolubles. Las globulinas gamma son anticuerpos producidos por linfocitos (uno de los elementos formes que se encuentran en la sangre y los tejidos linfoides) y funcionan en la inmunidad. El **fibrinógeno**, que sólo explica alrededor de 4% de las proteínas plasmáticas totales, es un importante factor de la coagulación producido por el hígado. Durante el proceso de la formación del coágulo (que se describe más adelante en esta sección), el fibrinógeno se convierte en hebras insolubles de *fibrina*. Así, el líquido que proviene de la sangre coagulada, llamado **suero**, no contiene fibrinógeno, pero por lo demás es idéntico al plasma.

Volumen plasmático

Varios mecanismos reguladores en el cuerpo mantienen la homeostasis del volumen plasmático. Si el cuerpo perdiera agua, el plasma restante queda excesivamente concentrado —su osmolalidad (capítulo 6) aumenta—. Esto es detectado por los osmorreceptores en el hipotálamo, lo cual origina una sensación de sed y la liberación de hormona antidiurética (ADH) desde la parte posterior de la hipófisis (capítulo 11). Esta hormona promueve la retención de agua por los riñones, que —junto con incremento de la ingestión de líquidos— ayuda a compensar la deshidratación y el volumen sanguíneo disminuido. Este mecanismo regulador, junto con otros que influyen sobre el volumen plasmático, son muy importantes en el mantenimiento de la presión arterial (sección 14.6).

Elementos formes de la sangre

Los **elementos formes** de la sangre comprenden dos tipos de células sanguíneas: *eritrocitos*, o *glóbulos rojos*, y *leucocitos*, o *glóbulos blancos*. Los eritrocitos son con mucho los más numerosos de los dos. Un milímetro cúbico de sangre normalmente contiene 5.1 a 5.8 millones de eritrocitos en varones, y 4.3 a 5.2 millones de eritrocitos en mujeres. En contraste, el mismo volumen de sangre sólo contiene 5 000 a 9 000 leucocitos.

Eritrocitos

Los **eritrocitos** son discos bicóncavos, aplanados, de alrededor de 7 µm de diámetro y 2.2 µm de grosor. Su forma singular se relaciona con su función de transporte de oxígeno; proporciona un área de superficie aumentada a través de la cual el gas puede difundirse (figura 13-2). Los eritrocitos carecen de núcleo y mitocondrias (obtienen energía por medio del metabolismo anaeróbico). Debido en parte a estas deficiencias, los eritrocitos tienen un lapso de vida relativamente breve en la circulación, de sólo alrededor de 120 días. Células fagocíticas en el hígado, el bazo y la médula ósea eliminan de la circulación a los eritrocitos más viejos.

Cada eritrocito contiene alrededor de 280 millones de moléculas de **hemoglobina**, que imparten a la sangre su color rojo. Cada molécula de hemoglobina consta de cuatro cadenas de proteínas llamadas *globinas*, cada una de las cuales está unida a un *hem*, una molécula pigmentada roja que contiene hierro. El grupo hierro del hem es capaz de combinarse con el oxígeno en los pulmones y liberar oxígeno en los tejidos.

El hierro del hem se recicla desde eritrocitos senescentes (viejos) (figura 18-22) en el hígado y el bazo; este hierro viaja en la sangre hacia la médula ósea fijo a una proteína transportadora llamada **transferrina**. Ese hierro de hem reciclado satisface la mayor parte de la necesidad de hierro del cuerpo; el requerimiento restante de hierro, aunque es relativamente pequeño, se debe satisfacer con la dieta. El hierro de la dieta se absorbe en su mayor parte en el duodeno (la primera parte de intestino delgado), y se transporta desde el intestino unido a transferrina en la sangre. La transferrina con su hierro unido es extraída de la sangre por células de la médula ósea y el hígado mediante endocitosis, que es desencadenada por unión de transferrina a sus receptores de membrana.

Aunque la médula ósea produce alrededor de 200 mil millones de eritrocitos cada día, sólo se necesitan aproximadamente 20 mg de hierro al día para la síntesis de nuevas moléculas de hemoglobina; ésta es una cantidad relativamente pequeña (porque la mayor parte del hierro de eritrocitos destruidos se recicla como acaba de describirse), pero explica 80% del requerimiento diario de hierro en la dieta. Una deficiencia de hierro en la dieta disminuye la capacidad de la médula ósea para producir hemoglobina, y puede suscitar *anemia por deficiencia de hierro.*

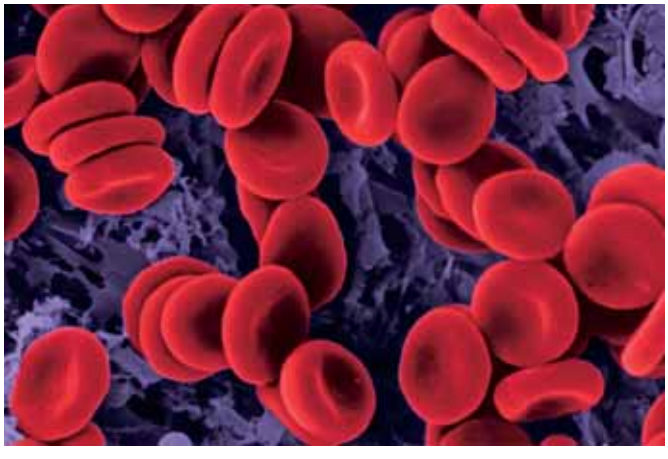


Figura 13-2 Micrografía electrónica de barrido coloreada de eritrocitos. La forma de los eritrocitos se describe como un "disco bicóncavo". En realidad, los eritrocitos individuales no se ven rojos cuando se observan al microscopio. AP|R

APLICACIÓN CLÍNICA

Anemia se refiere a cualquier afección en la cual hay concentración de hemoglobina, o recuento eritrocítico, o ambos, anormalmente bajos. El tipo más común es la **anemia por deficiencia de hierro**, causada por deficiencia de hierro, que es un componente esencial de la molécula de hemoglobina. En la **anemia perniciosa** hay una cantidad inadecuada de vitamina B_{12}, que se necesita para la producción de eritrocitos. Esto por lo general se debe a atrofia de la mucosa glandular del estómago, que en circunstancias normales secreta una proteína llamada *factor intrínseco.* En ausencia del factor intrínseco, las células intestinales no pueden absorber la vitamina B_{12} obtenida en la dieta. La **anemia aplástica** es la anemia debida a destrucción de la médula ósea, que puede producirse por sustancias químicas (entre ellas benceno y arsénico) o por radiación.

PISTAS de investigación clínica

Los análisis de sangre de Jason revelan que tiene recuento eritrocítico, hematócrito y concentración de hemoglobina bajos.

- ¿Qué afección indican estos análisis?
- ¿Cómo podría esto contribuir a la fatiga crónica de Jason?

Leucocitos

Los **leucocitos** difieren de los eritrocitos en varios aspectos. Los leucocitos contienen núcleo y mitocondrias, y pueden moverse de una manera ameboide. Debido a su capacidad de movimiento ameboide, los leucocitos pueden pasar a través de poros en las paredes de los capilares, y moverse hacia un sitio de infección, mientras que los eritrocitos por lo general permanecen confinados dentro de los vasos sanguíneos. El movimiento de los leucocitos a través de las paredes de los capilares se denomina *diapédesis* o *extravasación.*

Los leucocitos son casi invisibles bajo el microscopio a menos que se coloreen; por ende, se clasifican de acuerdo con sus propiedades de tinción. Los leucocitos que tienen gránulos en su citoplasma se llaman **leucocitos granulares**; aquellos sin gránulos claramente visibles son conocidos como **leucocitos agranulares** (o **no granulares**).

La tinción que se usa para identificar leucocitos por lo general es una mezcla de un colorante rosado a rojo llamado *eosina,* y uno azul a púrpura (azul de metileno), que se llama "tinción básica"; por ende, los leucocitos granulares con gránulos que se tiñen de color rosado se llaman **eosinófilos**, y aquellos con gránulos que se colorean de azul se denominan **basófilos**. Aquellos con gránulos que tienen poca afinidad por una u otra tinción son **neutrófilos** (figura 13-3). Los neutrófilos son el tipo de leucocito más abundante; explican 50 a 70% de los leucocitos en la sangre. Los neutrófilos inmaduros tienen núcleo en forma de salchicha, y se llaman *células en banda.* A medida que las células en banda maduran, su núcleo se hace lobulillado, con dos a cinco lóbulos conectados por filamentos delgados. En esta etapa, los neutrófilos también se conocen como *leucocitos polimorfonucleares (PMN).*

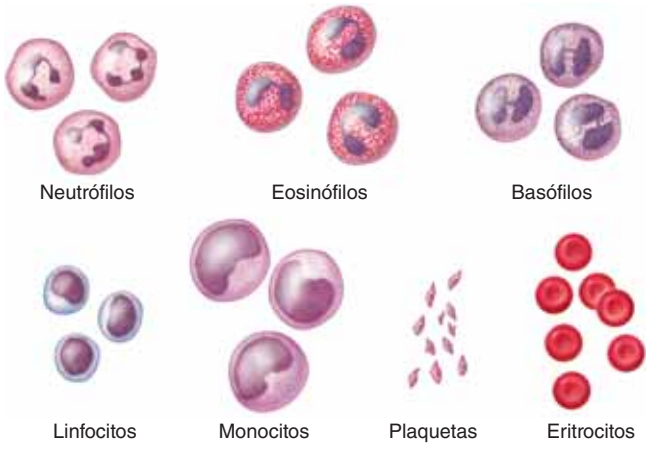


Figura 13-3 Células sanguíneas y plaquetas. Los leucocitos representados arriba son leucocitos granulares; los linfocitos y monocitos son leucocitos no granulares. APR

Hay dos tipos de leucocitos granulares: linfocitos y monocitos. Los **linfocitos** por lo general son el segundo tipo de leucocito más numeroso; son células pequeñas con núcleo redondo y poco citoplasma. En contraste, los **monocitos** son los leucocitos de mayor tamaño y por lo general tienen núcleo en forma de riñón o de herradura. Además de estos dos tipos de células, hay números menores de *células plasmáticas,* que se derivan de los linfocitos. Las células plasmáticas producen y secretan grandes cantidades de anticuerpos. Las funciones inmunitarias de los diferentes leucocitos se describen con mayor detalle en el capítulo 15.

APLICACIÓN CLÍNICA

Los recuentos eritrocíticos son una importante fuente de información para evaluar la salud de una persona. Por ejemplo, un aumento anormal de los eritrocitos se denomina **policitemia**, y es indicativo de varias disfunciones. Como se mencionó, un recuento anormalmente bajo de eritrocitos se denomina *anemia*. (La policitemia y la anemia se describen con detalle en la sección 16.6.) Un recuento alto de leucocitos, llamado **leucocitosis**, a menudo se relaciona con infección. Un gran número de leucocitos inmaduros en una muestra de sangre es diagnóstico de la enfermedad **leucemia**. Un recuento bajo de leucocitos, llamado **leucopenia**, puede deberse a diversos factores; por ejemplo, los números bajos de linfocitos pueden producirse por nutrición inadecuada o por tratamiento con radiación de todo el cuerpo para cáncer.

Plaquetas

Las **plaquetas**, o **trombocitos**, son los elementos formes de menor tamaño, y en realidad son fragmentos de células grandes llamadas *megacariocitos*, que se encuentran en la médula ósea (es la razón por la cual se usa el término *elementos formes* en lugar de *células sanguíneas* para describir los eritrocitos, leucocitos y plaquetas). Los fragmentos que entran a la circulación como plaquetas carecen de núcleo pero, al igual que los leucocitos, tienen la capacidad de movimiento ameboide. El recuento de plaquetas por milímetro cúbico de sangre varía de 130 000 a 400 000, pero este recuento puede variar mucho en diferentes situaciones fisiológicas. Las plaquetas sobreviven alrededor de 5 a 9 días antes de ser destruidas por el bazo o el hígado.

Las plaquetas desempeñan un papel importante en la coagulación de la sangre. Constituyen la mayor parte de la masa del coágulo y los fosfolípidos en su membrana celular activan los factores de la coagulación en el plasma que dan por resultado la formación de hebras de fibrina, que refuerzan el tapón plaquetario. Las plaquetas que se unen entre sí en un coágulo de sangre liberan *serotonina,* una sustancia química que estimula la constricción de vasos sanguíneos, lo que disminuye el flujo de sangre hacia el área lesionada. Las plaquetas también secretan factores de crecimiento (reguladores autocrinos; sección 11.7), importantes en el mantenimiento de la integridad de los vasos sanguíneos; estos reguladores también pueden estar involucrados en la aparición de aterosclerosis (sección 13.7).

Los elementos formes de la sangre se ilustran en la figura 13-3, y sus características se resumen en el cuadro 13-2.

Hematopoyesis

Las células sanguíneas se forman de manera constante mediante un proceso llamado **hematopoyesis** (también denominado **hemopoyesis**). Las **células madre hematopoyéticas** —aquellas que dan lugar a células sanguíneas— se originan en el saco vitelino del embrión humano, y después migran en secuencia hacia regiones alrededor de la aorta, hacia la placenta, y a continuación hacia el hígado del feto. El hígado es el principal órgano hematopoyético del feto, pero entonces las células madre migran hacia la médula ósea, y el hígado deja de ser una fuente de producción de células sanguíneas poco después del nacimiento. Los científicos estiman que el tejido hematopoyético de la médula ósea produce alrededor de 500 mil millones de células cada día. Las células madre hematopoyéticas forman una población de células madre adultas multipotentes, relativamente indiferenciadas (sección 20.6), que dan lugar a todas las células sanguíneas especializadas. Las células madre hematopoyéticas se renuevan por sí mismas; se duplican mediante mitosis de modo que la población de células madre original no quedará agotada a medida que las células madre individuales se diferencian hacia las células sanguíneas maduras. Las células madre hematopoyéticas son raras, pero proliferan en respuesta a las citocinas proinflamatorias liberadas durante infección (sección 15.3) y en respuesta a la disminución de leucocitos durante infección. Las células madre hematopoyéticas son las únicas células capaces de restituir capacidad hematopoyética completa (producción de todas las líneas de células sanguíneas) en el momento de trasplante hacia la médula ósea agotada de un receptor.

El término **eritropoyesis** se refiere a la formación de eritrocitos, y **leucopoyesis**, a la formación de leucocitos; estos procesos ocurren en dos clases de tejidos después del nacimiento, mieloide y linfoide. El **tejido mieloide** es la médula ósea roja de los huesos largos, las costillas, el esternón, la pelvis, cuerpos de las vértebras y partes del cráneo. El **tejido linfoide** incluye los ganglios linfáticos, las amígdalas, el bazo y el timo. La médula ósea produce todos los diferentes tipos de células sanguíneas; el tejido linfoide produce linfocitos derivados de células que se originaron en la médula ósea.

Todas las células se diferencian durante la eritropoyesis y la leucopoyesis; presentan receptores de membrana para seña-

Cuadro 13-2 | Elementos formes de la sangre

Componente	Descripción	Número presente	Función
Eritrocitos (glóbulos rojos)	Disco bicóncavo sin núcleo; contiene hemoglobina; sobrevive 100 a 200 días	4 000 000 a 6 000 000/mm^3	Transportan oxígeno y dióxido de carbono
Leucocitos (glóbulos blancos)		5 000 a 10 000/mm^3	Ayudan en la defensa contra infecciones por microorganismos
Granulocitos	Alrededor de 2 veces el tamaño de los eritrocitos; presencia de gránulos citoplasmáticos; sobreviven 12 h a 3 días		
1. Neutrófilos	Núcleo con 2 a 5 lóbulos; los gránulos citoplasmáticos se tiñen ligeramente de color rosado	54 a 62% de los leucocitos presentes	Fagocíticos
2. Eosinófilos	Núcleo bilobulado; los gránulos citoplasmáticos se tiñen de color rojo en la tinción con eosina	1 a 3% de los leucocitos presentes	Ayudan a destoxificar sustancias extrañas; secretan enzimas que disuelven coágulos; combaten infecciones parasitarias
3. Basófilos	Núcleo lobulado; los gránulos citoplasmáticos se colorean de azul en la tinción con hematoxilina	Menos de 1% de los leucocitos presentes	Liberan el anticoagulante heparina
Agranulocitos	No hay gránulos citoplasmáticos visibles; sobreviven 100 a 300 días (algunos mucho más tiempo)		
1. Monocitos	Tamaño 2 a 3 veces mayor que el de los eritrocitos; la forma del núcleo varía desde redondo hasta lobulado	3 a 9% de los leucocitos presentes	Fagocíticos
2. Linfocitos	De tamaño sólo un poco mayor que el de los eritrocitos; el núcleo casi llena la célula	25 a 33% de los leucocitos presentes	Proporcionan respuesta inmunitaria específica (incluso anticuerpos)
Plaquetas (trombocitos)	Fragmento citoplasmático; sobrevive 5 a 9 días	130 000 a 400 000/mm^3	Permiten la coagulación; liberan serotonina, que causa vasoconstricción

les químicas que causan desarrollo adicional a lo largo de líneas particulares. Las células más tempranas que pueden distinguirse al microscopio son los *eritroblastos* (que se convierten en eritrocitos), los *mieloblastos* (que se convierten en leucocitos granulares), los *linfoblastos* (que forman linfocitos) y los *monoblastos* (que forman monocitos).

La eritropoyesis es un proceso en extremo activo. Se estima que cada segundo se producen alrededor de 2.5 millones de eritrocitos para reemplazar los que se destruyen de manera continua en el bazo y el hígado. Un eritrocito vive alrededor de 120 días. Los leucocitos agranulares permanecen funcionales durante 100 a 300 días en condiciones normales. En contraste, los leucocitos granulares tienen una vida en extremo breve, de 12 horas a 3 días.

La producción de subtipos diferentes de leucocitos es estimulada por sustancias químicas llamadas **citocinas**, que son reguladores autocrinos secretados por diversas células del sistema inmunitario. La producción de eritrocitos es estimulada por la hormona **eritropoyetina**, secretada por los riñones. El gen que codifica para la eritropoyetina se ha clonado comercialmente, de modo que esta hormona ahora se encuentra disponible para tratamiento de anemia, incluso la que sobreviene por enfermedad renal en pacientes en quienes se practica diálisis. Las inyecciones de eritropoyetina recombinante mejoran de manera notoria el rendimiento físico aeróbico, probablemente debido a incremento de hemoglobina que permite a la sangre transportar una cantidad aumentada de oxígeno. Por esta razón, el *World Anti-Doping Code* prohíbe el uso de eritropoyetina recombinante, y en los laboratorios de la *World Anti-Doping Agency* (WADA) se efectúan análisis para eritropoyetina en la orina de atletas.

La comunidad científica ha identificado una citocina específica que estimula la proliferación de megacariocitos y su maduración hacia plaquetas. Por analogía con la eritropoyetina, nombraron a esta molécula reguladora **trombopoyetina**. El gen que codifica para la trombopoyetina también se ha clonado, de modo que ahora se dispone de trombopoyetina recombinante para investigación y aplicaciones médicas. En estudios clínicos, la trombopoyetina se ha usado para tratar la *trombocitopenia* (recuento bajo de plaquetas) que ocurre como resultado de agotamiento de la médula ósea en pacientes que reciben quimioterapia para cáncer.

APLICACIÓN CLÍNICA

Tanto los megacariocitos en la médula ósea como las plaquetas circulantes tienen receptores que se unen a trombopoyetina. Así, cuando hay recuento plaquetario disminuido, menos trombopoyetina está unida a sus receptores sobre las plaquetas, y una cantidad mayor está libre para entrar a la médula ósea y estimular los megacariocitos. Por el contrario, cuando el recuento de plaquetas es alto, hay cantidad disminuida de trombopoyetina no unida en el plasma y, así, estimulación reducida de megacariocitos; se trata de un buen mecanismo homeostático para mantener la constancia del recuento plaquetario. Empero, en diversas afecciones médicas (pérdida aguda de sangre, inflamación, cáncer y otras), puede estimularse el hígado para que produzca más trombopoyetina. Esto da por resultado recuento plaquetario alto, un estado que se denomina **trombocitosis**.

Regulación de la leucopoyesis

Diversas citocinas estimulan diferentes etapas del desarrollo de leucocitos. Las citocinas conocidas como *factor de crecimiento multipotente-1*, *interleucina-1* e *interleucina-3* tienen efectos generales, que estimulan el desarrollo de diferentes tipos de leucocitos. El *factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)* actúa de una manera muy específica para estimular el desarrollo de neutrófilos, mientras que el *factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF)* estimula el desarrollo de monocitos y eosinófilos. Los genes que codifican para las citocinas G-CSF y GM-CSF se han clonado, lo que ha puesto estas citocinas a disposición para aplicaciones médicas.

APLICACIÓN CLÍNICA

En todo el mundo cada año se efectúan alrededor de 10 000 **trasplantes de médula ósea**. Este procedimiento por lo general comprende la aspiración de médula ósea desde la cresta iliaca, y separación de las células madre hematopoyéticas, que sólo constituyen alrededor de 1% de las células nucleadas en la médula ósea. También se han aislado células madre a partir de sangre periférica cuando se inyectan primero G-CSF y GM-CSF en el donador, que estimulan la médula ósea para que libere más células madre. Otra tecnología reciente comprende el almacenamiento, o "depósito en banco" de células madre hematopoyéticas obtenidas a partir de la placenta o sangre de cordón umbilical de un neonato. Estas células pueden usarse más tarde en la vida si la persona las necesita para trasplante.

Regulación de la eritropoyesis

El regulador primario de la eritropoyesis es la *eritropoyetina,* producida por los riñones en respuesta a hipoxia tisular cuando el oxígeno en la sangre está disminuido. Una de las posibles causas de decremento de la concentración de oxígeno en sangre es un recuento disminuido de eritrocitos. Debido a la estimulación con eritropoyetina, la producción diaria de eritrocitos nuevos compensa la destrucción diaria de eritrocitos viejos, lo que evita un decremento del contenido de oxígeno en sangre. Cuando una persona se encuentra a una altitud elevada o tiene enfermedad pulmonar, que son estados que reducen el contenido de oxígeno de la sangre, ocurre secreción aumentada de eritropoyetina y producción de nuevos eritrocitos.

La eritropoyetina actúa al unirse a receptores de membrana sobre células que se convertirán en eritroblastos (figura 13-4). Las células estimuladas por eritropoyetina pasan por división y diferenciación celulares, lo que lleva a la producción de eritroblastos, los que se transforman en *normoblastos*, que pierden su núcleo para convertirse en *reticulocitos.* A continuación, los reticulocitos cambian hacia eritrocitos por completo maduros; este proceso requiere tres días; el reticulocito normalmente permanece en la médula ósea durante los primeros dos días, y después circula en la sangre al tercer día. Al final del lapso de vida del eritrocito, de 120 días, los eritrocitos viejos son eliminados por el hígado y por macrófagos (células fagocíticas) del bazo y la médula ósea. La mayor parte del hierro contenido

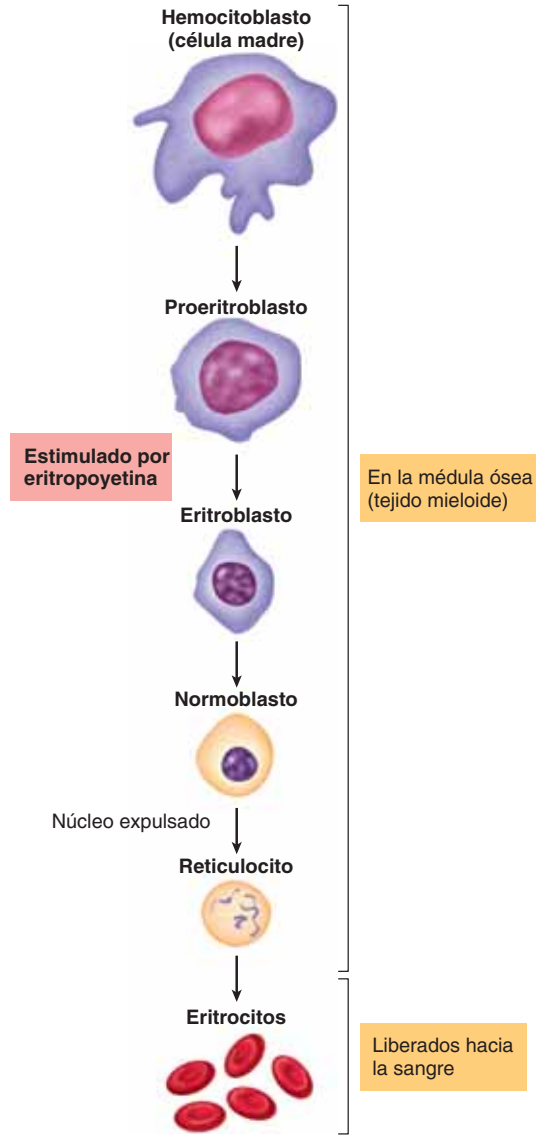


Figura 13-4 Etapas de la eritropoyesis. Las células que se convertirán en eritrocitos (glóbulos rojos) maduros proliferan y se diferencian en la médula ósea, lo cual es estimulado por la hormona eritropoyetina, secretada por los riñones. AP|R

en las moléculas de hemoglobina de los eritrocitos destruidos se recicla de nuevo hacia el tejido mieloide para que se use en la producción de hemoglobina para eritrocitos nuevos (figura 18-22). La producción de eritrocitos y la síntesis de hemoglobina dependen del aporte de hierro, junto con el de vitamina B_{12} y ácido fólico.

El hierro absorbido a partir de los alimentos en el intestino delgado pasa hacia las células epiteliales intestinales, donde se puede almacenar en las células o secretar hacia el plasma sanguíneo por medio de proteínas de canal *ferroportina* específicas. De modo similar, el hierro derivado del hem en eritrocitos viejos que fueron destruidos por macrófagos se puede almacenar en estos últimos o liberar hacia la sangre a través de canales de ferroportina. El hierro viaja en la sangre unido a una proteína plasmática llamada *transferrina,* donde puede ser usado por la médula ósea en la eritropoyesis o se puede almacenar, prin-

cipalmente en el hígado. No hay mecanismos normales para la eliminación de hierro, salvo mediante la menstruación.

El principal regulador de la homeostasis del hierro es la **hepcidina**, una hormona polipeptídica secretada por el hígado. La hepcidina actúa sobre los enterocitos del intestino delgado y los macrófagos donde el hierro se almacena para hacer que los canales de ferroportina se eliminen de la membrana plasmática y se destruyan; por eso, la hepcidina promueve el almacenamiento celular de hierro y disminuye la concentración plasmática del mismo. Esto completa un asa de retroacción negativa en la cual la deficiencia de hierro y casi todas las anemias disminuyen la producción de hepcidina por el hígado, y la ingestión excesiva de hierro la aumenta. La producción de hepcidina también se incrementa por inflamación (probablemente debido a estimulación por citocinas del sistema inmunitario), y el aumento de la hepcidina contribuye al hierro plasmático bajo y a la anemia que pueden acompañar a la inflamación.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

Debido al reciclado del hierro, los requerimientos de hierro en la dieta por lo general son bastante pequeños. Los varones (y las mujeres después de la menopausia) tienen un requerimiento diario de hierro de sólo alrededor de 10 mg/día. Las mujeres con pérdida de sangre menstrual promedio necesitan 15 mg/día, y las embarazadas necesitan 30 mg/día. Debido a estos requerimientos relativamente pequeños en la dieta, la anemia por deficiencia de hierro en adultos por lo general no se debe a una deficiencia en la dieta, sino más bien a pérdida de sangre, que reduce la cantidad de hierro que se puede reciclar.

Antígenos eritrocíticos y tipificación de la sangre

Hay ciertas moléculas sobre la superficie de todas las células en el cuerpo que pueden ser reconocidas como extrañas por el sistema inmunitario de otro individuo. Estas moléculas se conocen como *antígenos.* Como parte de la respuesta inmunitaria, linfocitos particulares secretan una clase de proteínas llamadas *anticuerpos* que se unen de una manera específica con antígenos. La especificidad de los anticuerpos para antígenos es análoga a la especificidad de las enzimas por sus sustratos, y de proteínas receptoras por neurotransmisores y hormonas. En el capítulo 15 se proporciona una descripción completa de los anticuerpos y antígenos.

Sistema ABO

Los antígenos distintivos sobre otras células son mucho más variados que los antígenos sobre los eritrocitos. Con todo, los antígenos de los eritrocitos tienen importancia clínica extrema porque deben hacerse pruebas de compatibilidad de sus tipos entre donadores y receptores para transfusiones de sangre. Hay varios grupos de antígenos eritrocíticos, pero el principal grupo se conoce como **sistema ABO**. En términos de los antígenos presentes sobre la superficie de los eritrocitos, una persona puede ser *tipo A* (con sólo antígenos A), *tipo B* (con sólo antígenos B), *tipo AB* (con antígenos tanto A como B), o *tipo O* (sin antígenos A y B). El tipo de sangre de cada persona —A, B u O— denota los antígenos presentes en la superficie del eritrocito, que son los productos de los genes (situados en el cromosoma número 9) que codifican para estos antígenos.

Cada persona hereda dos genes (uno a partir de cada progenitor) que controlan la producción de los antígenos ABO. Los genes que codifican para los antígenos A o B son dominantes para el gen que codifica para O. El gen O es recesivo, simplemente porque no codifica para los antígenos eritrocíticos A o B. Los genes que codifican para A y B a menudo se muestran como I^A e I^B, y el gen recesivo para O se muestra como una i minúscula. Por ende, una persona que es tipo A, puede haber heredado el gen A de cada progenitor (puede tener el genotipo I^AI^A), o el gen A de un progenitor, y el gen O del otro progenitor (y así, tener el genotipo I^Ai). De igual modo, una persona que es tipo B puede tener el genotipo I^BI^B o I^Bi. Se deduce que una persona tipo O heredó el gen O de cada progenitor (tiene el genotipo ii), mientras que una persona tipo AB heredó el gen A de un progenitor y el gen B del otro (no hay relación dominante-recesivo entre A y B).

El sistema inmunitario muestra tolerancia a sus propios antígenos eritrocíticos; por ejemplo, las personas tipo A no producen anticuerpos anti-A. Aun así —y de manera sorprendente— producen anticuerpos contra el antígeno B; por el contrario, las personas con tipo sanguíneo B sintetizan anticuerpos contra el antígeno A (figura 13-5). Se cree que esto depende del hecho de que los anticuerpos sintetizados en respuesta a alguna bacteria común muestran reacción cruzada con los antígenos A o B. Por consiguiente, las personas que son tipo A adquieren anticuerpos que pueden reaccionar con antígenos B por exposición a estas bacterias, pero no sintetizan anticuerpos que pueden reaccionar con antígenos A porque los mecanismos de tolerancia lo impiden.

Las personas tipo AB presentan tolerancia a estos dos antígenos y, así, no producen anticuerpos anti-A o anti-B. En contraste, las tipo O no presentan tolerancia a uno u otro antígeno; por tanto, tienen anticuerpos tanto anti-A como anti-B en su plasma (cuadro 13-3).

Reacciones de transfusión

Antes de administrar transfusiones, se realiza una *prueba de compatibilidad cruzada mayor* al mezclar suero del receptor con eritrocitos del donador. Si los tipos no coinciden —si el donador es tipo A, por ejemplo, y el receptor es tipo B—, los anticuerpos del receptor atacan los eritrocitos del donador y forman puentes que hacen que las células se amontonen, o se **aglutinen** (figuras 13-5 y 13-6). Debido a esta reacción de aglutinación, los antígenos A y B a veces se llaman *aglutinógenos*, y los anticuerpos contra ellos se denominan *aglutininas.* Los errores de transfusión que dan por resultado esa aglutinación pueden llevar a bloqueo de vasos sanguíneos de pequeño calibre y causar hemólisis (rotura de eritrocitos), que puede dañar los riñones y otros órganos.

En emergencias, se ha administrado sangre tipo O a personas que son tipo A, B, AB u O. Dado que los eritrocitos tipo O carecen de antígenos A y B, los anticuerpos del receptor no pueden causar aglutinación de los eritrocitos del donador; por ende, el tipo O es un *donador universal* —pero sólo en tanto el

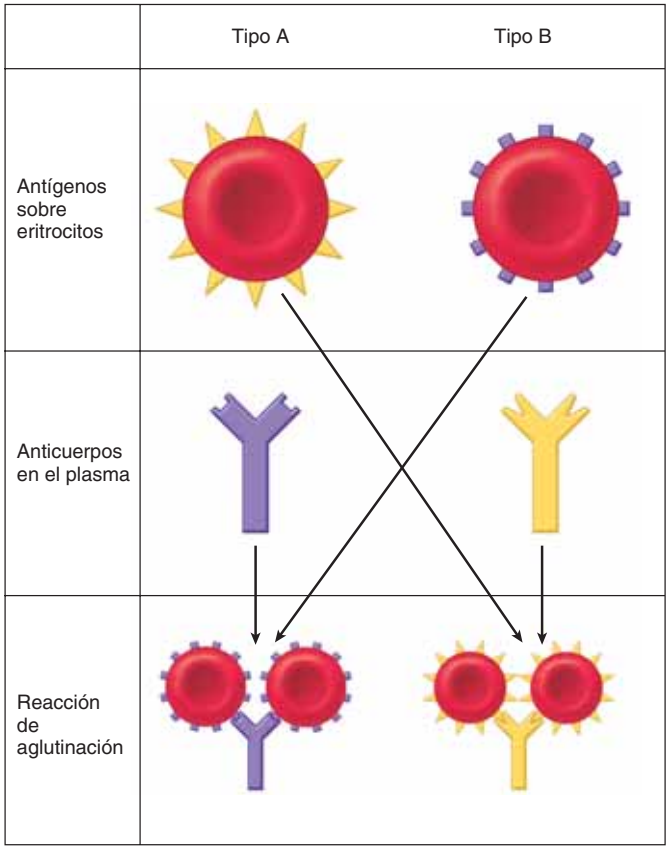


Figura 13-5 **Reacción de aglutinación.** Las personas con sangre tipo A tienen antígenos tipo A sobre sus eritrocitos, y anticuerpos en su plasma contra el antígeno tipo B. Las personas con sangre tipo B tienen antígenos tipo B sobre sus eritrocitos y anticuerpos en su plasma contra el antígeno tipo A. Por ende, si eritrocitos de un tipo de sangre se mezclan con anticuerpos provenientes del plasma del otro tipo de sangre, ocurre una reacción de aglutinación en la cual los eritrocitos se pegan unos a otros debido a unión antígeno-anticuerpo.

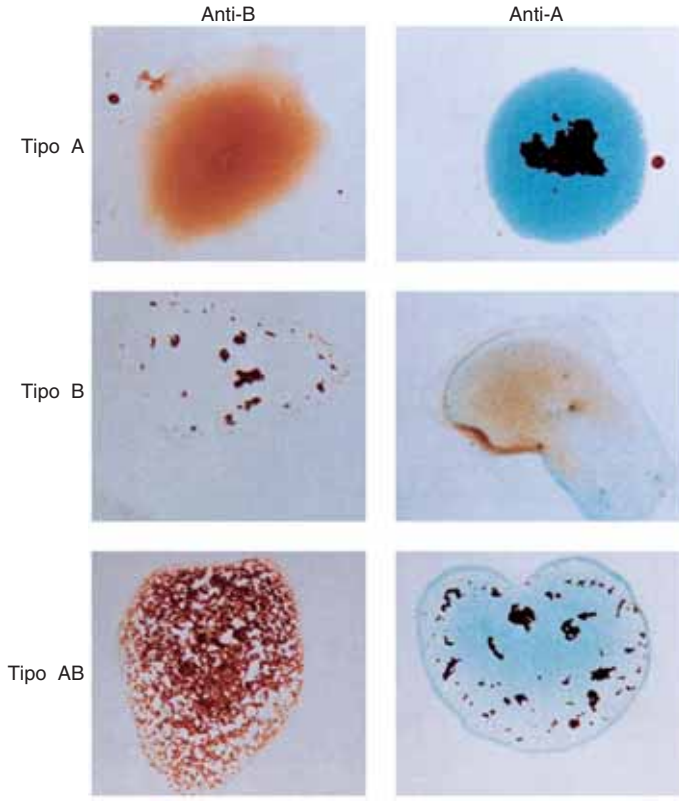


Figura 13-6 **Tipificación de la sangre.** La aglutinación (amontonamiento) de eritrocitos ocurre cuando las células con antígenos tipo A se mezclan con anticuerpos anti-A, y cuando células con antígenos tipo B se mezclan con anticuerpos anti-B. No ocurriría aglutinación con la sangre tipo O (que no se muestra).

Cuadro 13-3 | El sistema ABO de antígenos eritrocíticos

Genotipo	Antígenos sobre eritrocitos	Anticuerpos en el plasma
I^AI^A; I^Ai	A	Anti-B
I^BI^B; I^Bi	B	Anti-A
ii	O	Anti-A y anti-B
I^AI^B	AB	Ni anti-A ni anti-B

volumen de plasma donado sea pequeño, puesto que el plasma de una persona tipo O aglutinaría eritrocitos tipo A, tipo B y tipo AB—. De igual modo, las personas AB son *receptores universales* porque carecen de anticuerpos anti-A y anti-B y, así, no pueden aglutinar eritrocitos donados. (El plasma del donador aglutinaría eritrocitos del receptor si el volumen de transfusión fuera demasiado grande.) Debido a los peligros, se recomienda con firmeza que el concepto de donador y receptor universal no se use en la práctica.

Factor Rh

Otro grupo de antígenos que se encuentra en los eritrocitos de la mayoría de las personas es el **factor Rh** (nombrado así por el mono rhesus, en el cual se descubrieron por vez primera estos antígenos). Hay varios antígenos diferentes en este grupo, pero uno destaca debido a su importancia médica. Este antígeno Rh se denomina D, y a menudo se indica como Rho(D). Si este antígeno está presente en los eritrocitos de una persona, la persona es **Rh positivo**; si está ausente, la persona es **Rh negativo**. El estado Rh positivo es con mucho el más común (p. ej., con una frecuencia de 85% en la población caucásica).

El factor Rh tiene particular importancia cuando las madres Rh negativo dan a luz lactantes Rh positivo. Las sangres fetal y materna normalmente se mantienen separadas por la placenta (sección 20.6), de modo que la madre Rh negativo por lo general no queda expuesta al antígeno Rh del feto durante el embarazo. De cualquier modo, en el momento del parto, puede ocurrir un grado variable de exposición, y el sistema inmunitario de la madre puede quedar sensibilizado y producir anticuerpos contra el antígeno Rh. Sin embargo, no siempre ocurre esto, porque la exposición puede ser mínima, y porque la sensibilidad de las mujeres Rh negativo al factor Rh es variable. Si la mujer produce anticuerpos contra el factor Rh, estos anticuerpos podrían cru-

zar la placenta en embarazos subsiguientes y causar hemólisis de los eritrocitos Rh positivo del feto; por ende, el lactante podría nacer anémico, con una afección llamada *eritroblastosis fetal,* o *enfermedad hemolítica del recién nacido.*

La eritroblastosis fetal se puede prevenir al inyectar en la madre Rh negativo una preparación de anticuerpos contra el factor Rh (un nombre comercial para esta preparación es RhoGAM; GAM es la abreviatura de gamma globulina, la clase de proteínas plasmáticas en la cual se encuentran los anticuerpos) en el transcurso de 72 horas después del nacimiento de un lactante Rh positivo. Se trata de un tipo de inmunización pasiva en la cual los anticuerpos inyectados desactivan los antígenos Rh y, así, evitan que la madre quede inmunizada de manera activa contra ellos. Algunos médicos ahora administran RhoGAM de principio a fin del embarazo Rh positivo de cualquier mujer Rh negativo.

Coagulación de la sangre

Cuando hay lesión de un vaso sanguíneo, se activan varios mecanismos fisiológicos que promueven la **hemostasia**, o el cese del sangrado (*hemo*, "sangre"; *stasia*, "detención"). La solución de continuidad del revestimiento endotelial de un vaso expone a la sangre a proteínas colágeno del tejido conjuntivo subendotelial. Esto inicia tres mecanismos hemostáticos separados, pero que se superponen: 1) vasoconstricción, 2) la formación de un tapón plaquetario, y 3) la producción de una red de proteínas fibrina que penetran el tapón plaquetario y lo rodean.

Plaquetas y las paredes de los vasos sanguíneos

En ausencia de daño de vasos sanguíneos, las plaquetas se repelen entre sí, y del endotelio de los vasos sanguíneos. El endotelio es un epitelio escamoso simple que está sobre colágeno de tejido conjuntivo y otras proteínas que son capaces de activar plaquetas para empezar la formación del coágulo. Así, un epitelio intacto separa físicamente la sangre del colágeno y otros activadores plaquetarios en la pared del vaso. Además, las células endoteliales secretan *prostaciclina* (o *PGI_2,* un tipo de prostaglandina; figura 11-34) y *óxido nítrico* (*NO*), que 1) actúan como vasodilatadores y 2) actúan sobre las plaquetas para inhibir la agregación plaquetaria. Además, la membrana plasmática de células endoteliales contiene una enzima conocida como *CD39*, cuyo sitio activo mira hacia la sangre. La enzima CD39 desintegra ADP en la sangre hacia AMP y P_i (las plaquetas activadas liberan ADP y promueve la agregación plaquetaria, como se describirá en breve). Estos mecanismos protectores se necesitan para asegurar que las plaquetas no se adhirieran a la pared del vaso ni una a otra, de modo que no se obstaculice el flujo de sangre cuando el endotelio está intacto (figura 13-7*a*).

Cuando un vaso sanguíneo es lesionado y se rompe el endotelio, las glucoproteínas en la membrana plasmática de las plaquetas ahora son capaces de unirse a las fibras de colágeno expuestas. No obstante, la fuerza del flujo sanguíneo podría desprender las plaquetas del colágeno, de no ser por otra proteína producida por las células endoteliales conocida como *factor de von Willebrand* (figura 13-7*b*), que se une tanto al colágeno como a las plaquetas.

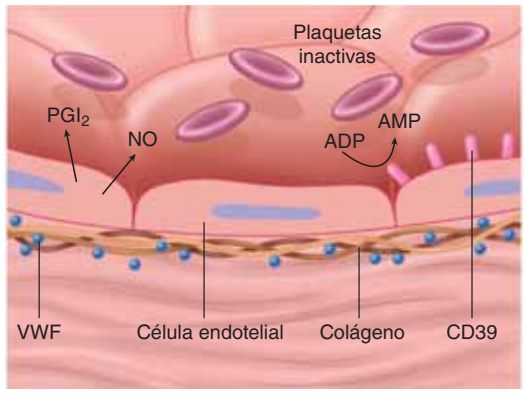
Las plaquetas contienen gránulos secretores; cuando las plaquetas se adhieren al colágeno, se *desgranulan* a medida que los gránulos secretorios liberan sus productos. Estos productos comprenden *difosfato de adenosina (ADP)*, *serotonina* y una prostaglandina llamada *tromboxano A_2* (figura 11-34). Este evento se conoce como la **reacción de liberación plaquetaria**. El ADP y el tromboxano A_2 liberados a partir de plaquetas activadas reclutan nuevas plaquetas hacia la vecindad, y las hacen "pegajosas", de modo que se adhieren a las que están pegadas sobre el colágeno (figura 13-7*b*). A su vez, la segunda capa de plaquetas pasa por una reacción de liberación plaquetaria, y el ADP y el tromboxano A_2 que se secretan hacen que se agreguen más plaquetas en el sitio de la lesión. Esto produce un **tapón plaquetario** (figura 13-7*c*) en el vaso dañado.

Las plaquetas activadas también ayudan a activar factores de la coagulación plasmáticos, lo que lleva a la conversión de una proteína plasmática soluble conocida como *fibrinógeno* en otra proteína fibrosa y soluble, la *fibrina*. Hay sitios de unión sobre la membrana plasmática de las plaquetas para fibrinógeno y fibrina, de modo que estas proteínas ayudan a unir plaquetas entre sí y fortalecen el tapón plaquetario (figura 13-7*c*). La secuencia de coagulación que lleva a la formación de fibrina se comenta en el siguiente tópico.

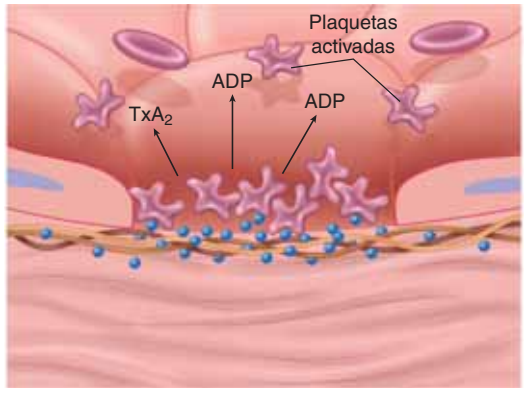
APLICACIÓN CLÍNICA

Note que dos prostaglandinas tienen papeles opuestos en la formación de un coágulo de sangre. El endotelio produce prostaciclina (PGI_2), que inhibe la coagulación; las plaquetas producen tromboxano A_2, que se requiere para la agregación plaquetaria. Como se muestra en la figura 11-34, la enzima ciclooxigenasa (que se abrevia COX) se requiere para la formación de prostaglandina. Hay dos formas principales de esta enzima, o isoenzimas, denominadas COX-1 y COX-2, que se producen en diferentes tipos de células. La COX-1 cataliza la formación de tromboxano A_2 por las plaquetas; la COX-2 cataliza la formación de prostaciclina por un endotelio intacto. La **aspirina** inhibe la COX-1 (así como la COX-2), y por este medio reduce la agregación plaquetaria. Dado que las plaquetas no son células completas, no pueden regenerar nuevas enzimas. Por ende, las enzimas COX-1 inhibidas por la aspirina quedan inhibidas durante toda la vida de las plaquetas. Así, la aspirina puede prolongar de manera significativa el tiempo de sangrado. Sin embargo, se ha encontrado que las dosis bajas de aspirina que no producen sangrado gástrico son beneficiosas para personas con enfermedad de arteria coronaria.

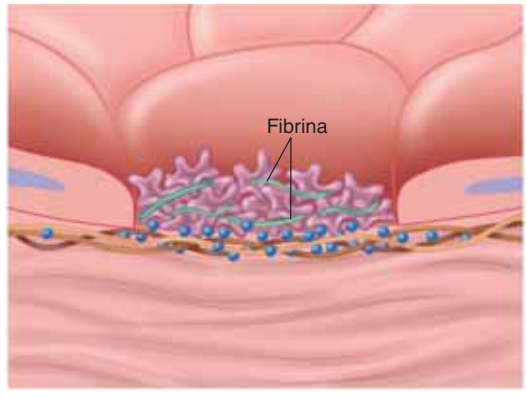
Los fármacos que inhiben la activación plaquetaria se usan para ayudar a prevenir *infarto de miocardio* ("ataque cardiaco"; sección 13.7) originado por una **trombosis coronaria**. La aspirina hace esto al acetilar (añadir un grupo acetilo de dos carbonos) la COX-1 de manera irreversible y, así, inhibir la producción de tromboxano A_2. El *clopidogrel* y fármacos similares inhiben la activación plaquetaria al antagonizar los receptores de membrana plasmática plaquetaria para ADP. Al prevenir la agregación plaquetaria causada por el tromboxano A_2 y ADP, la aspirina y el clopidogrel (y otros fármacos) disminuyen el tapón plaquetario, que forma la mayor parte de los trombos en las arterias.



(*a*)



(*b*)



(*c*)

Figura 13-7 Agregación de plaquetas. *a*) Un epitelio intacto evita la agregación plaquetaria porque separa la sangre del colágeno, un activador potencial de plaquetas. Asimismo, el endotelio secreta óxido nítrico (*NO*) y prostaglandina I2 (*PGI2*), que inhibe la agregación plaquetaria. Una enzima llamada *CD39* desintegra *ADP* en la sangre, que de otro modo promovería la agregación plaquetaria. *b*) Cuando el endotelio se rompe, las plaquetas se adhieren al colágeno y al factor de von Willebrand (*VWF*), que ayuda a fijar las plaquetas que son activadas mediante este proceso, y mediante la secreción de ADP y tromboxano A2 (*TxA2*), una prostaglandina. *c*) Se forma un tapón de plaquetas y se refuerza con proteínas fibrina.

Factores de la coagulación: formación de fibrina

El tapón plaquetario se fortalece mediante una red de fibras de proteína insolubles conocidas como **fibrina** (figura 13-8). De modo que los coágulos de sangre están compuestos por plaquetas y fibrina, y por lo general contienen eritrocitos atrapados que imparten al coágulo un color rojo (los coágulos formados en las arterias, donde el flujo sanguíneo es más rápido, por lo general carecen de eritrocitos y, así, tienen aspecto gris). Por último, la contracción de la masa plaquetaria en el proceso de *retracción del coágulo* forma un tapón más compacto y eficaz. El líquido que se exprime desde el coágulo a medida que éste se retrae se llama **suero**, que es plasma sin fibrinógeno, el precursor soluble de la fibrina. (El suero se obtiene en laboratorios al permitir que la sangre se coagule en un tubo de ensayo y después centrifugar el tubo de modo que el coágulo y las células sanguíneas queden aglomerados en la parte inferior del tubo.)

La conversión de fibrinógeno en fibrina puede ocurrir mediante una de dos vías. La sangre que se deja en un tubo de ensayo se coagulará sin la adición de sustancia química externa alguna; así, la vía que produce este coágulo se llama **vía intrínseca**. Empero, los tejidos dañados liberan una sustancia química que inicia un "atajo" para la formación de fibrina. Dado que esta sustancia química no forma parte de la sangre, la vía más corta se llama **vía extrínseca**.

La vía intrínseca se inicia por la exposición del plasma a una superficie que tiene carga negativa, como la que proporciona el colágeno en el sitio de una herida, o el vidrio de un tubo de ensayo. Esta *vía de contacto* activa una proteína plasmática llamada factor XII (cuadro 13-4), que es una enzima que digiere proteínas (una proteasa). El factor XII activo, a su vez, activa otro factor de la coagulación, que activa aún otro. Los factores de la coagulación plasmáticos están numerados en el orden de su descubrimiento, que no refleja la secuencia real de reacciones.

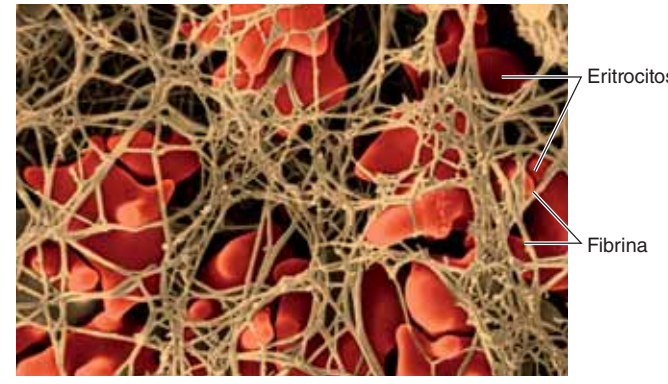


Figura 13-8 Micrografía electrónica de barrido coloreada de un coágulo sanguíneo. Las hebras de fibrina han atrapado eritrocitos en esta imagen.

Los pasos siguientes en la secuencia requieren la presencia de Ca^{2+} y fosfolípidos; las plaquetas proporcionan estos últimos. Estos pasos dan por resultado la conversión de una glucoproteína inactiva, llamada **protrombina**, en la enzima activa, **trombina**. La trombina convierte la proteína soluble **fibrinógeno** en monómeros de **fibrina**. Estos monómeros se unen entre sí para producir los polímeros de fibrina insolubles que forman una red que apoya el tapón plaquetario. La secuencia de coagulación intrínseca se muestra en el lado derecho de la figura 13-9.

La vía extrínseca de formación de coágulo es iniciada por el **factor tisular** (o *tromboplastina tisular,* también conocida como *factor III*), una glucoproteína de membrana que se encuentra dentro de las paredes de los vasos sanguíneos (en la túnica media

Cuadro 13-4 | Factores de la coagulación plasmáticos

Factor	Nombre	Función	Vía
I	Fibrinógeno	Se convierte en fibrina	Común
II	Protrombina	Se convierte en trombina (enzima)	Común
III	Tromboplastina tisular	Cofactor	Extrínseca
IV	Iones de calcio (Ca^{2+})	Cofactor	Intrínseca, extrínseca y común
V	Proacelerina	Cofactor	Común
VII*	Proconvertina	Enzima	Extrínseca
VIII	Factor antihemofílico	Cofactor	Intrínseca
IX	Componente de tromboplastina plasmática; factor Christmas	Enzima	Intrínseca
X	Factor Stuart-Prower	Enzima	Común
XI	Antecedente de tromboplastina plasmática	Enzima	Intrínseca
XII	Factor Hageman	Enzima	Intrínseca
XIII	Factor estabilizador de fibrina	Enzima	Común

* El factor VI ya no se referencia, pues se cree que es la misma sustancia que el factor activado V.

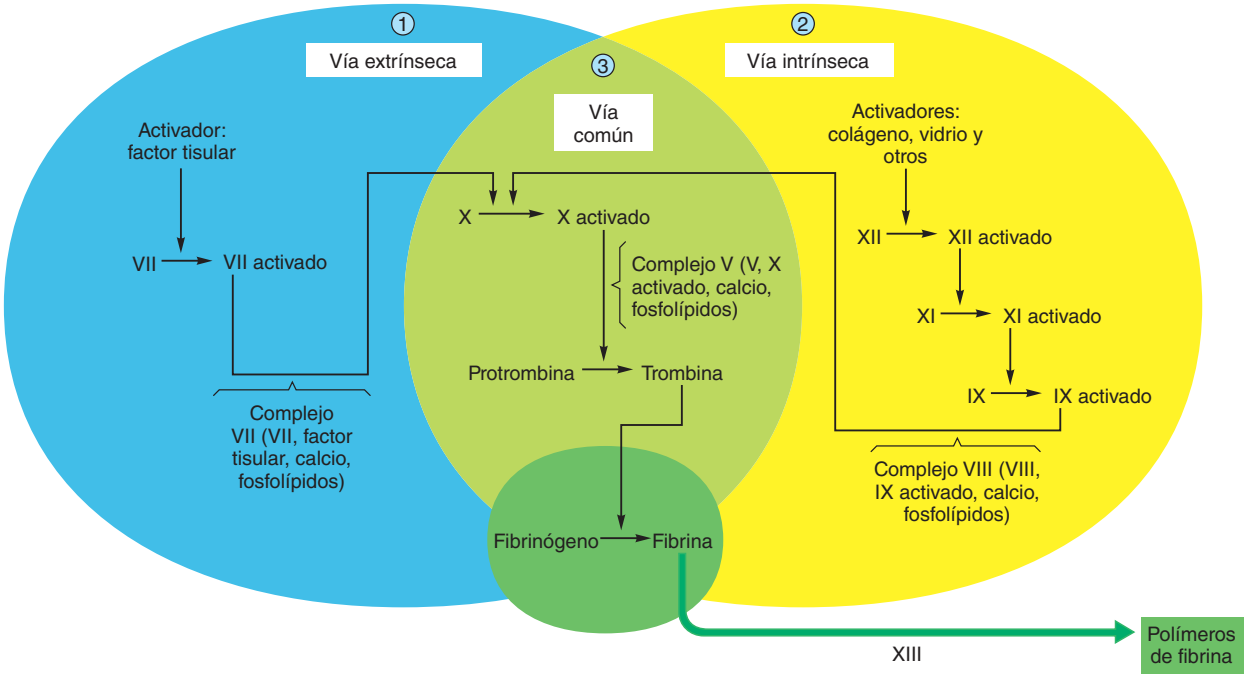


Figura 13-9 **Vías de la coagulación.** 1) La vía extrínseca de la coagulación se inicia por la liberación de factor tisular. 2) La vía intrínseca de la coagulación se inicia por la activación del factor XII por contacto con colágeno o vidrio. 3) Las vías extrínseca e intrínseca de la coagulación convergen cuando activan el factor X, lo que finalmente lleva a la formación de fibrina.

y la túnica externa; figura 13-26) y las células de los tejidos circundantes. Cuando hay lesión de un vaso sanguíneo, el factor tisular queda expuesto entonces a los factores VII y VIIa en la sangre, y forma un complejo con el factor VIIa. Al formar este complejo, el factor tisular aumenta mucho (por un factor de dos millones) la capacidad del factor VIIa para activar el factor X y el factor IX. Esta vía extrínseca (figura 13-9, *lado izquierdo*) genera trombina y fibrina con mayor rapidez que la vía intrínseca, y se cree que es el iniciador primario de la coagulación de la sangre *in vivo*.

APLICACIÓN CLÍNICA

Varias enfermedades hereditarias afectan el sistema de coagulación. Los ejemplos de trastornos de la coagulación hereditarios son dos defectos genéticos diferentes del factor VIII. Un defecto en una subunidad del factor VIII evita que este factor participe en la vía de la coagulación intrínseca. Esta enfermedad genética, llamada **hemofilia A**, es un rasgo recesivo ligado a X que es prevalente en las familias reales de Europa. Un defecto en otra subunidad del factor VIII origina la **enfermedad de von Willebrand**, que es un trastorno de la coagulación hereditario que se produce por defecto del factor de von Willebrand, una glucoproteína grande que se requiere para que las plaquetas que circulan rápidamente se adhieran de manera adecuada al colágeno en el sitio de lesión vascular (figura 13-7) y, así, para que formen un tapón plaquetario. Además, el factor de von Willebrand protege el factor de la coagulación VIII; de este modo, en la enfermedad de von Willebrand también hay una deficiencia de la participación del factor VIII en la formación de fibrina. En el cuadro 13-5 se resumen algunos defectos adquiridos y hereditarios en el sistema de la coagulación.

Disolución de coágulos

A medida que se repara la pared del vaso sanguíneo dañado, el factor XII activado promueve la conversión de una molécula inactiva en el plasma en la forma activa llamada *calicreína*. La calicreína, a su vez, cataliza la conversión de *plasminógeno* inactivo en la molécula activa **plasmina**. La plasmina es una enzima que digiere fibrina hacia "productos de división", lo que promueve la disolución del coágulo.

APLICACIÓN CLÍNICA

Además de la calicreína, varios otros activadores del plasminógeno se usan en clínica para promover la disolución de coágulos. Un avance interesante en la tecnología de ingeniería genética es la disponibilidad en el comercio de un compuesto endógeno, el **activador del plasminógeno tisular** (**TPA**, del inglés *tissue plasminogen activator*), que es el producto de genes del ser humano introducidos en bacterias. La **estreptocinasa**, un producto bacteriano natural, es un activador del plasminógeno potente y más ampliamente usado. La estreptocinasa y el TPA se pueden inyectar en la circulación general o inyectar de manera específica en un vaso coronario que ha quedado ocluido por un trombo (coágulo de sangre).

Anticoagulantes

La coagulación de la sangre en tubos de ensayo se puede prevenir mediante la adición de *citrato de sodio* o de *ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)*, los cuales producen quelación del (se unen al) calcio. Por este medio, las concentraciones de Ca^{2+} en la sangre que pueden participar en la secuencia de coagulación se disminuyen, y se inhibe la coagulación. Una mucoproteína lla-

Cuadro 13-5 | Algunos trastornos de la coagulación adquiridos y hereditarios, y un listado de fármacos anticoagulantes

Categoría	Causa del trastorno	Comentarios
Trastornos de la coagulación adquiridos	Deficiencia de vitamina K	Formación inadecuada de protrombina y otros factores de la coagulación en el hígado
Trastornos de la coagulación hereditarios	Hemofilia A (factor $VIII_{AHF}$ defectuoso)	Rasgo recesivo portado en el cromosoma X; suscita retraso de la formación de fibrina
	Enfermedad de von Willebrand (factor $VIII_{vWF}$ defectuoso)	Rasgo dominante portado en cromosoma autosómico; alteración de la capacidad de las plaquetas para adherirse al colágeno en el tejido conjuntivo subendotelial
	Hemofilia B (factor IX defectuoso); también llamada enfermedad de Christmas	Rasgo recesivo portado en el cromosoma X; origina retraso de la formación de fibrina
Anticoagulantes		
Aspirina	Inhibe la producción de prostaglandina, lo que da por resultado reacción de liberación plaquetaria defectuosa	
Cumarina	Inhibe la activación de la vitamina K	
Heparina	Inhibe la actividad de la trombina	
Citrato	Combina con Ca^{2+}, y por lo tanto inhibe la actividad de muchos de los factores de coagulación	

mada *heparina* también puede añadirse al tubo para prevenir coagulación. La heparina activa la *antitrombina III,* una proteína plasmática que se combina con trombina y la desactiva. La heparina también se administra por vía intravenosa durante ciertos procedimientos médicos para evitar la coagulación. Los fármacos *cumarina* (*warfarina* y *dicumarol*) bloquean la activación celular de la vitamina K al inhibir la enzima vitamina K epóxido reductasa. Dado que la vitamina K activada se requiere para la coagulación adecuada de la sangre (que se describe a continuación), estos fármacos sirven como anticoagulantes (son los únicos anticoagulantes orales usados en clínica).

La **vitamina K** se necesita para la conversión de glutamato, un aminoácido que se encuentra en muchas de las proteínas factores de la coagulación, hacia un derivado llamado *gamma-carboxiglutamato.* Este derivado es más eficaz que el glutamato para unirse al Ca^{2+}, y esa unión se necesita para la función adecuada de los factores de la coagulación II, VII, IX y X. Debido a la acción indirecta de la vitamina K sobre la coagulación de la sangre, la cumarina debe administrarse a un paciente durante varios días antes de que se haga eficaz como anticoagulante.

PUNTOS DE CONTROL

3. Distinga entre los diferentes tipos de elementos formes de la sangre en términos de su origen, aspecto y función.

4. Describa cómo está regulado el índice de eritropoyesis.

5a. Explique qué significa "tipo A positivo", y describa qué puede suceder en una transfusión de sangre si no se efectúan pruebas de compatibilidad adecuadas entre un donador y un receptor.

5b. Explique el significado de *intrínseca* y *extrínseca* según se aplica a las vías de la coagulación. ¿En qué difieren las dos vías? ¿Cuáles pasos son comunes a ambas?

13.3 ESTRUCTURA DEL CORAZÓN

El corazón tiene cuatro cavidades: dos aurículas, que reciben sangre venosa, y dos ventrículos, que expulsan sangre hacia arterias. El ventrículo derecho bombea sangre hacia los pulmones, donde se oxigena la sangre; el ventrículo izquierdo bombea sangre oxigenada hacia todo el cuerpo.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

6. Describir la estructura del corazón y sus componentes.

7. Distinguir entre las circulaciones sistémica y pulmonar.

De alrededor del tamaño de un puño, el **corazón**, hueco, en forma de cono, está dividido en cuatro cavidades. Las **aurículas** derecha e izquierda reciben sangre proveniente del sistema venoso; los **ventrículos** derecho e izquierdo bombean sangre hacia el sistema arterial. La aurícula y el ventrículo derechos (a veces llamados la *bomba derecha*) están separados de la aurícula y el ventrículo izquierdos (la *bomba izquierda*) por una pared muscular, o *tabique.* Este tabique por lo normal evita la mezcla de la sangre de ambos lados del corazón.

Entre las aurículas y los ventrículos hay una capa de tejido conjuntivo denso conocida como **esqueleto fibroso** del corazón. Fascículos de células miocárdicas (sección 12.6) en las aurículas se fijan a margen superior de este esqueleto fibroso, y forman una unidad funcional única, o *miocardio.* Los fascículos de células miocárdicas de los ventrículos se fijan al margen inferior y forman un miocardio diferente. Como resultado, los miocardios de las aurículas y los ventrículos están separados desde los puntos de vista estructural y funcional, y se necesita tejido de conducción especial para transportar potenciales de acción de las aurículas a los ventrículos. El tejido conjuntivo del esqueleto fibroso también forma anillos, llamados *anillos fibrosos*, alrededor de las cuatro válvulas del corazón, lo que proporciona un fundamento para el sostén de las hojuelas de la válvula.

Circulaciones pulmonar y sistémica

La sangre cuyo contenido de oxígeno ha quedado parcialmente agotado, y cuyo contenido de dióxido de carbono ha aumentado como resultado del metabolismo tisular, regresa a la aurícula derecha. Esta sangre a continuación entra en el ventrículo derecho, que la bombea hacia el *tronco pulmonar* y las *arterias pulmonares.* Las arterias pulmonares se ramifican para transportar sangre hacia los pulmones, donde ocurre el intercambio de gases entre los capilares pulmonares y los sacos aéreos (alvéolos) de los pulmones. El oxígeno se difunde desde el aire hacia la sangre capilar, mientras que el dióxido de carbono se difunde en la dirección opuesta.

Por consiguiente, la sangre que regresa a la aurícula izquierda por medio de las *venas pulmonares* está enriquecida en oxígeno y parcialmente desprovista de dióxido de carbono. La vía de sangre desde el corazón (ventrículo derecho), a través de los pulmones, y de regreso al corazón (aurícula izquierda) completa un circuito: la **circulación pulmonar**.

La sangre rica en oxígeno en la aurícula izquierda entra al ventrículo izquierdo y es bombeada hacia una arteria elástica de calibre muy grande: la *aorta.* La aorta asciende una distancia corta, hace una vuelta en U, y después desciende a través de las cavidades torácica y abdominal. Las ramas arteriales provenientes de la aorta suministran sangre rica en oxígeno a todos los sistemas y, así, forman parte de la **circulación sistémica**.

Como resultado de la respiración celular, la concentración de oxígeno es más baja y la de dióxido de carbono es más alta en los tejidos que en la sangre capilar. Así, la sangre que drena desde los tejidos hacia las venas sistémicas está parcialmente desprovista de oxígeno, y tiene contenido aumentado de dióxido de carbono. Dichas venas finalmente se vacían en dos venas grandes —las *venas cava superior* e *inferior*— que regresan la sangre con bajo contenido de oxígeno a la aurícula derecha.

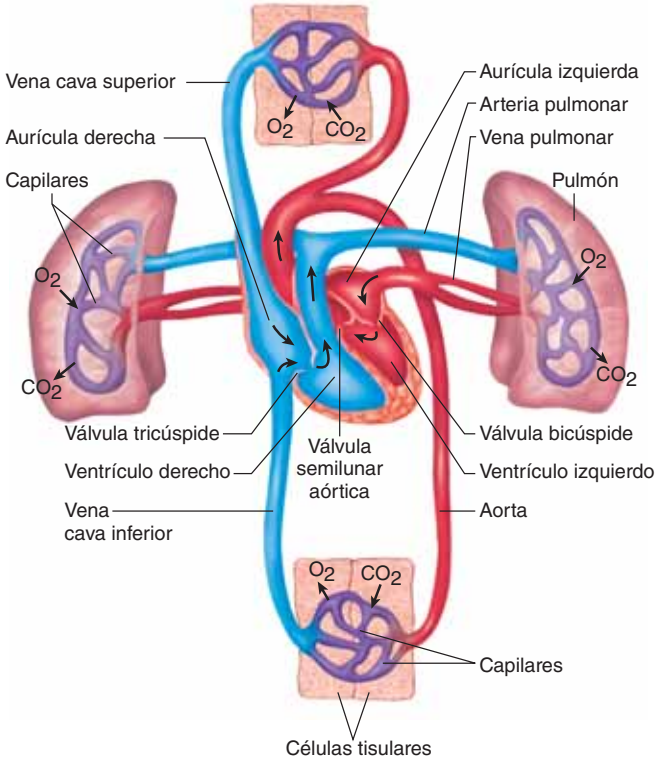


Figura 13-10 **Diagrama del sistema circulatorio.** La circulación sistémica incluye la aorta y las venas cavas; la circulación pulmonar incluye las arterias pulmonares y las venas pulmonares. AP|R

Esto completa la circulación sistémica: desde el corazón (ventrículo izquierdo), a través de los sistemas, y de regreso al corazón (aurícula derecha). Las circulaciones sistémica y pulmonar se ilustran en la figura 13-10, y sus características se resumen en el cuadro 13-6.

Las numerosas arterias y arteriolas musculares de pequeño calibre de la circulación sistémica presentan mayor resistencia al flujo de sangre que las que están en la circulación pulmonar. Pese a las disimilitudes de resistencia, el índice de flujo sanguíneo a través de la circulación sistémica debe coincidir con el índice de flujo de la circulación pulmonar. Dado que el ventrículo izquierdo desempeña más trabajo que el ventrículo derecho (por un factor de 5 a 7), no sorprende que la pared muscular del ventrículo izquierdo sea más gruesa (8 a 10 mm) que la del ventrículo derecho (2 a 3 mm).

Válvulas auriculoventriculares y semilunares

Aunque las células miocárdicas adyacentes están unidas entre sí desde los puntos de vista mecánico y eléctrico por discos intercalados (figuras 12-32 y 12-33), las aurículas y los ventrículos están separados hacia dos unidades funcionales mediante una hoja de tejido conjuntivo —el esqueleto fibroso mencionado—. Embebidas dentro de esta hoja de tejido hay **válvulas auriculoventriculares (AV)** unidireccionales. La válvula AV situada entre la aurícula y el ventrículo derechos tiene tres hojuelas; por ende, se llama *válvula tricúspide*. La válvula AV entre la aurícula y el ventrículo izquierdos tiene dos hojuelas y, así, se llama válvula bicúspide o, de manera alternativa, *válvula mitral* (figura 13-11).

Las válvulas AV permiten que la sangre fluya desde las aurículas hacia los ventrículos, pero normalmente evitan el flujo retrógrado de sangre hacia las aurículas. La abertura y el cierre de estas válvulas ocurren como resultado de diferencias de presión entre las aurículas y los ventrículos. Cuando los ventrículos están relajados, la circulación venosa de sangre hacia las aurículas hace que la presión en estas últimas exceda la que hay en los ventrículos; por ende, las válvulas AV se abren, lo que permite que entre sangre a los ventrículos. A medida que los ventrículos se contraen, la presión intraventricular aumenta por arriba de la presión en las aurículas, y empuja las válvulas AV para que se cierren.

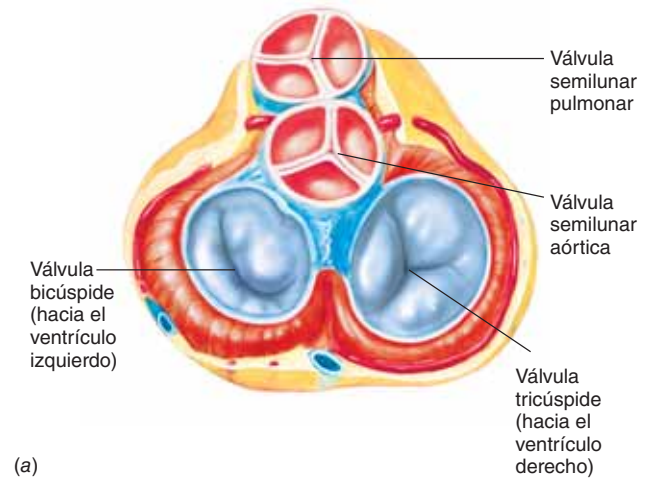
Con todo, existe el peligro de que la presión alta producida por la contracción de los ventrículos pudiera empujar demasiado las hojuelas valvulares y evertirlas. Esto normalmente se evita por la contracción de los *músculos papilares* dentro de los ventrículos, que están conectados a las hojuelas de la válvula AV mediante las fuertes *cuerdas tendinosas* (figura 13-11). La contracción de los músculos papilares coincide con la contracción de las paredes musculares de los ventrículos, y sirve para mantener las hojuelas valvulares estrechamente cerradas.

Las **válvulas semilunares** unidireccionales (figura 13-12) están ubicadas en el origen de la arteria pulmonar y la aorta. Estas válvulas se abren durante la contracción ventricular, lo que permite que entre sangre a las circulaciones pulmonar y sistémica. Durante la relajación ventricular, cuando la presión en las arterias es mayor que la presión en los ventrículos, las válvulas semilunares se cierran de golpe, lo que evita el flujo retrógrado de sangre hacia los ventrículos.

Cuadro 13-6 | Resumen de las circulaciones pulmonar y sistémica

	Fuente	Arterias	Contenido de O_2 de arterias	Venas	Contenido de O_2 de las venas	Terminación
Circulación pulmonar	Ventrículo derecho	Arterias pulmonares	Bajo	Venas pulmonares	Alto	Aurícula izquierda
Circulación sistémica	Ventrículo izquierdo	Aorta y sus ramas	Alto	Venas cavas superior e inferior y sus ramas*	Bajo	Aurícula derecha

* La sangre de la circulación coronaria no entra a las venas cavas, sino que regresa de manera directa a la aurícula derecha por medio del seno coronario.



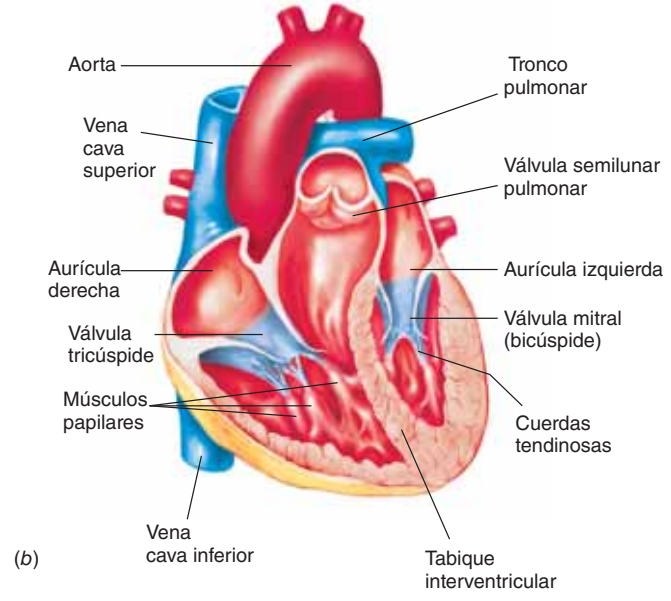


Figura 13-11 **Válvulas cardiacas.** *a*) Vista superior de las válvulas cardiacas. *b*) Corte sagital a través del corazón, que muestra ambas válvulas AV y la válvula semilunar pulmonar (la válvula semilunar aórtica no es visible en esta proyección).
AP|R

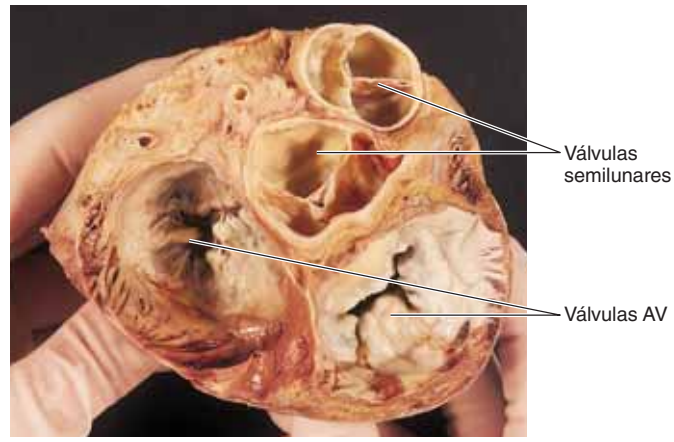


Figura 13-12 **Fotografía de un corazón seccionado que muestra las válvulas.** Las válvulas semilunares pulmonar y aórtica se observan hacia la parte superior de la fotografía. También son visibles las válvulas AV mitral y tricúspide.

APLICACIÓN CLÍNICA

El primer ruido puede auscultarse dividido en componentes tricúspide y mitral, en particular durante la inhalación. El cierre de la válvula tricúspide se ausculta mejor en el borde esternal inferior, justo en posición superior al apéndice xifoides a ambos lados del esternón. El cierre de la válvula mitral se ausculta mejor en el quinto espacio intercostal izquierdo en la punta del corazón (figura 13-13). El segundo ruido cardiaco también puede estar dividido: el cierre de las válvulas semilunares pulmonar y aórtica se ausculta mejor en los segundos espacios intercostales izquierdo y derecho, respectivamente. Aun así, estas posiciones auscultatorias son afectadas por obesidad, embarazo, hipertrofia ventricular y otras variables.

Ruidos cardiacos

El cierre de las válvulas AV y semilunares produce ruidos que pueden auscultarse al escuchar a través de un estetoscopio colocado sobre el tórax. Estos ruidos a menudo se verbalizan como "lub-dub". El "lub", o **primer ruido**, se produce por cierre de las válvulas AV durante la contracción isovolumétrica de los ventrículos (sección 13-4). El "dub", o **segundo ruido**, se produce por el cierre de las válvulas semilunares cuando la presión en los ventrículos cae por debajo de la presión en las arterias. Así, en el primer ruido se ausculta cuando los ventrículos se contraen en la *sístole,* y el segundo ruido, cuando los ventrículos se relajan al principio de la *diástole.* (La sístole y la diástole se comentan en la sección 13.4.)

Soplos cardiacos

Los **soplos** son ruidos cardiacos anormales producidos por patrones anormales de flujo de sangre en el corazón. Muchos soplos se originan por defectos de válvulas cardiacas, que pueden ser congénitos u ocurrir como resultado de *endocarditis reumática*, relacionada con fiebre reumática. En este caso, las válvulas quedan dañadas por anticuerpos sintetizados en respuesta a una infección por estreptococos (bacterias que producen faringoamigdalitis). Muchas personas tienen defectos pequeños que producen soplos detectables pero que no alteran gravemente la capacidad de bombeo del corazón. Aun así, los defectos de mayor tamaño pueden tener consecuencias peligrosas y, así, requerir corrección quirúrgica.

Por ejemplo, en la *estenosis mitral* la válvula mitral se engruesa y se calcifica. Esto puede alterar el flujo de sangre de la aurícula al ventrículo izquierdos. Una acumulación de sangre en la aurícula izquierda puede causar aumento de las presiones en la aurícula izquierda y la vena pulmonar, lo que da por resultado hipertensión pulmonar. Para compensar el incre-

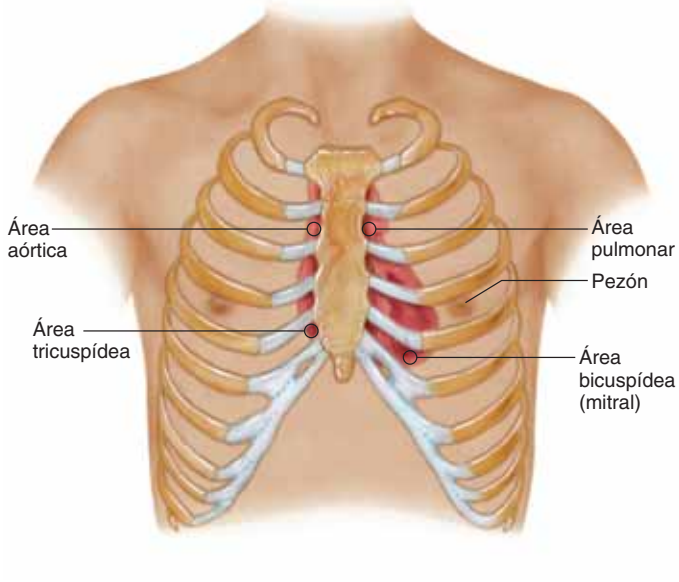


Figura 13-13 Posiciones sistemáticas del estetoscopio para auscultar los ruidos cardiacos. El primer ruido que se ausculta se origina por el cierre de las válvulas AV y el segundo por el cierre de las válvulas semilunares. AP|R

mento de la presión pulmonar, el ventrículo derecho se hace más grueso y más fuerte.

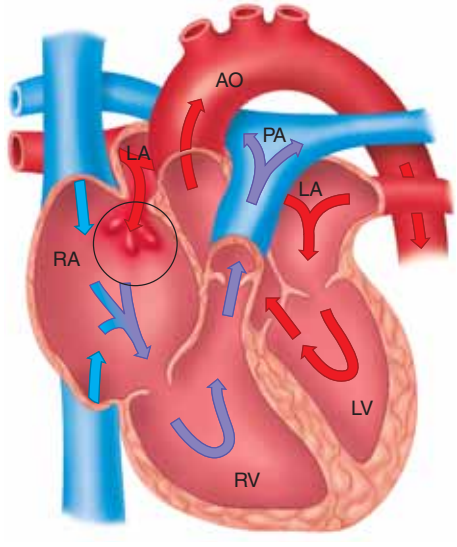
El *prolapso de válvula mitral* (con una prevalencia estimada de 2.5%) es la causa más común de regurgitación mitral crónica, en la cual la sangre fluye en dirección retrógrada hacia la aurícula izquierda. Tiene formas tanto congénita como adquirida; en personas más jóvenes con prolapso de válvula mitral, generalmente se origina por material excesivo de la hojuela valvular. Si bien la mayoría de quienes tienen esta afección carece de síntomas y tiene un lapso de vida al parecer normal, en algunas personas la afección puede progresar. La regurgitación puede empeorar si hay alargamiento o rotura de las cuerdas tendinosas que se extienden desde los músculos papilares hacia las hojuelas valvulares (figura 13-11). En esos casos, la válvula mitral se puede reparar o reemplazar con una válvula mecánica o biológica (de cerdo o de res).

PISTAS de investigación clínica

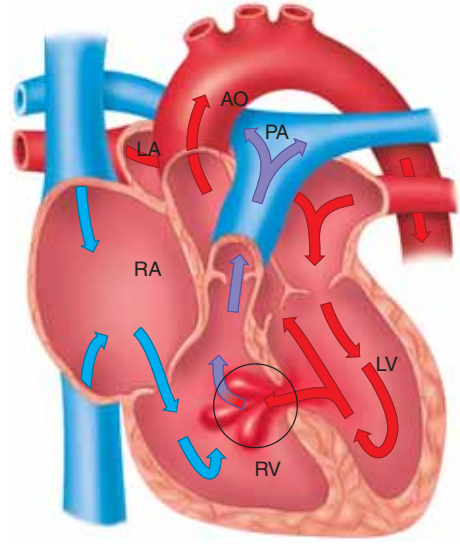
Los estudios de Jason revelaron que tiene estenosis mitral.

- ¿Qué efectos tendría esto sobre la función del corazón y la circulación?
- ¿Cómo podría esto contribuir a la fatiga crónica de Jason?

Los soplos también pueden producirse por el flujo de sangre a través de *defectos del tabique* —agujeros en el tabique entre los lados derecho e izquierdo del corazón—, los cuales por lo general son congénitos y pueden ocurrir en el tabique interauricular o interventricular (figura 13-14). Cuando un defecto del tabique no se acompaña de otras anormalidades, la sangre por lo general pasará a través del defecto desde el lado izquierdo hacia el derecho, debido a la presión más alta en el lado izquierdo. Esta acumulación de sangre y presión sobre el lado derecho del corazón que se produce puede llevar a hipertensión pulmonar y edema pulmonar (líquido en los pulmones).



(*a*) Defecto de tabique en las aurículas



(*b*) Defecto de tabique en los ventrículos

Figura 13-14 Flujo sanguíneo anormal debido a defectos del tabique. Se muestra el cortocircuito de sangre de izquierda a derecha (áreas encerradas en un círculo) porque en el corazón del adulto la bomba izquierda tiene presión más alta que la bomba derecha. *a*) Escape de sangre a través de un defecto en las aurículas (un agujero oval permeable). *b*) Escape de sangre a través de un defecto en el tabique interventricular. (RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho; LA, aurícula izquierda; RA, aurícula derecha; AO, aorta; PA, arteria pulmonar.)

APLICACIÓN CLÍNICA

En un feto, la resistencia al flujo de sangre a través de la circulación pulmonar es bastante alta, porque la hipoxia (oxígeno bajo) estimula la contracción del músculo liso en las arteriolas pulmonares, lo que produce vasoconstricción. (Esto difiere de las arteriolas sistémicas, que se dilatan en respuesta a hipoxia.) La vasoconstricción en las arteriolas pulmonares produce una resistencia alta al flujo sanguíneo, lo que da lugar a presión alta en la circulación pulmonar y el ventrículo derecho. En el corazón fetal, a diferencia del corazón posnatal, la presión en el ventrículo derecho es más alta que en el ventrículo izquierdo. Esto hace que la sangre pase del ventrículo derecho al izquierdo a través de una abertura en el tabique interauricular llamada el **agujero oval** (figura 13-14). La diferencia de presión también hace que haya desviación de sangre desde la circulación pulmonar hacia la sistémica a través de una conexión entre el tronco pulmonar y la aorta llamada el **conducto arterioso** (figura 13-15); tales desviaciones por lo normal se cierran después del nacimiento. Cuando el recién nacido respira, la concentración de oxígeno en la sangre repentinamente se hace más alta. Debido a respuestas que difieren de las células de músculo liso al oxígeno aumentado, el incremento del oxígeno normalmente causa vasodilatación y, así, aumento del flujo sanguíneo en los vasos pulmonares, pero contracción (y, así, cierre) del conducto arterioso. Si el agujero oval y el conducto arterioso permanecen abiertos (son permeables) después del nacimiento, pueden aparecer soplos.

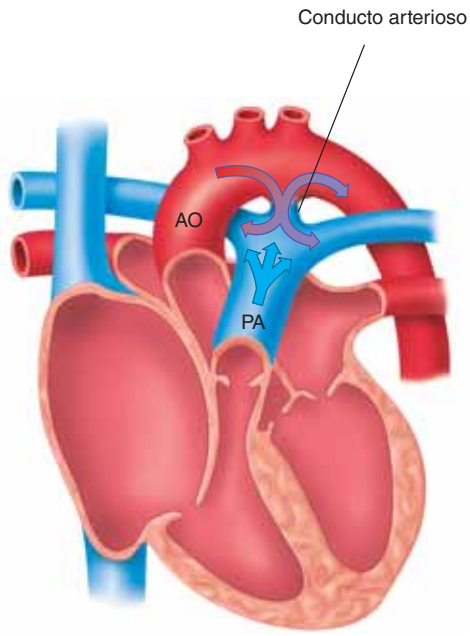


Figura 13-15 Flujo de sangre a través de un conducto arterioso permeable (abierto). El conducto normalmente está abierto en el feto, pero se cierra después del nacimiento y a la postre se convierte en el ligamento arterioso. (AO, aorta; PA, arterias pulmonares.)

PISTAS de investigación clínica

El electrocardiograma de Jason reveló que él tiene un defecto del tabique interventricular (un agujero en el tabique que separa los ventrículos).

- ¿En qué dirección fluirá la sangre a través del defecto en el tabique?
- ¿Cómo podría esto afectar el flujo de sangre a través de las circulaciones pulmonar y sistémica, y contribuir a la fatiga crónica de Jason?

PUNTOS DE CONTROL

6a. Usando un diagrama de flujo (flecha), describa la vía de la circulación pulmonar. Indique las cantidades relativas de oxígeno y dióxido de carbono en los vasos involucrados.

6b. Use un diagrama de flujo para describir la circulación sistémica, e indique las cantidades relativas de oxígeno y dióxido de carbono en los vasos sanguíneos.

6c. Liste las válvulas AV y las válvulas de la arteria pulmonar y la aorta. ¿De qué modo estas válvulas aseguran un flujo unidireccional de sangre?

7a. Comente de qué modo las válvulas defectuosas afectan el flujo de sangre dentro del corazón y producen soplos cardiacos.

7b. Describa los patrones de flujo sanguíneo en los defectos de tabique interauricular e interventricular, y en un agujero oval permeable tanto en un feto como en un adulto.

13.4 CICLO CARDIACO

Las dos aurículas se llenan de sangre y después se contraen simultáneamente. Esto va seguido por contracción simultánea de ambos ventrículos, que envían sangre a través de las circulaciones pulmonar y sistémica. Los cambios de presión en las aurículas y los ventrículos a medida que pasan por el ciclo cardiaco son la causa del flujo de sangre a través de las cavidades cardiacas y hacia afuera, hacia las arterias.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

8. Describir el ciclo cardiaco en términos de sístole y diástole de las aurículas y los ventrículos.

9. Explicar cómo las diferencias de presión dentro de las cavidades cardiacas originan el flujo de sangre durante el ciclo cardiaco.

El **ciclo cardiaco** se refiere al patrón repetitivo de contracción y relajación del corazón. La fase de contracción se llama **sístole**, y la de relajación, **diástole**. Cuando estos términos se usan sin referencia a cavidades específicas, se refieren a la contracción y relajación de los ventrículos. No obstante, cabe hacer notar que las aurículas también se contraen y se relajan. Hay una sístole y una diástole auriculares. La contracción auricular ocurre hacia el final de la diástole, cuando los ventrículos están relajados; cuando los ventrículos se contraen durante la sístole, las aurículas están relajadas (figura 13-16).

Así, el corazón tiene una acción de bombeo de dos pasos. Las aurículas derecha e izquierda se contraen de manera casi simultánea, lo cual va seguido más tarde por la contracción de los ventrículos derecho e izquierdo 0.1 a 0.2 segundos. Durante el tiempo en que tanto las aurículas como los ventrículos están relajados, el retorno venoso de sangre llena las aurículas. La acumulación de presión que sobreviene hace que las válvulas AV se abran y que la sangre fluya desde las aurículas hacia los ventrículos. Se ha estimado que los ventrículos están alrededor de 80% llenos con sangre incluso antes de que las aurículas se contraigan. La contracción de las aurículas añade el 20% final del *volumen al final de la diástole* (esto es, el volumen total de sangre en los ventrículos al final de la diástole).

La contracción de los ventrículos durante la sístole eyecta alrededor de dos terceras partes de la sangre que contienen —cantidad llamada *volumen sistólico*— y deja en los ventrículos una tercera parte de la cantidad inicial como el *volumen al final de la sístole.* A continuación, los ventrículos se llenan con sangre durante el ciclo siguiente. A una *frecuencia cardiaca* promedio de 75 latidos por minuto, cada ciclo dura 0.8 s; se invierten 0.5 s en la diástole, y la sístole dura 0.3 s (figura 13-16).

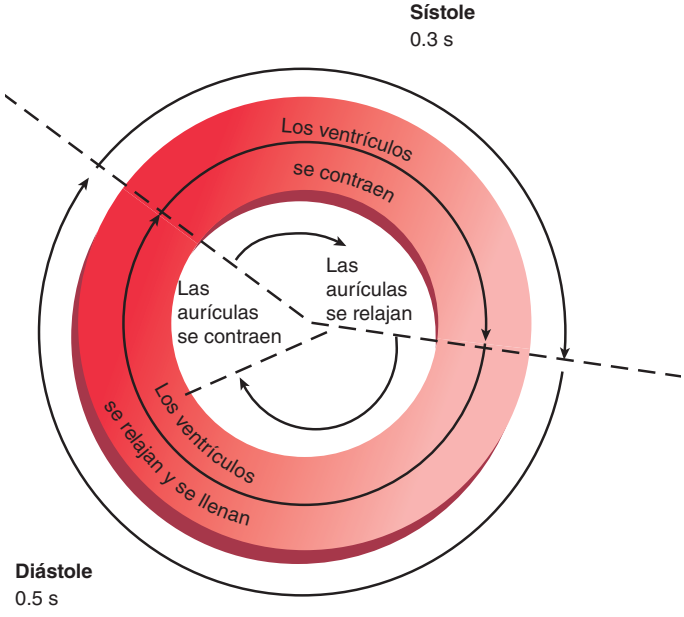


Figura 13-16 Ciclo cardiaco de la sístole y diástole ventriculares. La contracción de las aurículas ocurre durante el último 0.1 segundo de la diástole ventricular. Las aurículas se relajan durante la sístole ventricular. Las duraciones dadas para la sístole y la diástole se relacionan con una frecuencia cardiaca de 75 latidos por minuto.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

Despierta interés que la sangre con la cual contribuye la contracción de las aurículas no parece ser esencial para la vida. Los ancianos que tienen **fibrilación auricular** (una afección en la cual las aurículas no se contraen) pueden vivir muchos años. Sin embargo, las personas con fibrilación auricular se fatigan con mayor facilidad durante el ejercicio porque el llenado reducido de los ventrículos altera la capacidad del corazón para aumentar de manera suficiente su gasto durante el ejercicio. (El gasto cardiaco y el flujo sanguíneo durante el reposo y el ejercicio se comentan en el capítulo 14.)

Cambios de presión durante el ciclo cardiaco

Cuando el corazón está en diástole, la presión en las arterias sistémicas promedia alrededor de 80 mmHg (milímetros de mercurio). Entonces ocurren estos eventos en el ciclo cardiaco (figura 13-17):

1. A medida que los ventrículos empiezan su contracción, la presión intraventricular aumenta, y hace que las válvulas AV se cierren de golpe y produzcan el primer ruido cardiaco. En ese momento, los ventrículos no se están llenando con sangre (porque las válvulas AV están cerradas) ni están eyectando sangre (porque la presión intraventricular no ha aumentado lo suficiente como para abrir las válvulas semilunares); esta es la fase de *contracción isovolumétrica.*
2. Cuando la presión en el ventrículo izquierdo se hace más grande que la presión en la aorta, empieza la fase de *eyección* a medida que las válvulas semilunares se abren. La presión en el ventrículo izquierdo y la aorta aumenta a alrededor de 120 mmHg (figura 13-17) cuando empieza la eyección y el volumen ventricular disminuye.
3. Conforme la presión en los ventrículos se reduce por debajo de la presión en las arterias, la presión retrógrada hace que las válvulas semilunares se cierren de golpe y produzcan el segundo ruido cardiaco. La presión en la aorta disminuye a 80 mmHg, mientras que la presión en el ventrículo izquierdo se reduce a 0 mmHg. Durante la *relajación isovolumétrica*, las válvulas AV y semilunares se cierran. Esta fase dura hasta que la presión en los ventrículos disminuye por debajo de la presión en las aurículas.
4. Cuando la presión en los ventrículos se reduce por debajo de la presión en las aurículas, las válvulas AV se abren, y ocurre una fase de *llenado rápido* de los ventrículos.
5. La *contracción auricular (sístole auricular)* suministra la cantidad final de sangre hacia los ventrículos inmediatamente antes de la siguiente fase de contracción isovolumétrica de estos últimos.

Ocurren eventos similares en el ventrículo derecho y en la circulación pulmonar, pero las presiones son más bajas. La presión máxima producida en la sístole del ventrículo derecho es de 25 mmHg, lo cual disminuye a una cifra baja de 8 mmHg en la diástole.

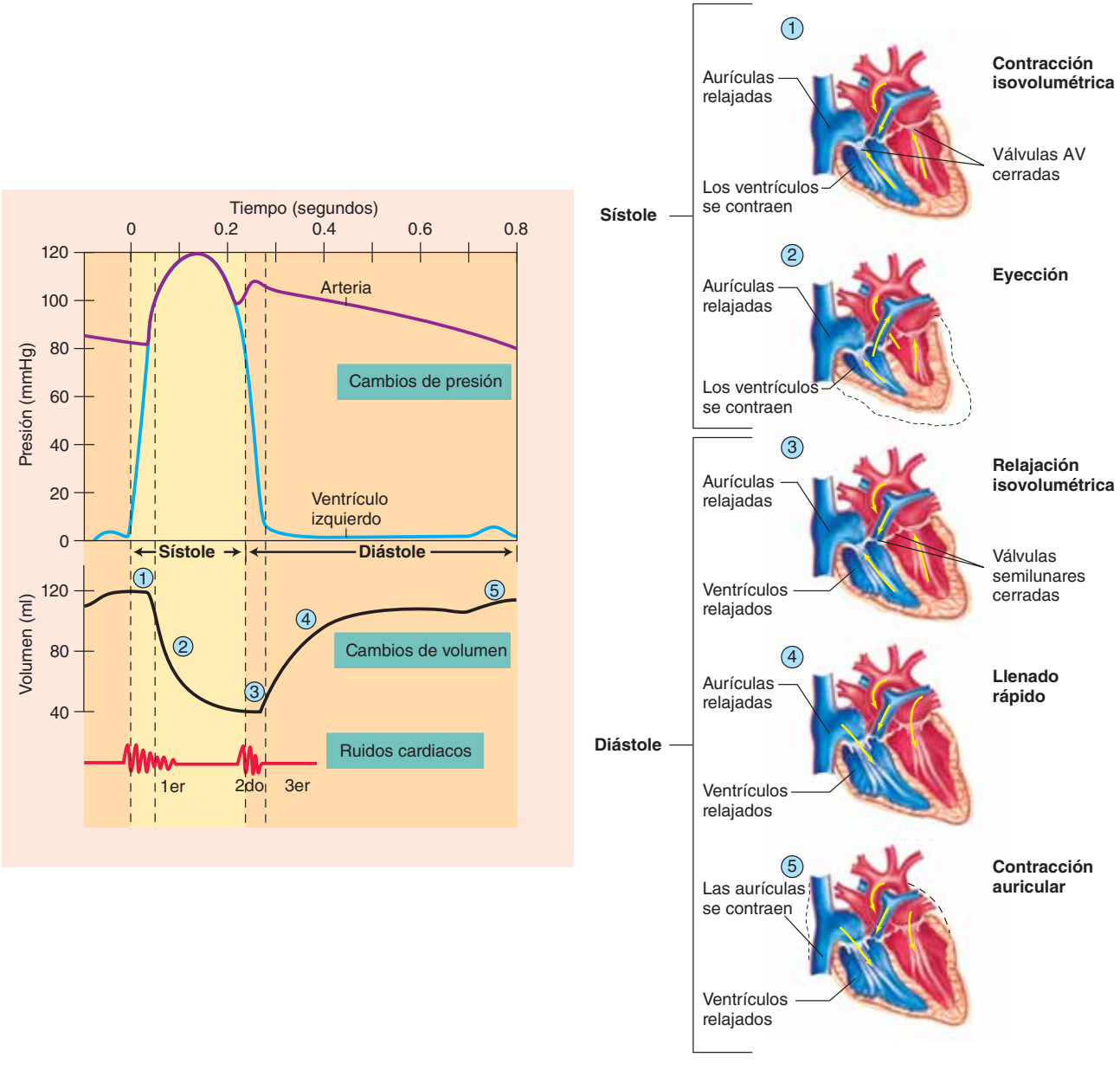


Figura 13-17 **Cambios de presión en el ventrículo izquierdo y sus efectos durante el ciclo cardiaco.** La figura muestra los efectos de los cambios de la presión ventricular izquierda sobre el volumen ventricular izquierdo y la presión arterial, y la correlación de éstos con los ruidos cardiacos. Los números se refieren a los eventos descritos en el texto. APR

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

La presión arterial aumenta como resultado de la sístole ventricular (debido a sangre eyectada hacia el sistema arterial) y disminuye durante la diástole ventricular (figura 13-17). Debido a esto, es posible dar seguimiento al ciclo cardiaco de una persona al medir las presiones arteriales sistólica y diastólica, y al palpar el pulso (sección 14.6). Un pulso se palpa (por ejemplo, en la arteria radial de la muñeca) cuando la presión arterial aumenta desde las cifras diastólicas hacia las sistólicas y empuja contra el dedo del examinador. La figura 13-17 revela una inflexión en la porción descendente del gráfico de presión arterial, que no puede percibirse a la palpación. Esta inflexión se llama *muesca dicrótica,* y es producida por el cierre de las válvulas semilunares aórtica y pulmonar. El cierre de estas válvulas produce el segundo ruido cardiaco y la muesca dicrótica durante la fase de relajación isovolumétrica al principio de la diástole.

Un electrocardiograma (ECG) también permite a un examinador dar seguimiento al ciclo cardiaco de la sístole y la diástole (figura 13-25). Esto se debe a que la contracción miocárdica ocurre en respuesta al estímulo de despolarización de un potencial de acción, y la relajación miocárdica empieza durante la repolarización. Las relaciones entre la actividad eléctrica del corazón, el electrocardiograma y el ciclo cardiaco se comentan en la sección que sigue.

PUNTOS DE CONTROL

8a. Usando un dibujo o un diagrama de flujo, describa la secuencia de eventos que ocurren durante el ciclo cardiaco. Indique cuándo sucede el llenado auricular y ventricular, y cuándo la contracción auricular y ventricular.

8b. Describa cómo la presión en el ventrículo izquierdo y en las arterias sistémicas varía durante el ciclo cardiaco.

9. Dibuje una figura para ilustrar las variaciones de presión descritas en la pregunta 13, e indique en su figura cuándo se cierran las válvulas AV y semilunares.

13.5 ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL CORAZÓN Y ELECTROCARDIOGRAMA

La región marcapasos del corazón (nodo SA) muestra una despolarización espontánea que causa potenciales de acción, lo que da por resultado el latido automático del corazón. Los potenciales de acción son conducidos por células miocárdicas en las aurículas, y transmitidos hacia los ventrículos mediante tejido de conducción especializado. Las ondas del electrocardiograma corresponden a estos eventos en el corazón.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

10. Describir el potencial de marcapasos y el potencial de acción miocárdico. Explicar cómo este último se correlaciona con la contracción y la relajación miocárdicas.

11. Describir los componentes del ECG y sus relaciones con el ciclo cardiaco.

Como se describe en el capítulo 12, las células miocárdicas son cortas, ramificadas, y están interconectadas por uniones intercelulares comunicantes (conexiones comunicantes); estas últimas funcionan como sinapsis eléctricas y se han descrito en los capítulos 7 (figura 7-21) y 12 (figura 12-32). Toda la masa de células interconectadas por uniones intercelulares comunicantes se conoce como *miocardio.* Un miocardio es una unidad funcional única, o *sincitio funcional,* porque los potenciales de acción que se originan en cualquier célula en la masa pueden transmitirse hacia todas las otras células. Los miocardios de las aurículas y los ventrículos están separados por el esqueleto fibroso del corazón, como se describió. Los impulsos por lo normal se originan en las aurículas, de modo que el miocardio auricular se excita antes que el de los ventrículos.

Actividad eléctrica del corazón

Si el corazón de una rana se extirpa del cuerpo, y se cortan todas sus inervaciones neurales, aún seguirá latiendo en tanto las células miocárdicas permanezcan vivas. La naturaleza automática del latido cardiaco se denomina *automaticidad.* Como resultado de experimentos con células miocárdicas aisladas, y de observaciones de pacientes con bloqueos en los tejidos de conducción del corazón, los científicos se han enterado de que hay tres regiones que pueden generar de manera espontánea potenciales de acción y, así, funcionar como marcapasos. En el corazón normal, sólo un tipo de éstos, el **nodo sinoauricular (nodo SA)**, funciona como el marcapasos. El nodo SA está ubicado en la aurícula derecha, cerca de la abertura de la vena cava superior, y sirve como el marcapasos primario (normal) del corazón. En circunstancias normales, las dos regiones marcapasos potenciales, o secundarias —el *nodo AV* y las *fibras de Purkinje* (partes de la red de conducción; figura 13-20)—, están suprimidas por los potenciales de acción que se originan en el nodo SA.

Potencial de marcapasos

Las células del nodo SA no mantienen un potencial de membrana en reposo como lo hacen las neuronas o las células de músculo esquelético en reposo. En lugar de eso, durante el periodo de la diástole, el nodo SA muestra una *despolarización espontánea* lenta, llamada **potencial de marcapasos**. El potencial de membrana empieza a alrededor de –60 mV, y gradualmente se despolariza a –40 mV, que es el umbral para producir un potencial de acción en estas células (figura 13-18).

La despolarización espontánea del marcapasos potencial se produce por la abertura de un tipo de canal que, extrañamente, se abre en respuesta a hiperpolarización. Cuando se descubrió por vez primera, la corriente a través de este canal extraño se llamó "corriente graciosa". El estímulo de hiperpolarización (que se aproxima a –60 mV) que abre este canal ocurre al final del potencial de acción precedente. Una vez abierto, este canal es permeable tanto a Na^+ como a K^+. Puesto que el gradiente electroquímico es mayor para la entrada de Na^+ que

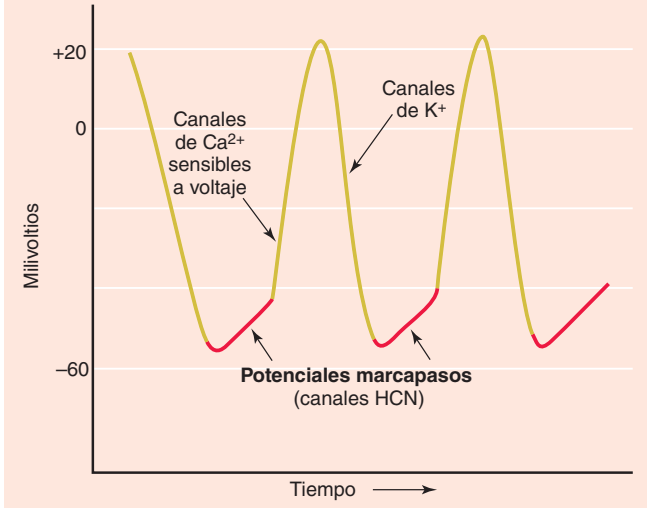


Figura 13-18 Potenciales marcapasos y potenciales de acción en el nodo SA. Los potenciales marcapasos son despolarizaciones espontáneas. Cuando alcanzan un umbral, desencadenan potenciales de acción.

para la salida de K^+, predomina la entrada de Na^+ y produce una despolarización. Esto es similar a la manera en que canales sensibles a sustancias químicas producen un EPSP (capítulo 7). La despolarización espontánea automática del marcapasos ocurre durante la diástole, de modo que puede denominarse una **despolarización diastólica**.

Cuando la despolarización diastólica alcanza el umbral (alrededor de –40 mV), causa la abertura de canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje en la membrana plasmática de las células marcapasos. Es la difusión de Ca^{2+} hacia adentro lo que produce la fase ascendente del potencial de acción (figura 13-18). La corriente de Ca^{2+} hacia adentro también origina la contracción de estas células miocárdicas (figura 12-34). La repolarización se produce por la abertura de canales de K^+ sensibles a voltaje y por la difusión hacia afuera de K^+.

La despolarización diastólica ocurre más rápido en respuesta a la adrenalina y la noradrenalina. Esto se debe a que estas catecolaminas estimulan los receptores β_1-adrenérgicos, lo cual causa la producción de cAMP dentro de las células marcapasos (figura 7-31). El AMP cíclico actúa como hiperpolarización para mantener abiertos los canales de iones del marcapasos. Esa es la razón por la cual los canales marcapasos cardiacos se denominan **canales HCN** (HCN significa "canales sensibles a nucleótido cíclico activados por hiperpolarización" *[hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels])*. Los canales HCN marcapasos abiertos por cAMP (que se forma en respuesta a estimulación por catecolamina) permiten un ritmo más rápido de despolarización diastólica, lo que da por resultado una frecuencia cardiaca más rápida. En resumen, la hiperpolarización originada por el potencial de acción previo causa la abertura de canales HCN, y esta acción es aumentada por el cAMP como un segundo mensajero de la estimulación de catecolamina. La abertura de canales HCN produce una despolarización diastólica, causada principalmente por una corriente de Na^+ hacia adentro a través de estos canales. Cuando la despolarización diastólica alcanza un umbral, entonces estimula la abertura de canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje en la membrana plasmática, lo que produce el potencial de acción que causa el latido cardiaco.

Por otra parte, la acción de axones parasimpáticos lentifica la frecuencia de despolarización diastólica, principalmente porque la ACh liberada por estos axones causa la abertura de canales de K^+ separados (figura 9-11). El movimiento de K^+ hacia afuera de las células marcapasos lentifica el tiempo requerido para que la despolarización diastólica alcance el umbral; por eso lentifica la frecuencia cardiaca. De estas maneras, los nervios simpáticos y parasimpáticos modifican la frecuencia de la despolarización diastólica automática y, por eso, regulan la frecuencia cardiaca (figura 14-1).

Cuando la fase de repolarización de un potencial de acción en una célula marcapasos va seguida por un cierto nivel de hiperpolarización, los canales HCN en la membrana plasmática se abrirán y empezará un nuevo potencial de marcapasos. Empero, antes de eso, los potenciales de acción producidos por las células marcapaso se diseminarán de una célula miocárdica a otra a través de las uniones intercelulares comunicantes que las conectan. Así, los potenciales de acción se propagarán desde el nodo SA a través de las aurículas y, por medio del tejido de conducción, hacia los ventrículos.

Como se mencionó, otras dos regiones del corazón, el nodo AV y las fibras de Purkinje, en potencia pueden funcionar como marcapasos, pero normalmente están suprimidos por potenciales de acción que se originan en el nodo SA; esto se debe a que su índice de despolarización espontánea es más lento que el del nodo SA. De este modo, las células marcapasos potenciales son estimuladas por potenciales de acción provenientes del nodo SA antes de que puedan estimularse a sí mismas por medio de sus propios potenciales marcapasos. Si se evita que los potenciales de acción provenientes del nodo SA lleguen a estas áreas (mediante bloqueo de la conducción), generarán potenciales marcapasos a su propia frecuencia, y funcionarán como los sitios de origen de potenciales de acción; así también como marcapasos. Un marcapasos que no es el nodo SA se llama *marcapasos ectópico* o, de manera alternativa, *foco ectópico.* A partir de esta exposición, queda claro que el ritmo establecido por tal marcapasos ectópico por lo general es más lento que el que normalmente establece el nodo SA.

Potencial de acción miocárdico

Una vez que otra célula miocárdica ha sido estimulada por potenciales de acción que se originan en el nodo SA, produce sus propios potenciales de acción. Casi todas las células miocárdicas tienen potenciales de membrana en reposo de alrededor de –85 mV. Cuando son estimuladas por potenciales de acción provenientes de una región marcapasos, estas células quedan despolarizadas al umbral, punto al cual sus compuertas de Na^+ reguladas por voltaje se abren. La fase ascendente del potencial de acción de células que no son marcapasos se debe a la difusión hacia adentro rápida de Na^+ a través de *canales de Na^+ rápidos.* Después de la reversión rápida de la polaridad de membrana, el potencial de membrana declina con rapidez hasta alrededor de –15 mV. Con todo, a diferencia del potencial de acción de otras células, esta magnitud de despolarización se mantiene durante 200 a 300 ms antes de la repolarización (figura 13-19). Esta *fase de meseta* se produce por una difusión hacia adentro lenta de Ca^{2+} a través de *canales de Ca^{2+} lentos,* lo cual equilibra una difusión hacia afuera lenta de K^+. La repolarización rápida al final de la fase de meseta se logra, como en otras células, mediante la abertura de canales de K^+ sensibles a voltaje y la difusión resultante rápida de K^+ hacia afuera.

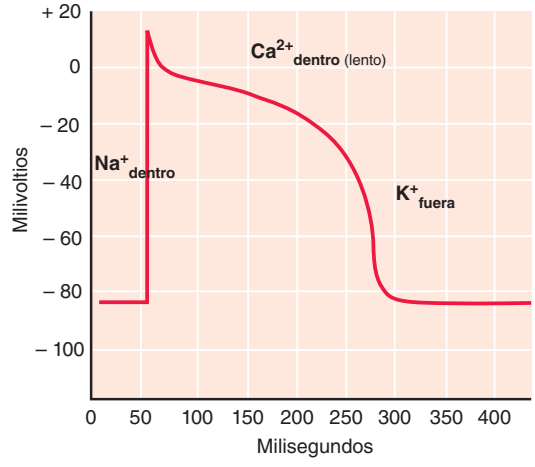


Figura 13-19 Un potencial de acción en una célula miocárdica de los ventrículos. La fase de meseta del potencial de acción se mantiene mediante una difusión lenta de Ca^{2+} hacia adentro. Como resultado, el potencial de acción cardiaco dura alrededor de 100 veces más que el potencial de acción parecido a espiga en un axón.

La fase de meseta larga del potencial de acción miocárdico la distingue de los potenciales de acción parecidos a espiga en axones y fibras musculares esqueléticas. La fase de meseta se acompaña de la entrada de Ca^{2+}, que empieza el acoplamiento entre excitación y contracción (como se describirá en breve). Así, la contracción miocárdica acompaña al potencial de acción largo (figura 13-21), y se completa antes de que la membrana se recupere de su periodo refractario. Así, este periodo refractario largo evita que ocurran en el miocardio suma y tétanos, como puede suceder en los músculos esqueléticos (capítulo 12).

APLICACIÓN CLÍNICA

Los patrones anormales de conducción eléctrica en el corazón pueden producir anormalidades del ciclo cardiaco y alterar seriamente la función del corazón. Estas **arritmias** pueden tratarse con diversos fármacos que inhiben aspectos específicos de los potenciales de acción cardiacos y, por eso, inhiben la producción o la conducción de impulsos a lo largo de vías anormales. Los medicamentos que se usan para tratar arritmias pueden 1) bloquear el canal de Na^+ rápido (quinidina, procainamida, lidocaína); 2) bloquear el canal de Ca^{2+} lento (verapamilo), o 3) bloquear receptores β-adrenérgicos (propranolol, atenolol). Por este medio, estos últimos fármacos bloquean la capacidad de las catecolaminas para estimular el corazón.

Tejidos de conducción del corazón

Los potenciales de acción que se originan en el nodo SA se propagan hacia células miocárdicas adyacentes de las aurículas derecha e izquierda por medio de las uniones intercelulares comunicantes entre estas células. Aun así, puesto que el miocardio de las aurículas está separado del miocardio de los ventrículos por el esqueleto fibroso del corazón, el impulso no se puede conducir de manera directa de las aurículas a los ventrículos. Así, se requiere tejido de conducción especializado, compuesto de células miocárdicas modificadas. Estas células miocárdicas especializadas forman el *nodo AV*, el *haz de His* y las *fibras de Purkinje.*

Los potenciales de acción que se han difundido desde el nodo SA a través de las aurículas pasan hacia el nodo **auriculoventricular (nodo AV)**, que está situado en la porción inferior del tabique interauricular (figura 13-20). Desde aquí, los potenciales de acción continúan a través del **haz auriculoventricular**, o **haz de His**, empezando en la parte superior del tabique interventricular. Este tejido de conducción perfora el esqueleto fibroso del corazón y sigue descendiendo a lo largo del tabique interventricular. El haz auriculoventricular se divide en ramas derecha e izquierda del haz, que son continuas con las **fibras de Purkinje** dentro de las paredes ventriculares. Dentro del miocardio de los ventrículos, el potencial de acción se propaga desde el lado interno (endocardio) hacia el externo (epicardio). Esto hace que ambos ventrículos se contraigan de manera simultánea y eyecten sangre hacia las circulaciones pulmonar y sistémica.

Conducción del impulso

Los potenciales de acción provenientes del nodo SA se propagan con mucha rapidez —a un ritmo de 0.8 a 1.0 metros por segundo (m/s)— a través de las células miocárdicas de ambas aurículas. El índice de conducción entonces se lentifica considerablemente a medida que el impulso pasa hacia el nodo AV. La conducción lenta de impulsos (0.03 a 0.05 m/s) a través del nodo AV explica más de la mitad del retraso de tiempo entre la excitación de las aurículas y los ventrículos. Después de que los impulsos se propagan a través del nodo AV, el índice de conducción aumenta mucho en el haz auriculoventricular, y alcanza velocidades muy altas (5 m/s) en las fibras de Purkinje. Como resultado de esta conducción rápida de impulsos, la contracción ventricular empieza 0.1 a 0.2 segundos después de la contracción de las aurículas.

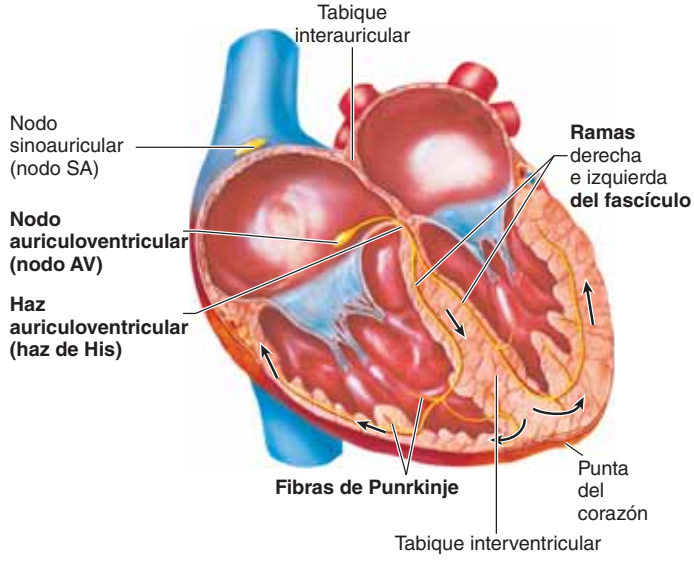


Figura 13-20 **Sistema de conducción del corazón.** El sistema de conducción consiste en células miocárdicas especializadas que conducen con rapidez los impulsos desde las aurículas hacia los ventrículos. AP|R

Acoplamiento excitación-contracción del músculo cardiaco

El mecanismo de acoplamiento excitación-contracción en células miocárdicas, que comprende *liberación de Ca^{2+} estimulada por Ca^{2+}*, se comentó en el capítulo 12 (figura 12-34). En resumen, los potenciales de acción conducidos por el sarcolema (principalmente a lo largo de los túbulos transversos) abren brevemente canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje en la membrana plasmática. Esto permite que el Ca^{2+} se difunda hacia el citoplasma desde el líquido extracelular, lo cual produce una breve "ráfaga" de Ca^{2+} que sirve para estimular la abertura de canales de liberación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático. La cantidad de Ca^{2+} liberada a partir de reservas intracelulares en el retículo sarcoplasmático es mucho mayor que la cantidad que entra desde el líquido extracelular a través de canales sensibles a voltaje en el sarcolema. De este modo, es en su mayor parte el Ca^{2+} que proviene del retículo sarcoplasmático el que se une a la troponina y estimula la contracción. Estos eventos ocurren en *complejos de emisión de señales,* que son las regiones donde el sarcolema está muy cerca del retículo sarcoplasmático. Se estima que hay 20 000 complejos de emisión de señales en una célula miocárdica, todos activados al mismo tiempo por el estí-

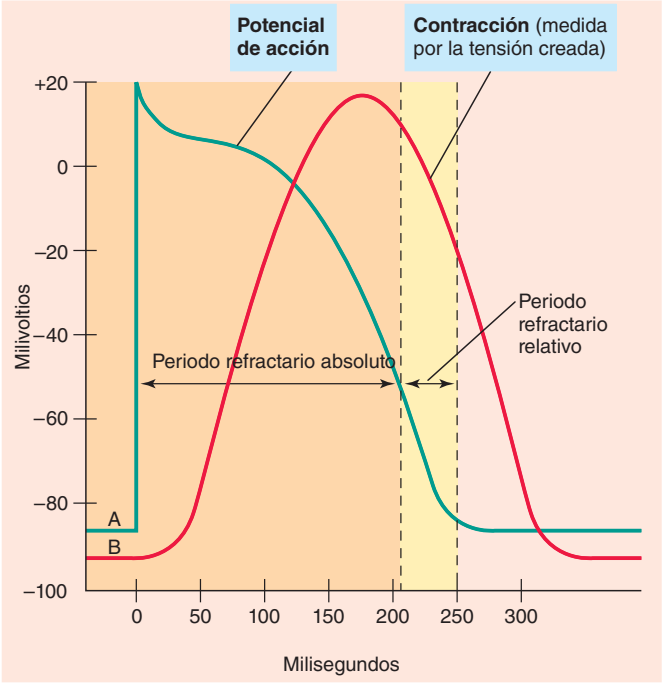


Figura 13-21 Correlación del potencial de acción miocárdico con la contracción miocárdica. La evolución temporal del potencial de acción miocárdico se compara con la duración de la contracción. Note que el potencial de acción largo da por resultado periodos refractarios absoluto y relativo correspondientemente largos. Estos periodos refractarios duran casi tanto tiempo como la contracción, de modo que las células miocárdicas no pueden ser estimuladas una segunda vez sino hasta que han completado su contracción por el primer estímulo.

mulo de despolarización del potencial de acción. Esto da lugar a la contracción miocárdica que se desarrolla durante la fase de despolarización del potencial de acción (figura 13-21).

APLICACIÓN CLÍNICA

Las personas con insuficiencia cardiaca congestiva (sección 14-7) a menudo se tratan con el fármaco **digital**. Los digitálicos se unen a las bombas de Na^+/K^+-ATPasa en la membrana plasmática de células miocárdicas, y las desactivan. Esto reduce la capacidad de estas bombas para extrudir Na^+ desde el citoplasma, lo que produce un aumento de la concentración citoplasmática de Na^+. Esto reduce la diferencia de la concentración de Na^+ entre el interior y el exterior de las células, de modo que la difusión de Na^+ hacia las células disminuye. El decremento de la difusión de Na^+ hacia las células reduce entonces la capacidad de los intercambiadores de Na^+-Ca^{2+} para extrudir Ca^{2+}. Así, el intercambio reducido de Na^+/Ca^{2+} produce un aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+}, lo que a continuación hace que más Ca^{2+} sea llevado hacia el retículo sarcoplasmático. Por último, es esta cantidad aumentada de Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático el origen del aumento de la fuerza de la contracción miocárdica cuando una persona toma digitálicos.

Durante la fase de repolarización del potencial de acción, la concentración de Ca^{2+} dentro del citoplasma es disminuida por: 1) transporte activo de Ca^{2+} de regreso hacia el retículo sarcoplasmático mediante una bomba de Ca^{2+}-ATPasa, y 2) extrusión de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática hacia el líquido extracelular mediante un intercambiador de Na^+-Ca^{2+}. Este intercambiador es un transportador de transporte activo secundario; bombea Ca^{2+} hacia afuera del citoplasma contra su gradiente de concentración en intercambio de Na^+, que se mueve a favor de su gradiente de concentración hacia la célula. Es decir, el movimiento "cuesta abajo" de Na^+ hacia la célula da la energía para la extrusión "cuesta arriba" de Ca^{2+}. Estos dos mecanismos disminuyen la concentración citoplasmática de Ca^{2+}, lo que permite que el miocardio se relaje durante la repolarización (figura 13-21).

A diferencia de los músculos esqueléticos, el corazón no puede sostener una contracción, lo cual se debe a que las aurículas y los ventrículos se comportan como si cada uno estuviera compuesto de sólo una célula muscular; todo el miocardio de cada uno es estimulado eléctricamente como una sola unidad, y se contrae también como una unidad. Esta contracción, que corresponde en el tiempo al potencial de acción largo de las células miocárdicas y dura casi 300 ms, es análoga a la contracción espasmódica producida por una fibra de músculo esquelético única (que, en comparación, sólo dura 20 a 100 ms). El corazón por lo normal no puede estimularse de nuevo sino hasta después de que se ha relajado desde su contracción previa porque las células miocárdicas tienen *periodos refractarios largos* (figura 13-21) que corresponden a la duración larga de sus potenciales de acción. Así, se evita la suma de contracciones, y el miocardio debe relajarse después de cada contracción. Por este medio, se asegura la acción de bombeo rítmica del corazón.

Electrocardiograma

El cuerpo es un buen conductor de electricidad porque los líquidos tisulares tienen una concentración alta de iones que se mueven (crean una corriente) en respuesta a diferencias de potencial. Las diferencias de potencial generadas por el corazón son conducidas hacia la superficie del cuerpo, donde pueden registrarse mediante electrodos de superficie colocados sobre la piel. El registro así obtenido se llama **electrocardiograma (ECG)**; el dispositivo de registro se llama *electrocardiógrafo.* Cada ciclo cardiaco produce tres ondas ECG distintas, designadas *P*, *QRS* y *T* (figura 13-22*a*).

Note que el ECG no es un registro de potenciales de acción, sino que es el resultado de la producción de potenciales de acción y la conducción de los mismos en el corazón. En la figura 13-22*b* se muestra la correlación de un potencial de acción producido en los ventrículos, con las ondas del ECG. Esta figura muestra que la propagación de la despolarización a través de los ventrículos (indicada por el QRS, que se describirá en breve) corresponde al potencial de acción y, así, a la contracción de los ventrículos.

La propagación de la despolarización a través de las aurículas causa una diferencia de potencial que es indicada por una desviación hacia arriba de la línea ECG. Cuando alrededor de la mitad de la masa de las aurículas está despolarizada, esta desviación hacia arriba alcanza un valor máximo porque la diferencia de potencial entre las porciones despolarizada y la no estimulada de las aurículas está a un máximo. Cuando toda la masa de las aurículas está despolarizada, el ECG regresa a la basal porque

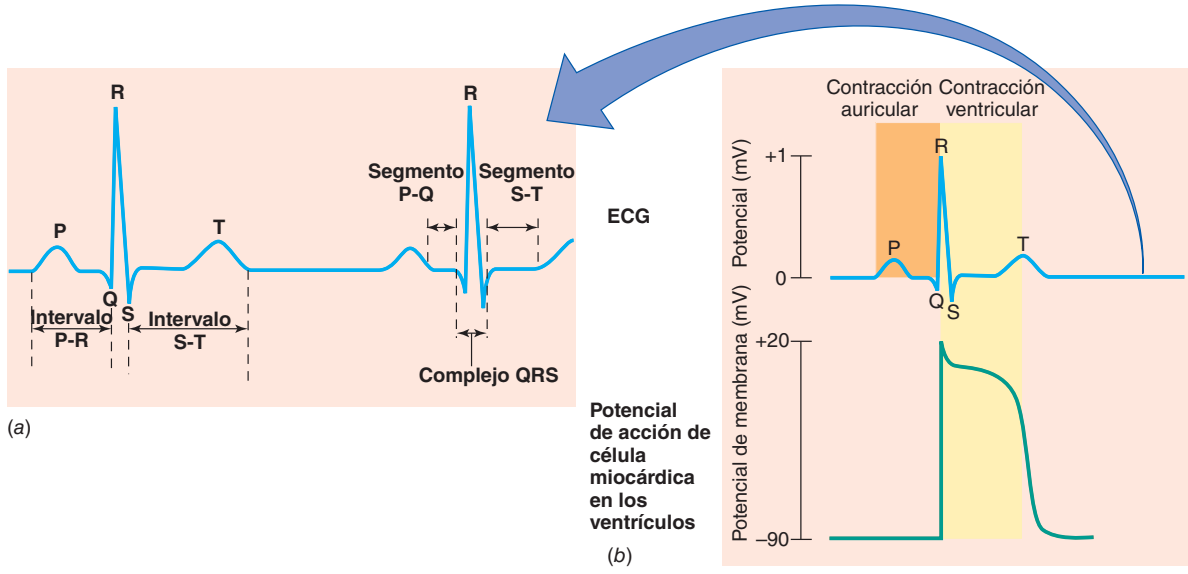


Figura 13-22 **ECG y el ciclo cardiaco.** *a*) Las ondas y los intervalos del electrocardiograma (ECG). *b*) Correlación de los potenciales de acción miocárdicos, las ondas ECG y la contracción de las aurículas y los ventrículos.

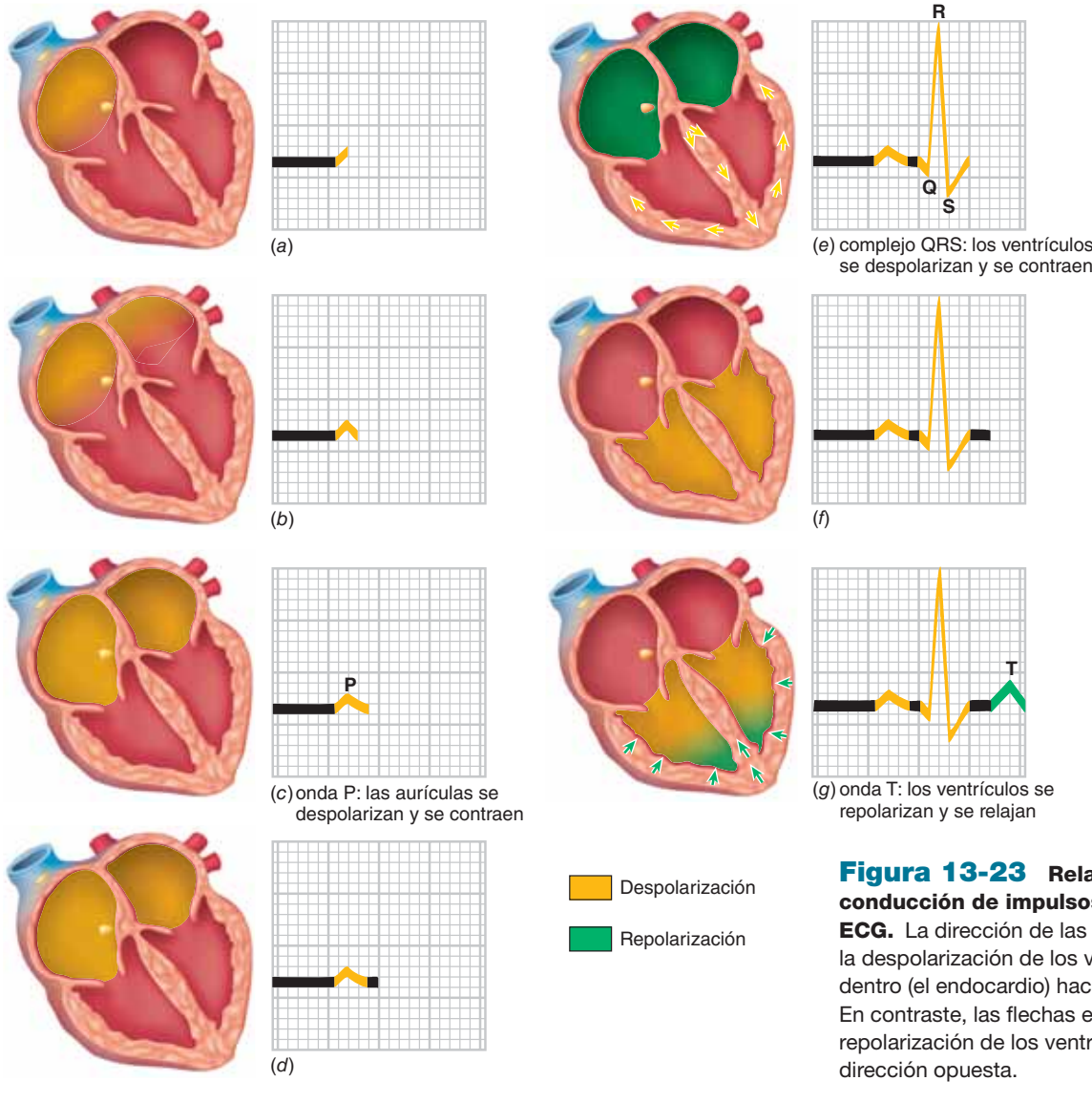


Figura 13-23 **Relación entre la conducción de impulsos en el corazón y el ECG.** La dirección de las flechas en *e*) indica que la despolarización de los ventrículos ocurre desde dentro (el endocardio) hacia afuera (el epicardio). En contraste, las flechas en *g)* indican que la repolarización de los ventrículos sucede en la dirección opuesta.

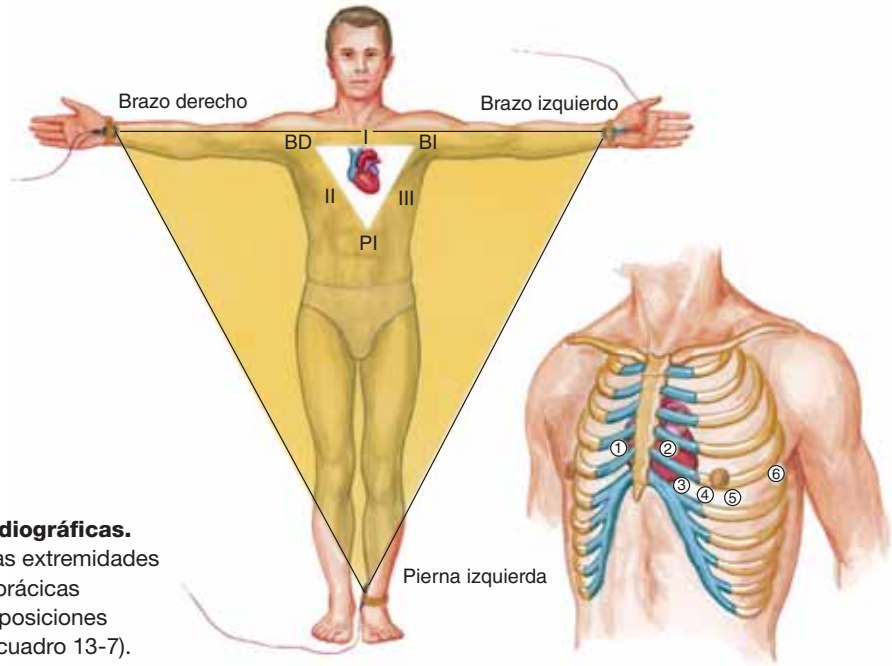


Figura 13-24 Derivaciones electrocardiográficas. La colocación de las derivaciones bipolares en las extremidades y el electrodo explorador para las derivaciones torácicas unipolares en un electrocardiograma (ECG). Las posiciones numeradas en el tórax corresponden a V1 a V6 (cuadro 13-7). (BD, brazo derecho; BI, brazo izquierdo; PI, pierna izquierda.)

todas las regiones de las aurículas tienen la misma polaridad. Por eso, la propagación de la despolarización auricular crea la **onda P** (figura 13-23).

De modo similar, la conducción del impulso hacia los ventrículos crea una diferencia de potencial que da por resultado una desviación ascendente aguda de la línea del ECG, que después se regresa a la basal a medida que toda la masa de los ventrículos queda despolarizada. Por eso, el **complejo QRS** representa la propagación de la despolarización hacia los ventrículos. La fase de meseta del potencial de acción cardiaco se relaciona con el *segmento S-T* del ECG (figura 13-22*a*). Por último, la repolarización de los ventrículos produce la **onda T** (figura 13-23). Podría sorprender que la despolarización (el complejo QRS) y la repolarización (la onda T) ventriculares apunten en la misma dirección, aunque son producidas por cambios de potencial opuestos. Esto se debe a que la despolarización de los ventrículos ocurre desde el endocardio hacia el epicardio, mientras que la repolarización se propaga en la dirección opuesta, desde el epicardio hacia el endocardio.

Hay dos tipos de electrodos de registro ECG, o "derivaciones". Las *derivaciones bipolares de las extremidades* registran el voltaje entre electrodos colocados en las muñecas y las piernas (figura 13-24). Estas derivaciones bipolares comprenden la derivación I (brazo derecho a brazo izquierdo), la derivación II (brazo derecho a pierna izquierda), y la derivación III (brazo izquierdo a pierna izquierda). La pierna derecha se usa como una derivación a tierra. En las *derivaciones unipolares,* el voltaje se registra entre un "electrodo explorador" único colocado sobre el cuerpo, y un electrodo que está integrado en el electrocardiógrafo y se mantiene en potencial cero (tierra).

Las derivaciones unipolares de las extremidades se colocan en el brazo derecho, el brazo izquierdo y la pierna izquierda, y se abrevian AVR, AVL y AVF, respectivamente. Las derivaciones torácicas unipolares se marcan del 1 al 6, empezando desde la posición en la línea media (figura 13-24). Así, un total de 12

Cuadro 13-7 | Derivaciones electrocardiográficas (ECG)

Nombre de la derivación	Colocación de los electrodos
Derivaciones bipolares de las extremidades	
I	Brazo derecho y brazo izquierdo
II	Brazo derecho y pierna izquierda
III	Brazo izquierdo y pierna izquierda
Derivaciones unipolares de las extremidades	
AVR	Brazo derecho
AVL	Brazo izquierdo
AVF	Pierna izquierda
Derivaciones unipolares de las extremidades	
V_1	Cuarto espacio intercostal a la derecha del esternón
V_2	Cuarto espacio intercostal a la izquierda del esternón
V_3	Quinto espacio intercostal a la izquierda del esternón
V_4	Quinto espacio intercostal en la línea medioclavicular
V_5	Quinto espacio intercostal a la izquierda de V_4
V_6	Quinto espacio intercostal en la línea medioaxilar

derivaciones ECG estándar "ven" el patrón cambiante de la actividad eléctrica del corazón desde diferentes perspectivas (cuadro 13-7). Esto es importante porque ciertas anormalidades se observan mejor con derivaciones particulares, y pueden no ser visibles en absoluto con otras derivaciones.

Correlación del ECG con los ruidos cardiacos

La despolarización de los ventrículos, indicada por el complejo QRS, estimula la contracción al promover la difusión de Ca^{2+} hacia las regiones de los sarcómeros. Así, el complejo QRS se observa al principio de la sístole. El aumento de la presión intraventricular que se produce hace que las válvulas AV se cierren, de modo que el primer ruido cardiaco (S_1, o "lub") se produce inmediatamente después del complejo QRS (figura 13-25).

La repolarización de los ventrículos, indicada por la onda T, ocurre al mismo tiempo que los ventrículos se relajan al principio de la diástole. La disminución resultante de la presión intraventricular hace que las válvulas semilunares aórtica y pulmonar se cierren, de modo que el segundo ruido cardiaco se produce poco tiempo después del inicio de la onda T en un electrocardiograma.

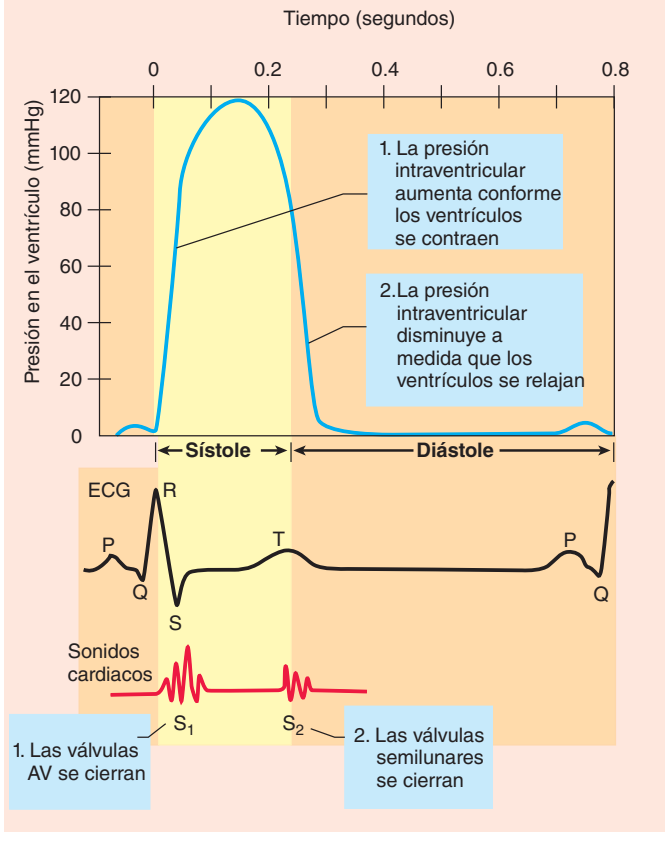


Figura 13-25 Relación entre cambios de la presión intraventricular y el ECG. El complejo QRS (que representa despolarización de los ventrículos) ocurre al principio de la sístole, mientras que la onda T (que representa la repolarización de los ventrículos) ocurre al principio de la diástole. Los pasos numerados en la parte inferior de la figura corresponden a los pasos numerados en la parte superior.

PUNTOS DE CONTROL

10a. Describa la actividad eléctrica de las células del nodo SA, y explique cómo dicho nodo funciona como el marcapasos normal.

10b. Usando un diagrama, ilustre un potencial de acción miocárdico y la evolución temporal de la contracción miocárdica. Explique cómo la relación entre estos dos eventos evita que el corazón sostenga una contracción y cómo evita ritmos de actividad eléctrica anormales.

11a. Dibuje un ECG y anote las ondas. Indique los eventos eléctricos en el corazón que producen estas ondas.

11b. Dibuje una figura que muestre la relación entre las ondas del ECG y los ruidos cardiacos. Explique esta relación.

11c. Describa la vía de conducción eléctrica del corazón, empezando por el nodo SA. ¿De qué modo el daño del nodo AV afecta esta vía de conducción y el ECG?

13.6 VASOS SANGUÍNEOS

La capa de músculo grueso de las arterias les permite transportar sangre eyectada desde el corazón a presión alta. La capa muscular más delgada de las venas les permite distenderse cuando una cantidad aumentada de sangre entra a ellas, y sus válvulas unidireccionales aseguran que la sangre fluya de regreso hacia el corazón. Los capilares facilitan el intercambio rápido de materiales entre la sangre y el líquido intersticial.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

12. Comparar la estructura y función de las arterias y las venas, y la importancia de las bombas de músculo esquelético.

13. Describir las estructuras y funciones de diferentes tipos de capilares.

Los vasos sanguíneos forman una red tubular en todo el cuerpo, que permite que la sangre fluya desde el corazón hacia todas las células vivas del organismo, y después de regreso hacia el corazón. La sangre que entra al corazón pasa a través de vasos de diámetro progresivamente menor, denominados *arterias, arteriolas* y *capilares*. Los capilares son los vasos microscópicos que unen el flujo arterial al flujo venoso. La sangre que regresa al corazón desde los capilares pasa por vasos de diámetro progresivamente mayores, llamados *vénulas* y *venas*.

Las paredes de las arterias y de las venas están compuestas de tres cubiertas, o "túnicas". La capa más externa es la **túnica externa**, la capa media es la **túnica media**, y la capa interna es

la **túnica interna**. La túnica externa está compuesta de tejido conjuntivo, mientras que la túnica media consta principalmente de músculo liso. La túnica interna consiste en tres partes: 1) un epitelio escamoso simple más interno, el *endotelio,* que reviste la luz de todos los vasos sanguíneos; 2) la membrana basal (una capa de glucoproteínas) que está sobre algunas fibras de tejido conjuntivo, y 3) una capa de fibras elásticas, o *elastina,* que forma una *lámina elástica interna.*

Aunque las arterias y las venas tienen la misma estructura básica (figura 13-26), hay algunas diferencias importantes entre ellas. Las arterias tienen más músculo para su diámetro que venas de diámetro comparable. Como resultado, las arterias tienen aspecto más redondeado en el corte transversal, mientras que las venas por lo general están parcialmente colapsadas. Además, muchas venas tienen válvulas, que no existen en las arterias.

Arterias

En la aorta y otras arterias de gran calibre hay muchas capas de fibras de elastina entre las células de músculo liso de la túnica media; dichas **arterias elásticas** de gran calibre se expanden cuando la presión de la sangre aumenta como resultado de la contracción de los ventrículos; cuando la presión arterial disminuye durante la relajación de los ventrículos, muestran retroceso elástico como una banda de caucho estirada. Este retroceso elástico impulsa la sangre durante la fase diastólica —la fase más prolongada del ciclo cardiaco— cuando el corazón está en reposo y no está proporcionando una presión impulsora.

APLICACIÓN CLÍNICA

Un **aneurisma** es un agrandamiento localizado en una arteria de gran calibre, como la aorta. Si el aneurisma se desgarra, lo que se conoce como "disección", a menudo hay pérdida mortal de sangre. Un aneurisma de la aorta abdominal generalmente se asocia con edad avanzada y aterosclerosis (sección 8.7). En contraste, un aneurisma de la aorta torácica puede ocurrir a cualquier edad, y se correlaciona con riesgo asociado con mutaciones en diversos genes.

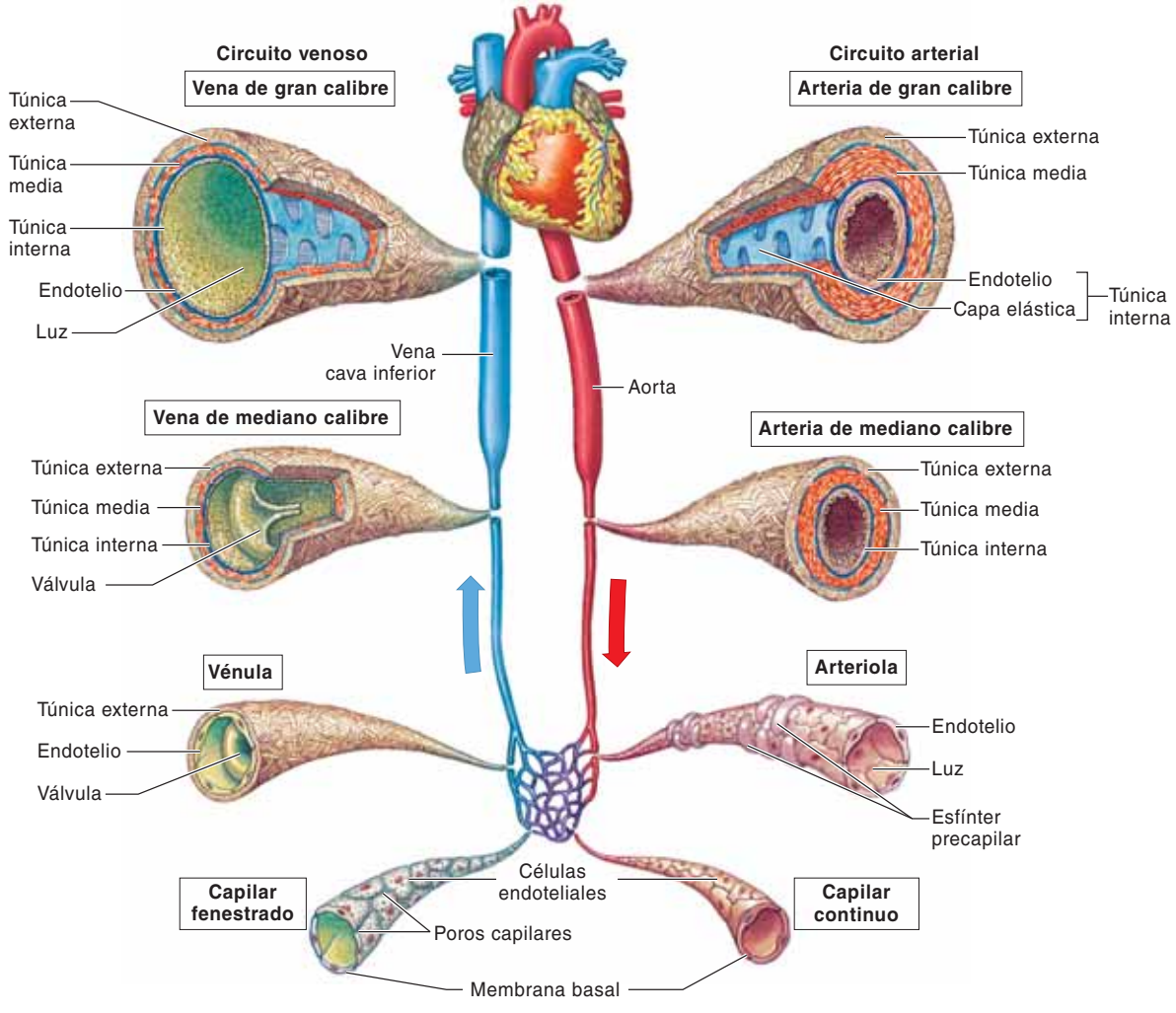


Figura 13-26 **Estructura de los vasos sanguíneos.** Note el grosor relativo y la composición de las túnicas (capas) en arterias y venas comparables. AP|R

Las arterias de pequeño calibre y las arteriolas son menos elásticas que las arterias de mayor calibre, y tienen una capa de músculo liso más gruesa para sus diámetros; por ende, a diferencia de las arterias elásticas de mayor calibre, el diámetro de las **arterias musculares** de menor calibre sólo cambia un poco a medida que la presión de la sangre aumenta y disminuye durante la actividad de bombeo del corazón. Dado que las arteriolas y las arterias musculares de pequeño calibre tienen luz estrecha, ofrecen la mayor resistencia al flujo sanguíneo a través del sistema arterial.

PISTAS de investigación clínica

El pulso radial de Jason fue rápido y débil.

- ¿Qué causa el pulso en una arteria?
- ¿Qué revela el pulso rápido y débil acerca del bombeo del corazón de Jason?

Las arterias musculares de pequeño calibre de 100 µm o menos de diámetro se ramifican para formar **arteriolas** de menor calibre (20 a 30 µm de diámetro). En algunos tejidos, la sangre que proviene de las arteriolas puede entrar a las vénulas directamente a través de *anastomosis arteriovenosas*. Sin embargo, la sangre proveniente de las arteriolas casi siempre pasa hacia los capilares (figura 13-27). Los capilares son los vasos sanguíneos de menor calibre (7 a 10 µm de diámetro). Son la parte "donde culmina la función" del sistema circulatorio, donde los gases y nutrientes se intercambian entre la sangre y los tejidos.

La resistencia al flujo de sangre aumenta mediante *vasoconstricción* de las arteriolas (por contracción de su capa de músculo liso), lo que disminuye el flujo de sangre torrente abajo en los capilares. Por el contrario, la *vasodilatación* de las arteriolas (por relajación de la capa de músculo liso) disminuye la resistencia y, así, aumenta el flujo a través de las arteriolas hacia los capilares. Este tema se comenta con mayor detalle en la sección 14.3. Hay evidencia de uniones intercelulares comunicantes entre las células de la pared arteriolar en las capas tanto endotelial como de músculo liso. El efecto vasoconstrictor de la noradrenalina y el efecto vasodilatador de la acetilcolina pueden propagarse cierta distancia a lo largo de la pared arteriolar mediante transmisiones de despolarización e hiperpolarizaciones, respectivamente, a través de las uniones intercelulares comunicantes en la vasculatura del músculo liso.

Capilares

El sistema arterial se ramifica extensamente (cuadro 13-8) para suministrar sangre a más de 40 mil millones de capilares en el cuerpo. El número de ramas capilares es tan grande que cualquier célula del cuerpo apenas está a más de 60 a 80 µm de separación de un capilar sanguíneo. Los capilares de pequeño calibre proporcionan un área de superficie total de 2 590 km^2 (1 000 millas cuadradas) para intercambios entre la sangre y el líquido tisular.

La cantidad de sangre que fluye a través de un lecho capilar particular depende principalmente de la resistencia al flujo de sangre en las arterias de pequeño calibre y las arteriolas que aportan sangre a ese lecho capilar. Así, la vasoconstricción en estos vasos disminuye el flujo sanguíneo hacia el lecho capilar, mientras que la vasodilatación aumenta el flujo sanguíneo. Por ejemplo, la resistencia relativamente alta en las arterias de pequeño calibre y las arteriolas en los músculos esqueléticos en reposo disminuye el flujo sanguíneo capilar a sólo alrededor de 5 a 10% de su capacidad máxima. En algunos órganos (como el intestino), el flujo sanguíneo también puede estar regulado por bandas de músculo circulares llamadas *esfínteres precapilares* en el origen de los capilares (figura 13-27).

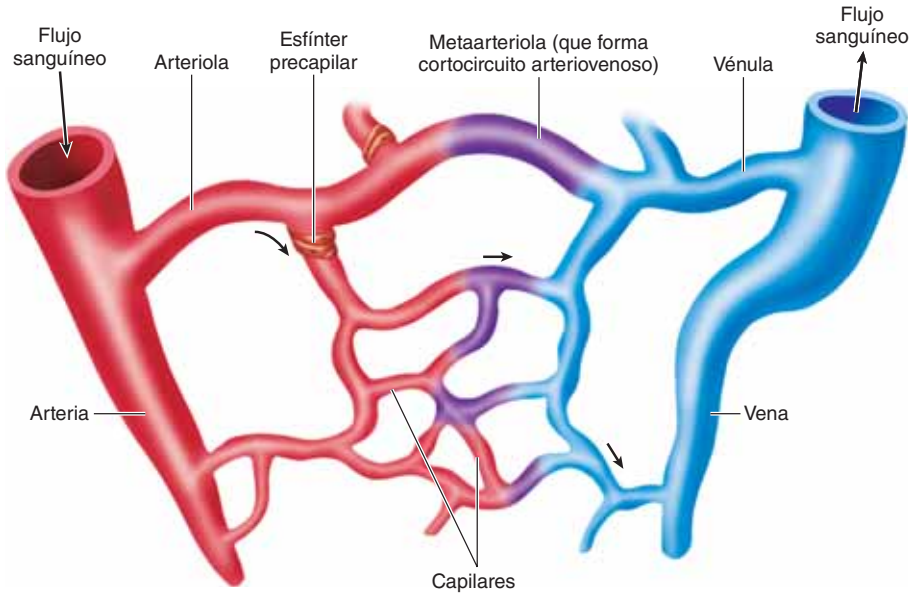


Figura 13-27 **Microcirculación.** Las metaarteriolas (anastomosis arteriovenosas) proporcionan una vía de menor resistencia entre las arteriolas y las vénulas. Los músculos esfínteres precapilares regulan el flujo de sangre a través de los capilares.

Cuadro 13-8 | Características del riego vascular de los mesenterios en un perro*

Clase de vasos	Diámetro (mm)	Número	Área de corte transversal total (cm^2)	Longitud (cm)	Volumen total (cm^3)
Aorta	10	1	0.8	40	30
Arterias de gran calibre	3	40	3.0	20	60
Ramas arteriales principales	1	600	5.0	10	50
Ramas terminales	0.06	1 800	5.0	1	25
Arteriolas	0.02	40 000 000	125	0.2	25
Capilares	0.008	1 200 000 000	600	0.1	60
Vénulas	0.03	80 000 000	570	0.2	110
Venas terminales	1.5	1800	30	1	30
Ramas venosas principales	2.4	600	27	10	270
Venas de gran calibre	6.0	40	11	20	220
Vena cava	12.5	1	1.2	40	50
					930

**Nota:* el patrón de aporte vascular es similar en perros y humanos.
Fuente: Animal Physiology, 4th ed. de Gordon *et al*., © 1982. Adaptado, con autorización de Prentice-Hall, Inc., Upper Saddle River, NJ.

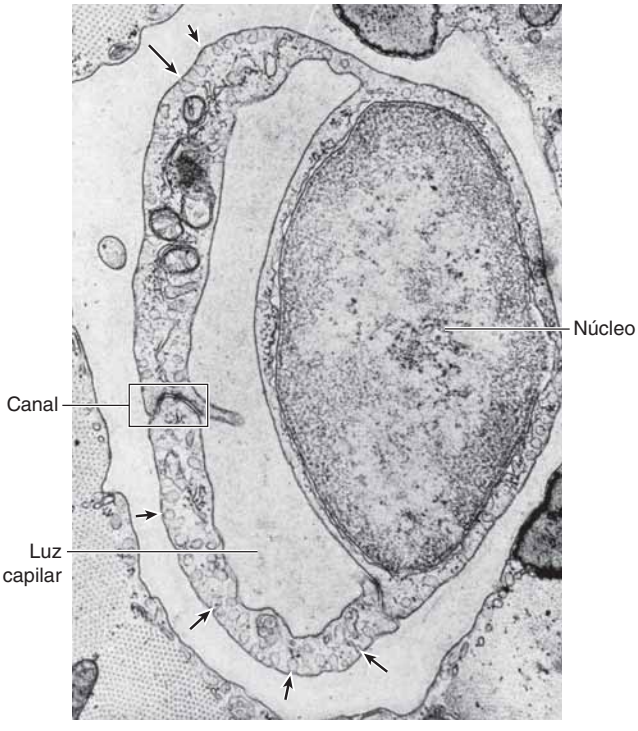


Figura 13-28 Micrografía electrónica de un capilar en el corazón. Note el canal intercelular delgado (*en medio a la izquierda*) y la pared capilar, compuesto de sólo una capa de células. Las flechas muestran algunas de las muchas vesículas pinocitóticas. AP|R

A diferencia de los vasos de los sistemas arterial y venoso, las paredes de los capilares están compuestas de sólo una capa de células —un epitelio escamoso simple, o endotelio (figura 13-28)—. La ausencia de las capas de músculo liso y de tejido conjuntivo permite un intercambio más rápido de materiales entre la sangre y los tejidos.

Tipos de capilares

Diferentes órganos tienen diferentes tipos de capilares, que se distinguen por importantes diferencias de estructura. En términos de su revestimiento endotelial, estos tipos de capilares comprenden los que son *continuos*, los que son *fenestrados,* y los que son *discontinuos.*

Los **capilares continuos** son aquellos en los cuales las células endoteliales adyacentes están estrechamente unidas entre sí y se encuentran en músculos, pulmones, tejido adiposo y sistema nervioso central (CNS, del inglés *central nervous system*). La ausencia de canales intercelulares en los capilares continuos en el CNS contribuye a la barrera hematoencefálica (sección 7.1). Los capilares continuos en otros órganos tienen canales intercelulares estrechos (de 40 a 45 ångström [Å] de ancho) que permiten el paso de moléculas que no son proteína entre la sangre capilar y el líquido tisular (figura 13-28).

El examen de las células endoteliales con un microscopio electrónico ha revelado la presencia de vesículas pinocíticas (figura 13-28), lo que sugiere que el transporte intracelular de material puede ocurrir a través de las paredes capilares. Este tipo de transporte parece ser el único mecanismo de intercambio capilar disponible dentro del CNS y puede explicar, en parte, la naturaleza selectiva de la barrera hematoencefálica.

Los **capilares fenestrados** se encuentran en los riñones, las glándulas endocrinas y los intestinos; estos capilares se caracterizan por poros intercelulares amplios (800 a 1 000 Å) que están cubiertos por una capa de mucoproteína, que sirve como una membrana basal sobre el endotelio capilar. Esa capa de mucoproteína restringe el paso de ciertas moléculas (en particular proteínas) que de otro modo podrían tener la capacidad de pasar a través de los poros capilares grandes. Los **capilares discontinuos** se hallan en la médula ósea, el hígado y el bazo. La distancia entre las células endoteliales es tan grande que estos capilares tienen el aspecto de pequeñas cavidades (*sinusoides*) en el órgano.

En un tejido que es hipóxico (que tiene aporte insuficiente de oxígeno), se estimula el crecimiento de nuevas redes capilares. Este crecimiento es promovido por el *factor de crecimiento del endotelio vascular* (*VEGF,* que se comenta en el siguiente recuadro de Aplicación clínica). Además, el crecimiento capilar puede ser promovido por *adenosina* (derivada del AMP), que también estimula la vasodilatación de arteriolas y, así, aumenta el flujo de sangre hacia el tejido hipóxico. Estos cambios dan por resultado un mayor aporte de sangre transportadora de oxígeno al tejido.

APLICACIÓN CLÍNICA

Angiogénesis se refiere a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, que por lo general son vénulas. Dado que todas las células vivas deben estar dentro de 100 µm de un capilar, la angiogénesis se requiere durante el crecimiento de tejido. Así, la angiogénesis está involucrada en la patogenia de *neoplasias* (tumores) y de la ceguera causada por neovascularización de la retina en la *retinopatía diabética* y en la *degeneración macular relacionada con la edad* (la causa más frecuente de ceguera). Por ende, el tratamiento de estas enfermedades puede mejorar al inhibir la angiogénesis. Por otro lado, el tratamiento para la *cardiopatía isquémica* se puede mejorar al promover la angiogénesis en la circulación coronaria.

Estas terapias pueden manipular reguladores paracrinos que se sabe que promueven la angiogénesis, entre ellos el **factor de crecimiento del endotelio vascular** (**VEGF**, del inglés *vascular endotelial growth factor*) y el **factor de crecimiento de fibroblastos** (**FGF**, del inglés *fibroblast growth factor*). La FDA ha aprobado el uso de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal (sección 15.4) que bloquea el VEGF, para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico; cáncer pulmonar no de células pequeñas, no escamoso; cáncer mamario metastásico; glioblastoma recurrente, y carcinoma de células renales metastásico. La FDA también ha aprobado el uso de inyecciones de anticuerpos anti-VEGF en el ojo para el tratamiento de la forma húmeda de degeneración macular (que se comenta en el recuadro de Aplicación clínica en la página 305).

Venas

La mayor parte del volumen sanguíneo total está contenido en el sistema venoso. A diferencia de las arterias, que proporcionan resistencia al flujo de sangre desde el corazón, las venas tienen la capacidad para expandirse a medida que acumulan cantidades adicionales de sangre. La presión promedio en las venas es de sólo 2 mmHg, en comparación con una presión arterial promedio mucho mayor, de alrededor de 100 mmHg. Estos valores, expresados en milímetros de mercurio, representan la presión hidrostática que la sangre ejerce sobre las paredes de los vasos.

La presión venosa baja es insuficiente para devolver la sangre al corazón, en particular desde las extremidades inferiores. No obstante, las venas pasan entre grupos de músculos esqueléticos que proporcionan una acción de masaje conforme se contraen (figura 13-29). La presencia de **válvulas venosas** asegura un flujo unidireccional de sangre hacia el corazón a medida que los músculos esqueléticos que se están contrayendo exprimen las venas. En el siglo XVII, William Harvey demostró la capacidad de estas válvulas para evitar el flujo de sangre en dirección contraria al corazón (figura 13-30). Después de apli-

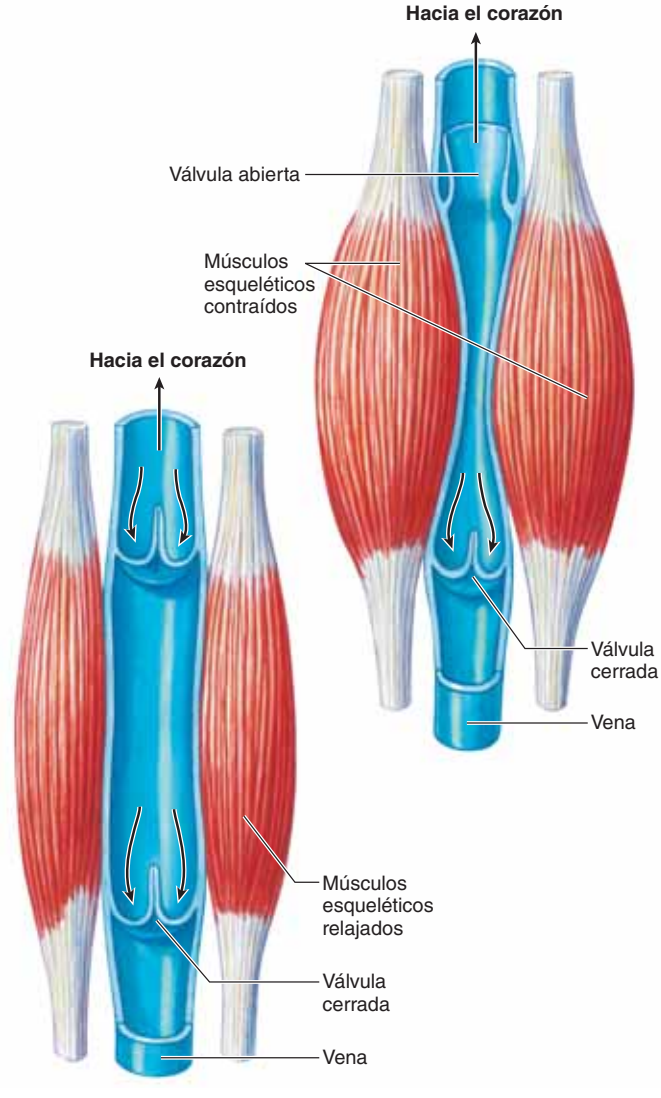


Figura 13-29 Acción de las válvulas venosas unidireccionales. La contracción de los músculos esqueléticos ayuda a bombear la sangre hacia el corazón, pero el cierre de las válvulas venosas evita el flujo de sangre en dirección contraria al corazón.

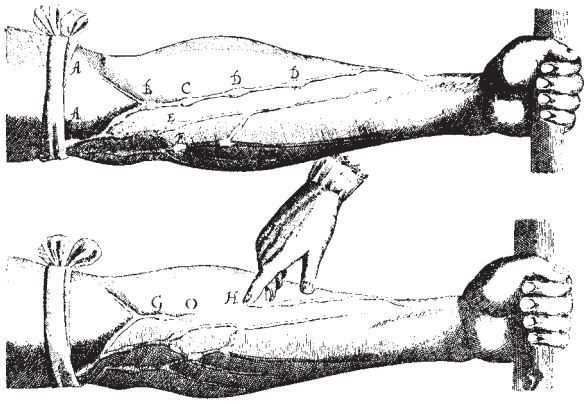


Figura 13-30 Demostración de las válvulas venosas por William Harvey. Al bloquear el drenaje venoso con un torniquete, Harvey mostró que no se permitía que la sangre en la vena abultada se moviera en dirección contraria al corazón, lo que demostró la acción de las válvulas venosas. Según William Harvey, *On the Motion of the Heart and Blood in Animals*, 1628.

car un torniquete en el brazo de un sujeto, Harvey encontró que podría empujar la sangre en una vena abultada hacia el corazón, pero no en la dirección inversa.

El efecto de la acción de masaje de los músculos esqueléticos sobre el flujo sanguíneo venoso a menudo se describe como la **bomba de músculo esquelético**. La rapidez de la circulación venosa hacia el corazón depende, en gran parte, de la acción de las bombas de músculo esquelético. Cuando estas bombas son menos activas, como cuando una persona permanece de pie inmóvil o está confinada al lecho, la sangre se acumula en las venas y hace que se abulten. Cuando una persona es más activa, la sangre regresa al corazón con mayor rapidez y queda menos en el sistema venoso.

La acción de las bombas de músculo esquelético ayuda al regreso de la sangre venosa desde las extremidades inferiores hacia las venas abdominales de gran calibre. Empero, el movimiento de la sangre venosa desde las venas abdominales hacia las torácicas es auxiliado por un mecanismo adicional—la respiración—. Cuando una persona inspira, el diafragma —una hoja muscular que separa las cavidades torácica y abdominal— se contrae. La contracción del diafragma en forma de domo hace que se aplane y que descienda hacia el abdomen. Esto tiene el efecto doble de aumentar la presión en el abdomen, lo que exprime las venas abdominales, y disminuir la presión en la cavidad torácica. La diferencia de presión en las venas creada por el movimiento inspiratorio del diafragma fuerza la sangre hacia las venas torácicas que regresan la sangre venosa hacia el corazón.

APLICACIÓN CLÍNICA

La acumulación de sangre en las venas de las piernas durante un periodo prolongado, como puede ocurrir en personas con ocupaciones que exigen que permanezcan de pie todo el día, puede hacer que las venas se distiendan hasta el grado en que las válvulas venosas ya no son eficientes. Esto también puede sobrevenir por la compresión de las venas abdominales por el feto durante el embarazo. La congestión y la distensión venosas producidas de esta manera pueden dar por resultado **venas varicosas**. La congestión venosa en las extremidades inferiores se reduce durante la ambulación, cuando los movimientos de los pies activan la bomba del músculo sóleo. Este efecto puede producirse en personas confinadas al lecho al extender y flexionar las articulaciones de los tobillos.

El flujo sanguíneo venoso inadecuado en un paciente confinado al lecho aumenta el riesgo de **trombosis venosa profunda**, una afección que puede llevar a **tromboembolia venosa** (un coágulo que se desplaza). En EUA se ha estimado que 900 000 pacientes al año presentan una tromboembolia venosa y 300 000 mueren por una embolia pulmonar resultante. El riesgo de estas afecciones se reduce al caminar y mediante el uso de dispositivos que comprimen la pierna. La trombosis venosa profunda se forma más a menudo en las bolsas de válvulas venosas profundas, donde el flujo sanguíneo y las cifras de oxígeno son en especial bajas.

PUNTOS DE CONTROL

12a. Describa el modelo estructural básico de las arterias y las venas. Explique en qué difiere la estructura de las arterias y las venas, y cómo estas diferencias contribuyen a sus disimilitudes de función.

12b. Describa la importancia funcional de la bomba de músculo esquelético, e ilustre la acción de las válvulas venosas.

13. Explique las funciones de los capilares y describa las diferencias estructurales entre los capilares en diferentes órganos.

13.7 ATEROSCLEROSIS Y ARRITMIAS CARDIACAS

La aterosclerosis es un proceso morboso que puede llevar a obstrucción del flujo sanguíneo coronario. Como resultado, las propiedades eléctricas del corazón, y la capacidad del corazón para funcionar como una bomba, pueden quedar seriamente comprometidas. Los ritmos cardiacos anormales, o arritmias, pueden detectarse por los patrones electrocardiográficos anormales que producen.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

14. Explicar las causas de la aterosclerosis y los peligros que plantea.

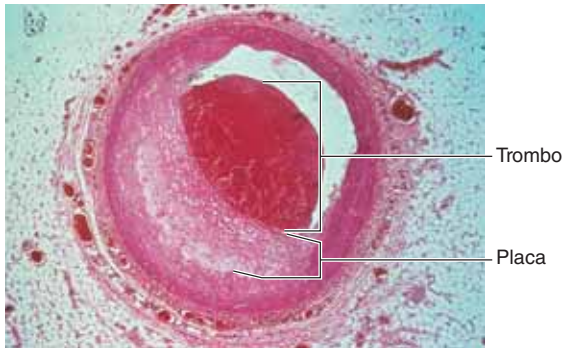
15. Explicar la causa de la angina de pecho y su importancia.

16. Describir cómo diferentes arritmias afectan el ECG.

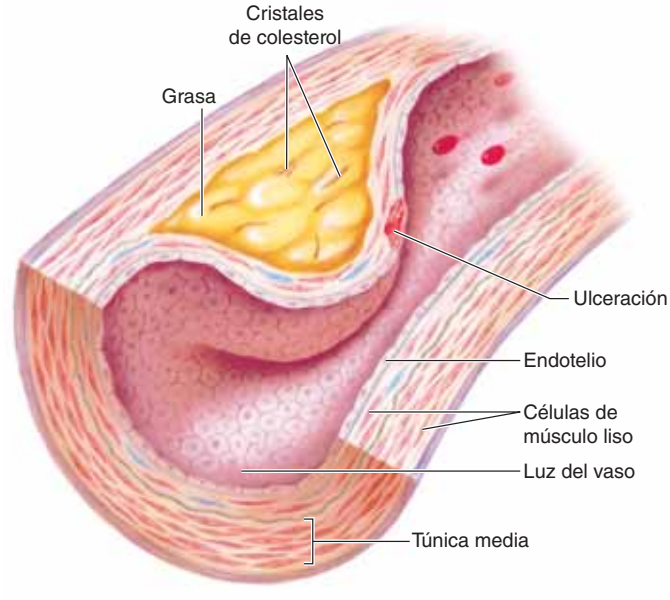
Aterosclerosis

La **aterosclerosis** es la forma más común de arteriosclerosis (endurecimiento de las arterias) y, por su contribución a la enfermedad cardiaca y la apoplejía, causa alrededor de 50% de las muertes en EUA, Europa y Japón. En la aterosclerosis, **placas** localizadas, o *ateromas*, sobresalen hacia la luz de la arteria y, así, reducen el flujo sanguíneo. Además, los ateromas sirven como sitios para la formación de *trombo* (coágulo de sangre), que puede ocluir más el aporte sanguíneo hacia un órgano (figura 13-31).

En la actualidad se cree que el proceso de aterosclerosis empieza como resultado de daño, o "fenómeno adverso", del endotelio. Esos fenómenos adversos se producen por tabaquismo, hipertensión (presión arterial alta), colesterol sanguíneo alto y diabetes. El primer cambio que se reconoce desde el punto de vista anatómico es la aparición de *estrías adiposas*, que son áreas de color gris-blancuzco que sobresalen hacia la luz de las arterias, particularmente en puntos de ramificación arterial; se trata de agregaciones de macrófagos llenos de lípido y linfocitos dentro de la túnica interna. Están presentes en un grado pequeño en la aorta y las arterias coronarias de niños de 10 a 14 años de edad, pero progresan hacia etapas más avanzadas a diferentes índices en distintas personas. En la etapa intermedia, el área contiene capas de macrófagos y células de músculo liso. Las lesiones más avanzadas, llamadas *placas fibrosas,* constan de una cubierta de tejido conjuntivo con células de músculo liso sobre lípidos y restos acumulados, macrófagos que se han derivado de monocitos (capítulo 15) y linfocitos. La cubierta fibrosa de una lesión aterosclerótica avanzada se adelgaza y se hace propensa a rotura, lo cual promueve la formación de un trombo.



(*a*)



(*b*)

Figura 13-31 **Aterosclerosis.** *a*) Fotografía de la luz (cavidad) de una arteria coronaria de ser humano, parcialmente ocluida por una placa de aterosclerosis y un trombo. *b*) Diagrama de la estructura de una placa aterosclerótica.

El daño del endotelio puede instigar el proceso morboso, pero su progresión es promovida por inflamación estimulada por una amplia variedad de citocinas y otros reguladores paracrinos secretados por el endotelio y por las otras células participantes, entre ellas plaquetas, macrófagos y linfocitos. Algunos de estos reguladores atraen monocitos y linfocitos hacia el endotelio dañado, y hacen que penetren hacia la túnica interna. Los monocitos a continuación se convierten en macrófagos, rodean lípidos y los introducen a su interior, y adoptan el aspecto de *células espumosas.* Las células de músculo liso cambian a partir de un estado contráctil hacia un estado "sintético" en el cual producen y secretan proteínas de matriz de tejido conjuntivo. (Esto es singular; en otros tejidos, la matriz de tejido conjuntivo es secretada por células llamadas fibroblastos.) Las células de músculo liso modificadas muestran respuesta a atrayentes químicos, y migran desde la túnica media hacia la túnica interna, donde pueden proliferar.

En circunstancias normales, las células endoteliales evitan la progresión que se acaba de describir al presentar una barrera física para la penetración de monocitos y linfocitos, y al producir reguladores paracrinos como el óxido nítrico. La acción vasodilatadora del óxido nítrico ayuda a contrarrestar los efectos vasoconstrictores de otro regulador paracrino, la endotelina-1, que está aumentada en la aterosclerosis. La hipertensión, el tabaquismo y el colesterol sanguíneo alto, entre otros factores de riesgo, interfieren con esta función protectora.

Colesterol y lipoproteínas plasmáticas

Hay considerable evidencia de que el colesterol alto en la sangre se relaciona con aumento del riesgo de aterosclerosis. El colesterol alto en la sangre puede producirse por una dieta rica en colesterol y grasa saturada, o puede ser el resultado de una afección hereditaria que se conoce como *hipercolesterolemia familiar.* Esta afección se hereda como un gen dominante único; quienes heredan dos de estos genes tienen concentración de colesterol en extremo alta (independientemente de la dieta), y por lo general sufren ataques cardiacos durante la niñez.

Los lípidos, incluso el colesterol, se transportan en la sangre fijos a transportadores proteínicos (figura 12-32; cuadro 18-8). El colesterol es transportado hacia las arterias mediante proteínas plasmáticas llamadas **lipoproteínas de baja densidad** (**LDL**, del inglés *low-density lipoproteins*). Las LDL se derivan de *lipoproteínas de muy baja densidad* (VLDL, del inglés *very low-density lipoproteins*), que son pequeñas gotitas producidas por el hígado, cubiertas de proteína y compuestas de colesterol, triglicéridos, ácidos grasos libres y fosfolípidos. Después de que enzimas en diversos órganos eliminan la mayor parte de los triglicéridos, las VLDL se convierten en LDL que transportan colesterol hacia los órganos.

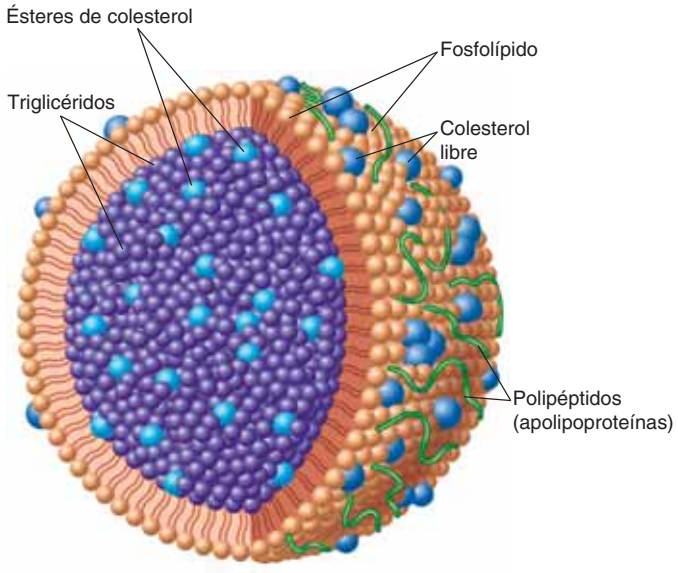


Figura 13-32 **Estructura de una lipoproteína.** Hay un centro de triglicéridos y colesterol ésteres no polares cubierto por proteínas (apolipoproteínas), fosfolípidos y algo de colesterol libre.

Células en diferentes órganos contienen receptores para las proteínas (llamadas *apolipoproteínas*) en LDL. Cuando estas apolipoproteínas se unen a sus receptores, la célula engulle las partículas de LDL mediante endocitosis mediada por receptor (figura 3-4). Casi todas las partículas de LDL son eliminadas de esta manera por el hígado. De cualquier modo, se cree que la captación y acumulación de una proteína LDL particular, la *apolipoproteína B*, hacia el tejido conjuntivo subendotelial de una arteria inicia la formación de una placa aterosclerótica. La apolipoproteína B, aumentada por oxidación (véase más adelante), actúa sobre el endotelio para promover la entrada de monocitos hacia la lesión, y la conversión de los monocitos en macrófagos.

Las personas que consumen una dieta alta en colesterol y grasa saturada, y aquellas con hipercolesterolemia familiar, tienen una concentración alta de LDL en la sangre porque su hígado tiene un número bajo de receptores de LDL. Con menos receptores de LDL, el hígado es menos capaz de eliminar las LDL de la sangre y, así, hay más LDL disponible para entrar a las células endoteliales de las arterias.

En contraste, las **lipoproteínas de alta densidad** (**HDL**, del inglés *high-density lipoproteins*) ofrecen protección contra aterosclerosis al transportar colesterol en dirección contraria a la pared arterial. En la aparición de aterosclerosis, los monocitos migran a través del endotelio arterial hacia la íntima, donde se convierten en macrófagos que tienen la capacidad para rodear LDL oxidadas e introducirlas a su interior (lo que se comentará en breve). Los macrófagos repletos de colesterol se conocen como células espumosas, y tienen una importante participación en la aparición de la lesión aterosclerótica. Este progreso es retrasado por la HDL, que acepta colesterol desde las células espumosas y lo transporta mediante la sangre hacia el hígado para metabolismo. La concentración de HDL está determinada en gran parte por las características genéticas del individuo, pero se sabe que la concentración de HDL es más alta, y el riesgo de aterosclerosis es más bajo, en las mujeres (antes de la menopausia) que en los varones, y en personas que hacen ejercicio con regularidad. La concentración de HDL es más alta en corredores de maratón que en personas que practican *jogging* (trote) y son más altas en estas últimas que en personas sedentarias. Los fármacos que ayudan a aumentar la concentración de HDL comprenden las *estatinas* (como la atorvastatina), los *fibratos* y las dosis altas de la vitamina *niacina* (B_3).

APLICACIÓN CLÍNICA

En muchas personas con cifras peligrosamente altas de colesterol de LDL se prescriben fármacos conocidos como **estatinas**, que funcionan como inhibidores de la enzima *HMG-coenzima A reductasa*, que cataliza el paso limitador en la síntesis de colesterol. En consecuencia, las estatinas disminuyen la capacidad del hígado para producir su propio colesterol. A continuación, el colesterol intracelular disminuido estimula la producción de receptores de LDL, lo que permite que las células hepáticas rodeen e introduzcan a su interior más colesterol de LDL. Por tanto, cuando una persona toma un fármaco estatina, las células hepáticas eliminan más colesterol de LDL de la sangre y, así, disminuyen la cantidad de colesterol de LDL en sangre que pueden entrar a las células endoteliales de las arterias. Sorprende —y aún se desconoce cómo ocurre esto— que las estatinas también tienen el efecto beneficioso de aumentar un poco la concentración de colesterol de HDL en sangre.

Inflamación y aterosclerosis

Advierta las importantes funciones que desempeñan las células del sistema inmunitario —en particular monocitos y linfocitos— en la aparición de aterosclerosis y la progresión de la misma. Ahora se cree que la aterosclerosis es en gran medida una enfermedad inflamatoria, lo cual recalca la evidencia reciente de que la medición de la **proteína C reactiva** en sangre, un marcador de inflamación, en realidad es un factor predictivo más fuerte de cardiopatía aterosclerótica que la concentración sanguínea de colesterol de LDL.

Los procesos inflamatorios pueden ser investigados por daño oxidativo de la pared de la arteria. Cuando las células endoteliales rodean e introducen a su interior LDL, la oxidan hacia un producto llamado *LDL oxidada*. Evidencia reciente sugiere que la LDL oxidada contribuye a lesión de células endoteliales, migración de monocitos y linfocitos hacia la túnica interna, la conversión de monocitos en macrófagos, y otros eventos que ocurren en la progresión de la aterosclerosis.

Dado que la LDL oxidada parece tener tanta importancia en la progresión de la aterosclerosis, parecería ser que podrían usarse compuestos antioxidantes para tratar esta afección o ayudar a prevenirla. El medicamento antioxidante *probucol,* así como la *vitamina C,* la *vitamina E* y el *betacaroteno,* que son antioxidantes (sección 19.1), han disminuido la formación de LDL oxidada *in vitro*, pero hasta ahora sólo han tenido éxito limitado en el tratamiento de la aterosclerosis.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

Muchas personas pueden disminuir de manera importante su concentración de colesterol en sangre por medio de un régimen de ejercicio y dieta. Puesto que la grasa saturada en la dieta aumenta el colesterol sanguíneo, los alimentos como la carne grasosa, las yemas de huevo y las vísceras de animales (hígado, cerebro, etc.) sólo deben comerse en poca cantidad. La *American Heart Association* (AHA) recomienda que la grasa constituya menos de 30% de las calorías totales de la dieta. En comparación, en una comida rápida 40 a 50% de las calorías se deriva de la grasa. La AHA también recomienda que las personas coman pescado al menos dos veces por semana (en particular pescado grasoso —trucha, salmón, caballa [macarela, escombro), arenque y sardinas], así como ciertos alimentos vegetales —incluso nueces y ciertos aceites vegetales como el de soya (soja), semilla de colza (canola) y linaza. Esto se debe a que estos alimentos son ricos en ácidos grasos omega-3 (o n-3), que pueden proporcionar cierta protección contra enfermedad cardiovascular. De manera alternativa, se pueden tomar cápsulas de aceite de pescado que contengan EPA y DHA (los ácidos grasos n-3 que se encuentran en el pescado; sección 19.1). No obstante, la acción única más eficaz que los fumadores pueden emprender para disminuir su riesgo de aterosclerosis es dejar de fumar.

PISTAS de investigación clínica

Los análisis de sangre de Jason revelaron concentraciones altas de colesterol total y de colesterol de LDL.

- ¿Qué peligros indican estos resultados del laboratorio?
- ¿Qué puede hacer Jason para disminuir estos peligros?

Enfermedad cardiaca isquémica

Se dice que un tejido es **isquémico** cuando el aporte de oxígeno es deficiente debido a flujo sanguíneo inadecuado. La causa más frecuente de isquemia miocárdica es la aterosclerosis de las arterias coronarias. La suficiencia del flujo sanguíneo es relativa —depende de los requerimientos metabólicos de oxígeno de los tejidos—; por ejemplo, una obstrucción en una arteria coronaria puede permitir que haya suficiente flujo sanguíneo coronario en reposo, pero no cuando el corazón está sujeto a estrés por el ejercicio o condiciones emocionales. En estos casos, la actividad aumentada del sistema simpático-suprarrenal hace que la frecuencia cardiaca y la presión arterial aumenten, lo que incrementa el trabajo del corazón y aumenta los requerimientos de oxígeno. Evidencia reciente también sugiere que el estrés mental puede causar constricción de arterias coronarias ateroscleróticas, lo que lleva a isquemia de su músculo cardiaco. Se cree que la vasoconstricción se produce por función anormal de un endotelio dañado, que en circunstancias normales evita la constricción (mediante secreción de reguladores paracrinos) en respuesta a estrés mental. El control de la vasoconstricción y de la vasodilatación se comenta más a fondo en la sección 14.3.

La isquemia miocárdica se relaciona con incremento de las concentraciones de ácido láctico en la sangre producido por el metabolismo anaeróbico en el tejido isquémico, un estado que a menudo causa dolor retroesternal y que también puede referirse al hombro y brazo izquierdos, así como a otras áreas. Ese *dolor referido* (sección 10.2) se llama **angina de pecho**. Las personas con angina a menudo toman nitroglicerina o fármacos relacionados que ayudan a aliviar la isquemia y el dolor. Tales fármacos son eficaces porque producen vasodilatación, lo que mejora la circulación hacia el corazón y disminuye el trabajo que los ventrículos deben desempeñar para eyectar sangre hacia las arterias.

Las células miocárdicas están adaptadas para respiración aeróbica, y no pueden tener metabolismo anaeróbico durante más de algunos minutos. Si la isquemia y el metabolismo anaeróbico se prolongan, puede ocurrir *necrosis* (muerte celular) en las áreas más privadas de oxígeno. Una lesión repentina e irreversible de esta clase se llama **infarto de miocardio**. El término lego "ataque cardiaco", aunque es impreciso, por lo general se refiere a un infarto de miocardio.

El área de células muertas no se reemplaza por células miocárdicas funcionales porque las células miocárdicas maduras no se pueden dividir. En lugar de eso, los fibroblastos producen tejido cicatrizal no contráctil, que forma el infarto. El área de tejido infartado por lo general es relativamente pequeña si la persona queda hospitalizada y recibe tratamiento en el transcurso de algunas horas después del inicio de los síntomas. Sin embargo, después de que el corazón queda reperfundido con sangre (de modo que recibe suficiente oxígeno para reanudar la respiración aeróbica), grandes números de células miocárdicas pueden morir. Esta *lesión por reperfusión* puede ser una amenaza mayor que el evento inicial, y se origina por apoptosis (sección 3.5) debida a la acumulación de Ca^{2+} y la producción de radicales libres superóxido (capítulos 5 y 19) por mitocondrias. La apoptosis de células miocárdicas que rodean la lesión inicial puede aumentar mucho el tamaño del infarto y debilitar la pared del ventrículo.

De este modo, el infarto puede hacer que la pared ventricular se adelgace y distienda bajo presión. En años recientes, los científicos han investigado diversas terapias potenciales con células madre para infarto de miocardio. Estas incluyen el uso de células madre provenientes de la médula ósea (que pueden secretar citocinas que promueven la cicatrización); la posible diferenciación de células madre embrionarias y células madre pluripotentes inducidas (sección 20.6) hacia células miocárdicas, y la transformación de fibroblastos (quizá dentro de un infarto) en células miocárdicas. Un reporte reciente demostró que el epicardio de ratón contiene células madre, y que estas podrían inducirse para formar nuevas células miocárdicas después de un infarto de miocardio. Empero, se requiere más investigación en estas áreas para que las terapias de medicina regenerativa se conviertan en una realidad médica.

La oclusión de las arterias coronarias, que da por resultado infarto de miocardio, es la principal causa de muerte en el mundo occidental. La necrosis de células miocárdicas es en particular devastadora porque las células miocárdicas muertas no pueden reemplazarse por mitosis de células vecinas; por ende, los principales objetivos médicos son reconocer isquemia miocárdica y aliviar sus causas antes de que la lesión se haga demasiado grande. La isquemia miocárdica puede detectarse por cambios en el segmento S-T del electrocardiograma (figura 13-33). La oclusión sostenida de una arteria coronaria

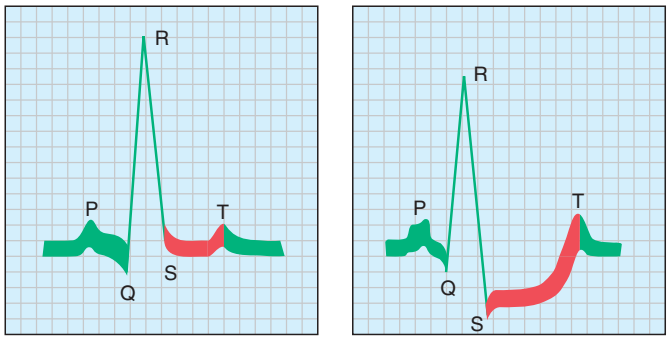


Figura 13-33 Depresión del segmento S-T como resultado de isquemia miocárdica. He aquí uno de muchos cambios ECG que alertan al personal capacitado respecto a la existencia de problemas cardiacos.

que produce un infarto de miocardio se acompaña por elevación del segmento S-T.

El diagnóstico de infarto de miocardio es auxiliado por la medición en la sangre de enzimas liberadas desde el tejido infartado. Por ejemplo, la concentración plasmática de *creatina fosfocinasa* (*CPK*), aumenta en el transcurso de 3 a 6 horas después del inicio de los síntomas, y vuelve a lo normal luego de tres días. Las cifras plasmáticas de *lactato deshidrogenasa (LDH)* alcanzan un máximo en un lapso de 48 a 72 horas después del inicio de los síntomas, y permanecen altas durante alrededor de 11 días. Con todo, la profesión médica ahora considera que las cifras plasmáticas de *troponina I* y *troponina T* de músculo cardiaco (capítulo 12) son los indicadores más sensibles y específicos de infarto de miocardio, y que la troponina I es en particular útil en el diagnóstico temprano. La detección y el tratamiento de trombosis coronaria se comentan conjuntamente con la circulación coronaria en la sección 14.4 (figura 14-18).

APLICACIÓN CLÍNICA

La **apoplejía (accidente cerebrovascular)** es la tercera causa principal de muerte en EUA. Con mayor frecuencia, se produce cuando una región del cerebro se torna *isquémica* (tiene flujo sanguíneo inadecuado) debido a un trombo (coágulo de sangre), que puede formarse como consecuencia de aterosclerosis. Los fármacos trombolíticos ayudan, pero para que sean eficaces deben administrarse poco después de la lesión isquémica; esto se debe a que las neuronas mueren de manera progresiva por un proceso conocido como *excitotoxicidad* (capítulo 7). La excitotoxicidad ocurre como resultado de deterioro, inducido por isquemia, de la eliminación del neurotransmisor excitador glutamato desde las hendiduras sinápticas. Debido a la acumulación de glutamato, hay flujo de entrada excesivo de Ca^{2+} a través de receptores NMDA, en particular los ubicados en áreas de la membrana plasmática lejos de la membrana postsináptica. Como resultado, la acumulación de glutamato produce efectos tóxicos más que neuroprotectores, y causa la muerte de las neuronas. En la actualidad no hay una manera eficaz de evitar la excitotoxicidad y sus consecuencias.

Arritmias detectadas mediante el electrocardiógrafo

Las **arritmias**, o ritmos cardiacos anormales, se pueden detectar y describir mediante los trazos ECG anormales que producen. Aunque la interpretación clínica apropiada de electrocardiogramas requiere información que no se cubre en este capítulo, cierto conocimiento de los ritmos anormales es interesante por sí mismo, y es útil para entender las características fisiológicas normales.

Un latido cardiaco ocurre siempre que se observa un complejo QRS normal y el papel del gráfico de ECG se mueve a una rapidez conocida, de modo que la frecuencia cardiaca (los latidos por minuto) se puede obtener con facilidad a partir de un registro ECG. Una frecuencia cardiaca de menos de 60 latidos por minuto indica **bradicardia**; una frecuencia de más de 100 latidos por minuto se describe como **taquicardia** (figura 13-34).

Tanto la bradicardia como la taquicardia pueden ocurrir normalmente. Por ejemplo, los atletas con entrenamiento de resistencia a menudo tienen frecuencia cardiaca que varía de 40 a 60 latidos por minuto. Esta *bradicardia del atleta* ocurre como un resultado de magnitudes más altas de inhibición parasimpática del nodo SA, y es una adaptación beneficiosa. La activación de la división simpática del sistema nervioso autónomo durante el ejercicio o emergencias ("lucha o huida") causa una taquicardia normal.

La taquicardia anormal ocurre si la frecuencia cardiaca aumenta cuando la persona está en reposo. Esto puede deberse a marcapasos anormalmente rápidos por las aurículas (p. ej., causados por fármacos), o a la aparición de *marcapasos ectópicos* anormalmente rápidos —células ubicadas fuera del nodo SA adoptan una función de marcapasos—. Así, esta taquicardia auricular anormal difiere de la taquicardia normal, o *sinusal* (del nodo SA). La *taquicardia ventricular* se produce cuando marcapasos ectópicos anormalmente rápidos en los ventrículos hacen que latan rápidamente y de manera independiente de las aurículas. Esto es muy peligroso porque puede degenerar con rapidez hacia una afección letal conocida como *fibrilación ventricular.*

PISTAS de investigación clínica

El ECG de Jason mostró taquicardia sinusal.

- ¿De qué modo el ECG indicó esta afección?
- ¿Qué podría causar esta afección, y cómo se relacionaría con el pulso rápido de Jason?

Aleteo y fibrilación

Las frecuencias de excitación eléctrica y contracción en extremo rápidas de las aurículas o los ventrículos pueden producir aleteo o fibrilación. En el **aleteo**, las contracciones son muy rápidas (200 a 300 por minuto), pero son coordinadas. En la **fibrilación**, las contracciones de diferentes grupos de células miocárdicas ocurren en momentos diferentes, de modo que es imposible una acción de bombeo coordinada de las cavidades.

El *aleteo auricular* generalmente degenera con rapidez hacia fibrilación auricular, en la cual la producción desorganizada de impulsos ocurre con mucha rapidez (alrededor de 600 veces por minuto), y la contracción de las aurículas es ineficaz.

El nodo AV no muestra respuesta a todos esos impulsos, pero aún pasan suficientes impulsos para estimular los ventrículos para que latan a una frecuencia rápida (hasta 150 a 180 latidos por minuto). Dado que los ventrículos se llenan a alrededor de 80% de su volumen al final de la diástole antes de incluso contracción auricular normal, la fibrilación auricular sólo reduce el gasto cardiaco alrededor de 15%. Así, las personas con fibrilación auricular pueden vivir muchos años, aunque esta afección se relaciona con aumento de la mortalidad por apoplejía e insuficiencia cardiaca. Se ha estimado que 20 a 25% de las apoplejías quizá se origina por trombos promovidos por fibrilación auricular. De este modo, a menudo se prescriben fármacos antitrombóticos a pacientes que presentan fibrilación auricular.

En contraste, las personas con *fibrilación ventricular* (figura 13-34) pueden vivir sólo algunos minutos a menos que esto se extienda mediante técnicas de reanimación cardiopulmonar (CPR) o la fibrilación se finalice mediante desfibrilación eléctrica (véase más adelante). La muerte se produce por la incapacidad de los ventrículos que están fibrilando para bombear sangre y, así, suministrar el oxígeno necesario al corazón y al cerebro.

La fibrilación se origina por un reciclado continuo de ondas eléctricas, conocido como **ritmos circulares**, a través del miocardio. El reciclado de potenciales de acción normalmente se evita por medio de la entrada de todo el miocardio en un periodo refractario como una sola unidad, debido a la transmisión rápida del potencial de acción entre las células miocárdicas mediante sus uniones intercelulares comunicantes (conexiones comunicantes) y a la duración prolongada del potencial de acción proporcionada por su fase de meseta (figura 13-21). Sin embargo, si algunas células emergen de su periodo refractario antes que otras, las ondas eléctricas se pueden regenerar y conducir de manera continua. El reciclado de ondas eléctricas junto con vías que cambian continuamente produce contracción no coordinada y una acción de bombeo impotente.

Así, el ritmo circular se produce siempre que tejido no refractario puede conducir impulsos sin interrupción. Esto puede ocurrir cuando la vía de conducción es más larga que lo normal, como en un corazón dilatado. También puede producirse por un choque eléctrico suministrado a la mitad de la onda T, cuando diferentes células miocárdicas se encuentran en diferentes etapas de recuperación desde su periodo refractario. Por último, los ritmos circulares y la fibrilación pueden producirse por daño del miocardio, lo que lentifica la frecuencia normal de conducción de impulsos.

La **muerte súbita** por arritmia cardiaca por lo general progresa desde taquicardia ventricular hacia la fibrilación ventricular, y culmina en *asístole* (el cese del latido, con un ECG de línea recta). La muerte súbita por arritmia cardiaca por lo general es un resultado de isquemia miocárdica aguda (flujo sanguíneo insuficiente hacia el músculo cardiaco), más a menudo debido a aterosclerosis de las arterias coronarias.

La fibrilación a veces se puede suspender mediante una descarga eléctrica fuerte suministrada en el tórax; este procedimiento se conoce como **desfibrilación eléctrica**. La descarga eléctrica despolariza todas las células miocárdicas al mismo tiempo, lo que hace que entren en un estado refractario. Así, se suspende la conducción de ritmos circulares, y el nodo SA puede empezar a estimular la contracción de una manera normal. Esto no corrige el problema inicial que causó ritmos circulares y fibrilación, pero mantiene a la persona viva durante suficiente tiempo para adoptar otras medidas correctivas.

Ahora se encuentra disponible un dispositivo conocido como *desfibrilador cardioversor implantable* para pacientes de alto riesgo. Este dispositivo consta de una unidad que se implanta en una bolsa subcutánea en la región pectoral, con una derivación que contiene electrodos y una bobina que produce descargas eléctricas, que se introduce al corazón (por lo general el ventrículo derecho). Dos sensores pueden detectar cuándo ocurre fibrilación ventricular, y distinguir entre taquicardia supraventricular y ventricular (figura 13-34). La bobina puede suministrar descargas desfibriladoras si se detecta fibrilación ventricular.

Bloqueo del nodo AV

El intervalo entre el inicio de la despolarización auricular —indicado por la onda P— y el inicio de la despolarización ventricular (como se muestra por la parte Q del complejo QRS) se llama *intervalo P-R* (figura 13-22). En el corazón normal, este intervalo de tiempo es de 0.12 a 0.20 s de duración. El daño del nodo AV causa lentificación de la conducción del impulso, y se

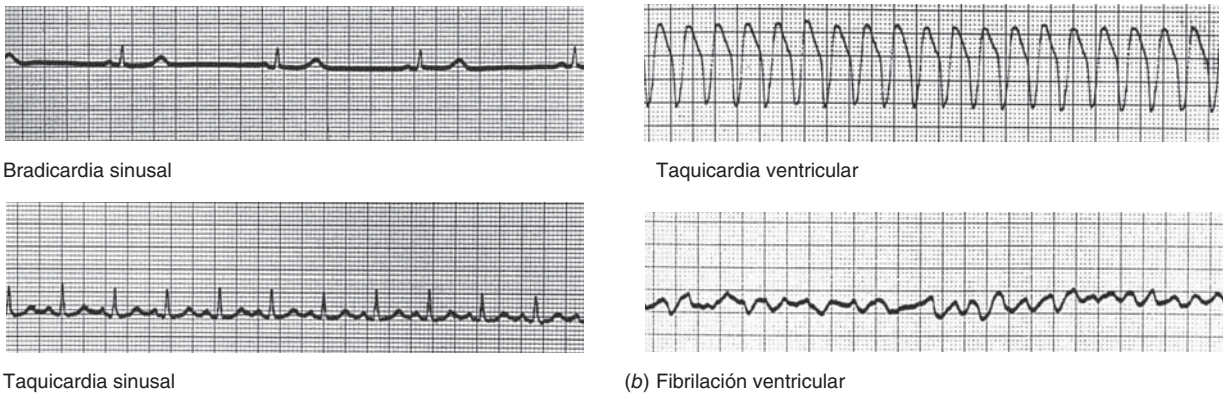


Figura 13-34 **Algunas arritmias detectadas mediante el ECG.** En *a*) el latido cardiaco depende del marcapasos normal —el nodo SA (de ahí el nombre de *ritmo sinusal*)—, mismo que puede ser anormalmente lento (bradicardia: 42 latidos por minuto en este ejemplo) o rápido (taquicardia: 125 latidos por minuto en este ejemplo). Compare el patrón de taquicardia en *a*) con la taquicardia en *b*). La taquicardia ventricular se produce por un marcapasos ectópico en los ventrículos. Esta afección peligrosa puede llevar con rapidez a fibrilación ventricular, también mostrada en *b*).

refleja por cambios del intervalo P-R. Esta afección se conoce como *bloqueo del nodo AV* (figura 13-35).

APLICACIÓN CLÍNICA

Varios estados anormales, incluso un bloqueo de la conducción del impulso a lo largo del haz de His, requieren la inserción de un **marcapasos artificial**; éste es un dispositivo activado con pilas, de alrededor del tamaño de un medallón, que se puede colocar en una posición permanente bajo la piel. Los electrodos del marcapasos se guían a través de una vena hacia la aurícula derecha, a través de la válvula tricúspide, y hacia el ventrículo derecho. Los electrodos se fijan a las columnas carnosas (*trabeculae carnae*) y están en contacto con la pared del ventrículo. Cuando estos electrodos suministran descargas —sea a un ritmo continuo o a demanda (cuando el impulso del propio corazón no llega a tiempo)—, ambos ventrículos se despolarizan y se contraen, y después se repolarizan y se relajan, exactamente cómo lo hacen en respuesta a estimulación endógena.

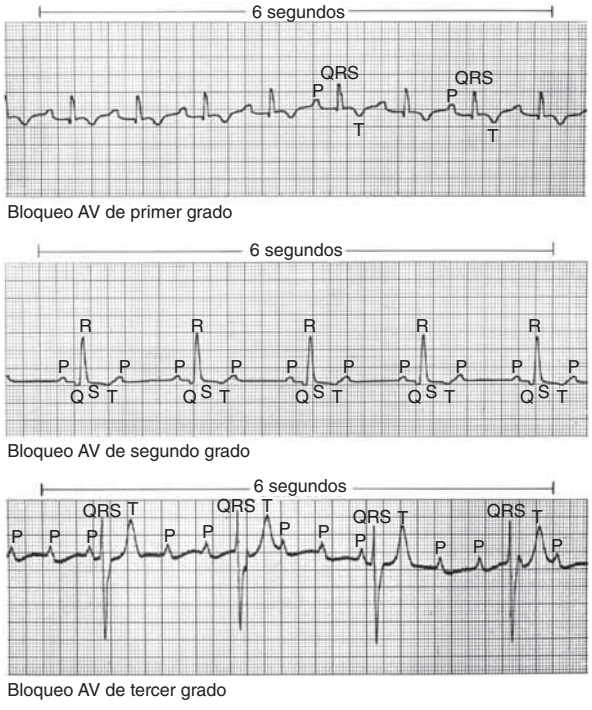


Figura 13-35 Bloqueo del nodo auriculoventricular (AV). En el bloqueo de primer grado, el intervalo P-R es de más de 0.20 s (en el ejemplo aquí presentado, el intervalo P-R es de 0.26 a 0.28 s). En el bloqueo de segundo grado, se observan ondas P no acompañadas por complejos QRS. En este ejemplo, las aurículas están latiendo 90 veces por minuto (según se representa por las ondas P), mientras que los ventrículos están latiendo 50 veces por minuto (según se representa por los complejos QRS). En el bloqueo de tercer grado, los ventrículos son activados de manera independiente de las aurículas por un marcapasos ectópico; por ende, la despolarización (QRS) y la repolarización (T) ventriculares tienen una posición variable en el electrocardiograma respecto a las ondas P (despolarización auricular).

El **bloqueo de primer grado del nodo AV** ocurre cuando la frecuencia de conducción de impulsos a través del nodo AV (según se refleja por el intervalo P-R) excede 0.20 segundos. El **bloqueo de segundo grado del nodo AV** sucede cuando el nodo AV está tan gravemente dañado que sólo una de cada 2, 3 o 4 ondas eléctricas auriculares puede pasar hacia los ventrículos. Esto se indica en un ECG por la presencia de ondas P sin complejos QRS asociados.

En el **bloqueo de tercer grado**, o **completo, del nodo AV**, ninguna de las ondas auriculares puede pasar a través del nodo AV hacia los ventrículos. Las aurículas son activadas por el nodo SA (siguen un "ritmo sinusal" normal), pero en el bloqueo completo del nodo AV un marcapasos secundario en las fibras de Purkinje activa los ventrículos. El nodo SA es el marcapasos normal porque tiene el ciclo de despolarización espontánea más rápido, pero en el bloqueo completo del nodo AV los potenciales de acción provenientes de las aurículas no pueden llegar a las fibras de Purkinje para suprimir su actividad de marcapasos. La frecuencia de marcapasos de las fibras de Purkinje (por lo general de alrededor de 20 a 40 latidos por minuto, dependiendo de la ubicación) es anormalmente lenta, y la bradicardia que se produce por lo general se corrige mediante la inserción de un marcapasos artificial.

PUNTOS DE CONTROL

14. Explique cómo el colesterol se transporta en el plasma y cómo la concentración de transportadores de colesterol se relaciona con el riesgo de aparición de aterosclerosis.

15. Explique cómo se produce la angina de pecho y comente la importancia de este síntoma.

16a. Identifique causas normales y patológicas de bradicardia y taquicardia; describa cómo éstas afectan el ECG. Asimismo, identifique el aleteo y la fibrilación; describa cómo éstos aparecen en el ECG.

16b. Explique los efectos del bloqueo de primero, segundo y tercer grados del nodo AV en el electrocardiograma.

13.8 SISTEMA LINFÁTICO

Los vasos linfáticos absorben el líquido intersticial excesivo, y transportan este líquido —ahora llamado linfa— hacia conductos que drenan hacia venas. Los ganglios linfáticos, y el tejido linfoide en el timo, el bazo y las amígdalas, producen linfocitos, que son leucocitos involucrados en la inmunidad.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

17. Explicar cómo la linfa y el sistema linfático se relacionan con la sangre y el sistema cardiovascular.

18. Describir la función de los ganglios linfáticos y los órganos linfáticos.

El **sistema linfático** tiene tres funciones básicas: 1) transporta líquido intersticial (tisular), inicialmente formado como un filtrado de sangre, de regreso hacia la sangre; 2) transporta la grasa absorbida desde el intestino delgado hacia la sangre, y 3) sus células —llamadas *linfocitos*— ayudan a proporcionar defensas inmunitarias contra agentes que causan enfermedad (patógenos).

Los vasos de menor calibre del sistema linfático son los **capilares linfáticos** (figura 13-36). Los capilares linfáticos son tubos microscópicos, con extremo cerrado, que forman vastas redes en los espacios intercelulares dentro de casi todos los órganos. Puesto que las paredes de los capilares linfáticos están compuestas de células endoteliales con uniones porosas, pueden entrar con facilidad líquido intersticial, proteínas, leucocitos extravasados, microorganismos y grasa absorbida (en el intestino). Una vez que el líquido entra a los capilares linfáticos, se denomina **linfa**.

Desde capilares linfáticos que se fusionan, la linfa se transporta hacia vasos linfáticos de mayor calibre llamados **conductos linfáticos**. Las paredes de los conductos linfáticos son similares a las de las venas. Tienen las mismas tres capas, y contienen también válvulas para prevenir el flujo retrógrado. El movimiento de líquido dentro de estos vasos ocurre como resultado de ondas de contracción peristálticas (sección 12.6). El músculo liso dentro de los conductos linfáticos contiene un marcapasos que inicia potenciales de acción asociados con la entrada de Ca^{2+}, lo que estimula la contracción. La actividad del marcapasos y, por ende, las ondas de contracción peristálticas, aumentan en respuesta a distensión del vaso. Los conductos linfáticos finalmente se vacían hacia uno de dos vasos principales: el *conducto torácico* o el *conducto linfático derecho*; estos conductos drenan la linfa hacia las venas subclavias derecha e izquierda, respectivamente. Así, el líquido intersticial, que se forma por filtración de plasma hacia afuera de los capilares sanguíneos (sección 14.2), al final se devuelve al sistema cardiovascular (figura 13-37).

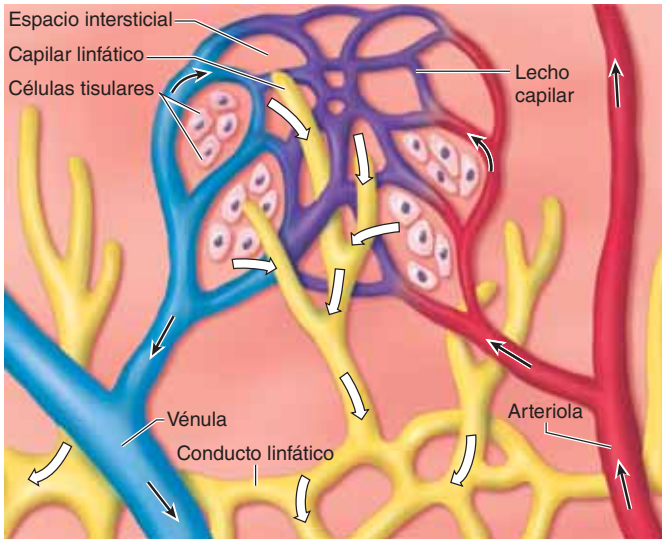


Figura 13-36 **Relación entre capilares sanguíneos y capilares linfáticos.** Note que los capilares linfáticos tienen extremo ciego, empero, son muy permeables, de modo que el exceso de líquido y proteínas dentro del espacio intersticial puede drenar hacia el sistema linfático.

APLICACIÓN CLÍNICA

El **linfedema** es el exceso de proteína y líquido asociado en el tejido intersticial, causado por drenaje linfático inadecuado. En la actualidad no hay tratamientos para esta afección, que puede empeorar de manera progresiva. Además, el líquido intersticial rico en proteínas puede desencadenar una reacción inflamatoria, lo que lleva a otros cambios degenerativos en los tejidos conjuntivos circundantes. En las regiones ecuatoriales tropicales del mundo, una infección parasitaria del sistema linfático por una especie de gusanos nematodos causa *elefantiasis*, un linfedema que produce enorme tumefacción de las piernas y el escroto (figura 14-10). El linfedema también puede producirse por radioterapia e intervención quirúrgica; por ejemplo, la intervención quirúrgica para cáncer de mama es una causa principal de linfedema.

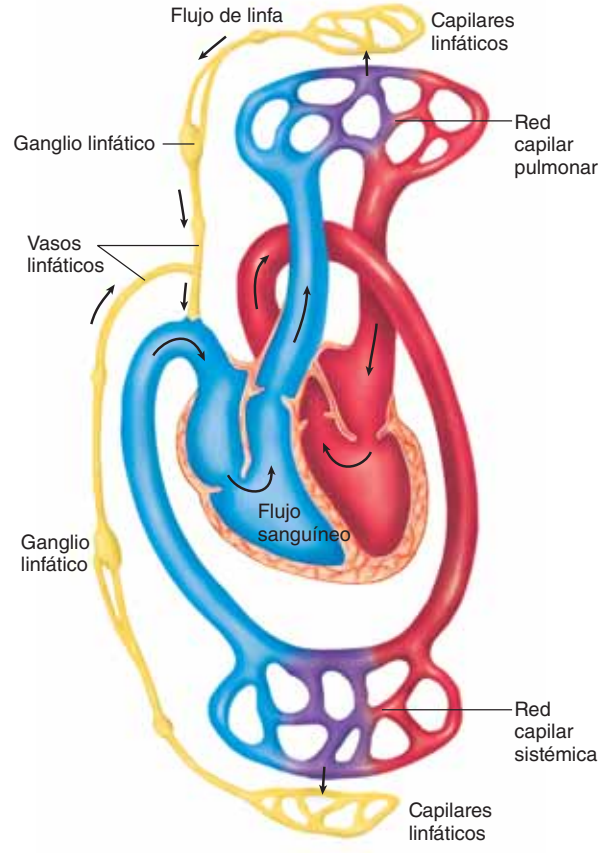


Figura 13-37 **Relación entre los sistemas circulatorio y linfático.** Este esquema ilustra que el sistema linfático transporta líquido desde el espacio intersticial de regreso hacia la sangre a través de un sistema de vasos linfáticos. La linfa finalmente es devuelta al sistema vascular en las venas subclavias.

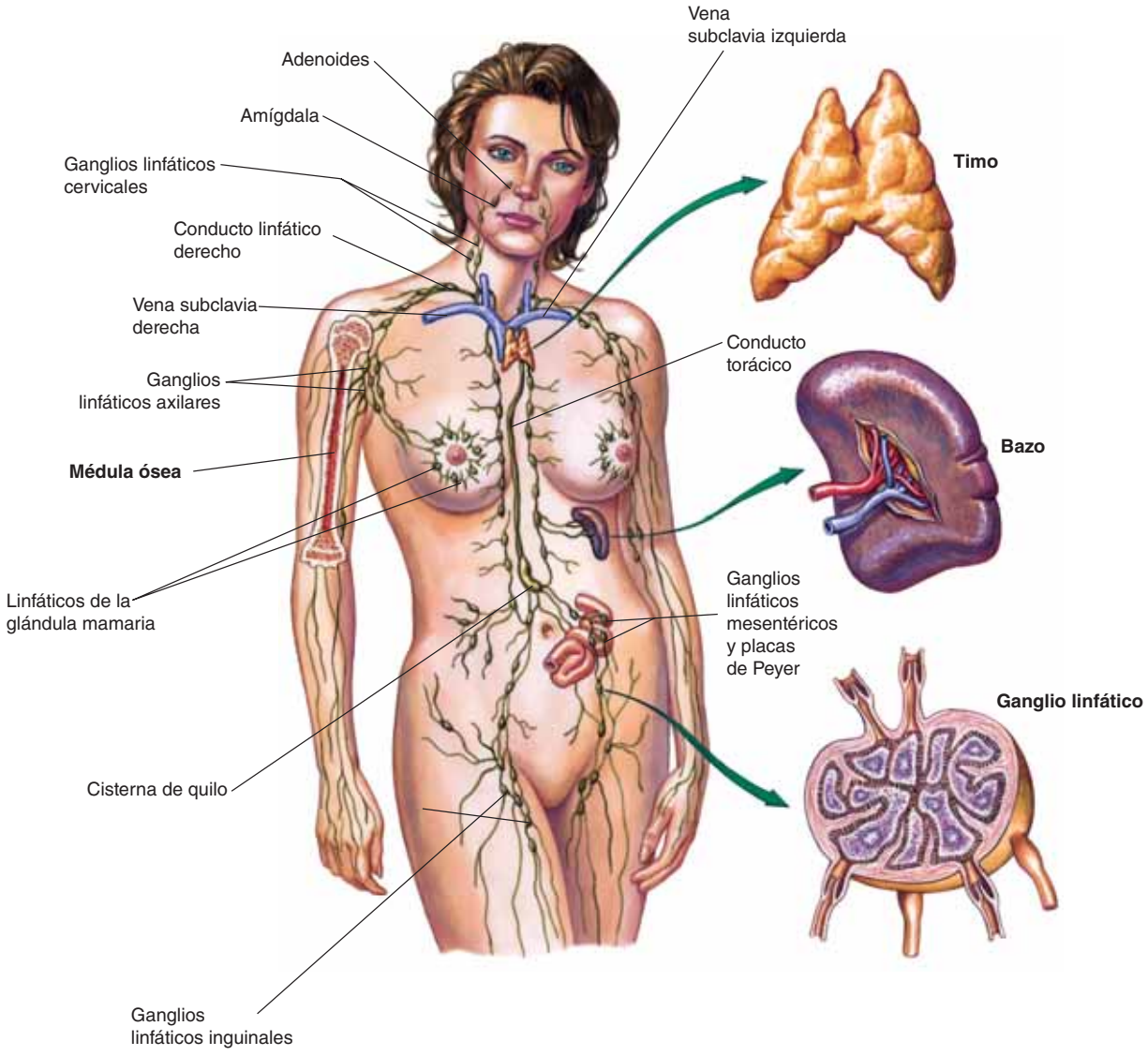


Figura 13-38 **Localización de los ganglios linfáticos a lo largo de las vías linfáticas.** Los ganglios linfáticos son pequeños cuerpos en forma de frijol, encerrados dentro de cápsulas de tejido conjuntivo denso. AP|R

Antes de que la linfa se devuelva al sistema cardiovascular, se filtra a través de **ganglios linfáticos** (figura 13-38). Los ganglios linfáticos contienen células fagocíticas, que ayudan a eliminar agentes patógenos, y *centros germinales*, que son sitios de producción de linfocitos. De igual modo, las amígdalas, el timo y el bazo —los llamados **órganos linfoides**— contienen centros germinales y son sitios de producción de linfocitos. Los linfocitos son las células del sistema inmunitario que muestran respuesta de una manera específica a antígenos, y sus funciones se describen como parte del sistema inmunitario en el capítulo 15. Aunque el sistema linfático transporta linfocitos y células presentadoras de antígeno para la protección inmunitaria, también puede transportar células cancerosas que pueden entrar en los capilares linfáticos porosos y más tarde salir de ellos, lo que siembra órganos distantes. El sistema linfático puede ayudar a que el cáncer se propague, o *emita metástasis*. Las metástasis hacia ganglios linfáticos regionales son el primer paso en la diseminación de tumores para cánceres de mama, colon, próstata y otros.

PUNTOS DE CONTROL

17a. Compare la composición de la linfa y la sangre, y describa la relación entre los capilares sanguíneos y los capilares linfáticos.

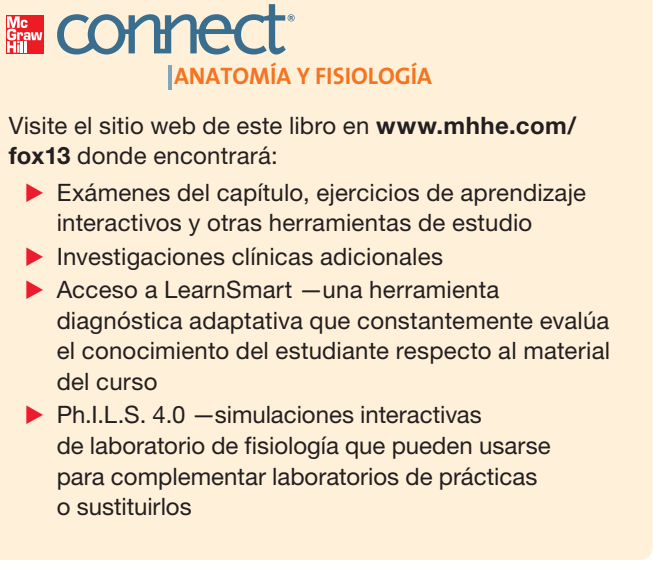
17b. Explique cómo están relacionados los sistemas linfático y cardiovascular. ¿En qué difieren estos sistemas?

18. Describa las funciones de los ganglios linfáticos y los órganos linfoides.

RESUMEN de investigación clínica

Jason tiene anemia y el aporte reducido de oxígeno hacia sus tejidos probablemente contribuyó a su fatiga crónica. También tiene un soplo cardiaco debido al defecto de tabique interventricular y estenosis mitral, que probablemente fueron congénitos. Así, estas afecciones podrían reducir la cantidad de sangre bombeada por el ventrículo izquierdo a través de las arterias sistémicas y debilitar su pulso. El flujo sanguíneo reducido y el consiguiente aporte reducido de oxígeno hacia los tejidos podría ser la causa de su fatiga crónica. El volumen de sangre disminuido bombeado por el ventrículo izquierdo podría causar un aumento reflejo de la frecuencia cardiaca, según se detectó por su pulso rápido en el trazo ECG que muestra taquicardia sinusal. El colesterol sanguíneo alto de Jason probablemente no se relaciona con sus síntomas. Empero, esta afección podría ser peligrosa puesto que aumenta su riesgo de aterosclerosis; por ende, debe prescribirse a Jason una dieta especial, y quizá medicamento, para disminuir su colesterol sanguíneo.

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 13 sobre Prolapso de la válvula mitral y Bloqueo del nodo AV en el sitio de Connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.



Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0 —simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN

13.1 Funciones y componentes del sistema circulatorio 405

A. La sangre transporta oxígeno y nutrientes hacia todas las células del cuerpo, y elimina productos de desecho de los tejidos. También desempeña una función reguladora por medio de su transporte de hormonas.
  1. Los eritrocitos o glóbulos rojos transportan oxígeno.
  2. Los leucocitos o glóbulos blancos sirven para proteger el cuerpo contra enfermedad.

B. El sistema circulatorio consta de los sistemas cardiovascular (corazón y vasos sanguíneos) y linfático.

13.2 Composición de la sangre 406

A. El plasma es la parte líquida de la sangre; contiene iones y diversas moléculas orgánicas, disueltos.
  1. Las hormonas se encuentran en la porción plasma de la sangre.
  2. Las proteínas plasmáticas son albúminas, globulinas (alfa, beta y gamma) y fibrinógeno.

B. Los elementos formes de la sangre son eritrocitos, leucocitos y plaquetas.
  1. Los eritrocitos contienen hemoglobina y transportan oxígeno.
  2. Los leucocitos pueden ser granulares (también llamados polimorfonucleares) o agranulares. Funcionan en la inmunidad.
  3. Las plaquetas, o trombocitos, se requieren para la coagulación de la sangre.

C. La producción de eritrocitos es estimulada por la hormona eritropoyetina, y el desarrollo de diferentes clases de leucocitos es controlado por sustancias químicas llamadas citocinas.

D. Los principales grupos que tipifican la sangre son el sistema ABO y el sistema Rh.
  1. El tipo de sangre se refiere a la clase de antígenos que se encuentran en la superficie de los eritrocitos.
  2. Cuando se mezclan diferentes tipos de sangre, los anticuerpos contra los antígenos eritrocíticos hacen que los eritrocitos se aglutinen.

E. Cuando un vaso sanguíneo queda dañado, las plaquetas se adhieren a las proteínas colágeno subendoteliales expuestas.
  1. Las plaquetas que se adhieren al colágeno pasan por una reacción de liberación en la cual secretan ADP, serotonina y tromboxano A_2.
  2. La serotonina y el tromboxano A_2 causan vasoconstricción. El ADP y el tromboxano A_2 atraen otras plaquetas y hacen que se adhieran a la masa creciente de plaquetas que está pegada al colágeno en el vaso roto.

F. En la formación de un coágulo de sangre, una proteína soluble llamada fibrinógeno es convertida en hebras insolubles de fibrina.
  1. Esta reacción es catalizada por la enzima trombina.
  2. La trombina se deriva de la protrombina, su precursor activo, mediante una vía intrínseca o una extrínseca.
    a. La vía intrínseca, la más larga de las dos, requiere la activación de más factores de la coagulación.

   b. La vía extrínseca más corta es iniciada por la secreción de tromboplastina tisular.
3. La secuencia de coagulación requiere Ca^{2+} como un cofactor, y fosfolípidos presentes en las membranas celulares de plaquetas.

G. El coágulo finalmente se disuelve por la acción de la plasmina, que divide la fibrina hacia productos de división.

13.3 Estructura del corazón 418

A. Los lados derecho e izquierdo del corazón bombean sangre por las circulaciones pulmonar y sistémica, respectivamente.
1. El ventrículo derecho bombea sangre hacia los pulmones. Esta sangre que es bombeada hacia los pulmones a continuación regresa a la aurícula izquierda.
2. El ventrículo izquierdo bombea sangre hacia la aorta y las arterias sistémicas. Esta sangre a continuación regresa a la aurícula derecha.

B. El corazón contiene dos pares de válvulas unidireccionales.
1. Las válvulas auriculoventriculares permiten que la sangre fluya de las aurículas a los ventrículos, pero no en la dirección inversa.
2. Las válvulas semilunares permiten que la sangre abandone los ventrículos y entre a las circulaciones pulmonar y sistémica, pero evitan que la sangre regrese de las arterias a los ventrículos.

C. El cierre de las válvulas AV produce el primer ruido cardiaco, o "lub", en la sístole. El cierre de las válvulas semilunares produce el segundo ruido cardiaco, o "dub", en la diástole. Las válvulas anormales pueden causar ruidos anormales llamados soplos.

13.4 Ciclo cardiaco 422

A. El corazón es una bomba de dos pasos. Las aurículas se contraen primero, y después los ventrículos.
1. Durante la diástole, primero las aurículas, y después los ventrículos, se llenan de sangre.
2. Los ventrículos se llenan alrededor de 80% antes de que las aurículas se contraigan y añadan el 20% final al volumen al final de la diástole.
3. La contracción de los ventrículos expulsa alrededor de dos terceras partes de su sangre, y deja aproximadamente una tercera parte como el volumen al final de la sístole.

B. Cuando los ventrículos se contraen en la sístole, la presión dentro de ellos primero aumenta lo suficiente para cerrar las válvulas AV y después aumenta lo suficiente para abrir las válvulas semilunares.
1. La sangre es eyectada desde los ventrículos hasta que la presión dentro de ellos cae por debajo de la presión en las arterias. En este punto, las válvulas semilunares se cierran y empieza la relajación de los ventrículos.
2. Cuando la presión en los ventrículos disminuye por debajo de la presión en las aurículas, ocurre una fase de llenado rápido de los ventrículos, seguida por el llenado final causado por la contracción de las aurículas.

13.5 Actividad eléctrica del corazón y electrocardiograma 425

A. En el corazón normal, los potenciales de acción se originan en el nodo SA como resultado de despolarización espontánea llamada potencial de marcapasos.
1. Cuando esta despolarización espontánea alcanza un valor umbral, la abertura de las compuertas de Na^+ reguladas por voltaje, y de los canales de Ca^{2+} rápidos, produce un potencial de acción.
2. La repolarización se produce por la difusión de K^+ hacia afuera, pero no se alcanza un potencial de membrana en reposo estable porque ocurre de nuevo despolarización espontánea.
3. Otras células miocárdicas tienen capacidad de actividad espontánea, pero el nodo SA es el marcapasos normal porque su frecuencia de despolarización espontánea es más rápida.
4. Cuando el potencial de acción producido por el nodo SA llega a otras células miocárdicas, produce potenciales de acción dentro de una fase de meseta larga debido a la difusión lenta de Ca^{2+} hacia adentro.
5. El potencial de acción prolongado y el periodo refractario prolongado de las células miocárdicas permite que toda la masa de células se encuentre en un periodo refractario mientras se contrae. Esto evita que el miocardio sea estimulado de nuevo antes de que se relaje.

B. El impulso eléctrico empieza en el nodo sinoauricular y se propaga por ambas aurículas mediante conducción eléctrica de una célula miocárdica a otra.
1. El impulso a continuación excita el nodo auriculoventricular, desde el cual es conducido por el fascículo de His hacia los ventrículos.
2. Las fibras de Purkinje transmiten el impulso hacia el músculo ventricular y hacen que se contraiga.

C. El patrón de conducción regular en el corazón produce un patrón cambiante de diferencias de potencial entre dos puntos sobre la superficie corporal.
1. El registro de este patrón cambiante causado por la actividad eléctrica del corazón se llama electrocardiograma (ECG).
2. La onda P se produce por la despolarización de las aurículas; el complejo QRS, mediante la despolarización de los ventrículos, y la onda T, por la repolarización de los ventrículos.

13.6 Vasos sanguíneos 431

A. Las arterias contienen tres capas, o túnicas: la interna, media y externa.
1. La túnica interna consiste en una capa de endotelio, separada de la túnica media por una banda de fibras de elastina.
2. La túnica media consta de músculo liso.
3. La túnica externa es la capa más externa.
4. Las arterias de gran calibre, que contienen muchas capas de elastina, se pueden expandir y mostrar retroceso elástico con el aumento y la disminución de la presión sanguínea. Las arterias de calibre mediano y pequeño, y las arteriolas, son menos distensibles y, así, ofrecen mayor resistencia al flujo de sangre.

B. Los capilares son los vasos sanguíneos de menor calibre, pero los más numerosos.
1. Las paredes de los capilares constan de sólo una capa de células endoteliales. Permiten el intercambio de moléculas entre la sangre y los tejidos circundantes.
2. El flujo de sangre desde las arteriolas hacia los capilares está regulado por músculos esfínter precapilares.

3. La pared de los capilares puede ser continua, fenestrada o discontinua.

C. Las venas tienen las mismas tres túnicas que las arterias, pero su capa muscular por lo general es más delgada que la de arterias de calibre comparable.
1. Las venas son más distensibles que las arterias, y pueden expandirse para dar cabida a un mayor volumen de sangre.
2. Muchas venas tienen válvulas venosas que aseguran flujo unidireccional de sangre hacia el corazón.
3. El flujo de sangre de regreso al corazón es auxiliado por la contracción de los músculos esqueléticos que rodean las venas. El efecto de esta acción se llama bomba de músculo esquelético.

13.7 Aterosclerosis y arritmias cardiacas 436

A. La aterosclerosis de las arterias puede ocluir el flujo sanguíneo hacia el corazón y el encéfalo, y es un factor causal en alrededor de 50% de las muertes en EUA, Europa y Japón.
1. La aterosclerosis empieza con lesión del endotelio, el movimiento de monocitos y linfocitos hacia la túnica interna, y la conversión de monocitos en macrófagos que fagocitan lípidos. A continuación, las células de músculo liso proliferan y secretan matriz extracelular.
2. La aterosclerosis es promovida por factores de riesgo como el tabaquismo, la hipertensión y la concentración plasmática alta de colesterol. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que transportan colesterol hacia la pared de las arterias, son oxidadas por el endotelio, y son un importante contribuidor a la aterosclerosis.

B. La oclusión del flujo sanguíneo en las arterias coronarias por aterosclerosis puede producir isquemia del músculo cardiaco y angina de pecho, que pueden llevar a infarto de miocardio.

C. El ECG puede usarse para detectar ritmos cardiacos anormales, conducción anormal entre las aurículas y los ventrículos, y otros modelos anormales de conducción eléctrica en el corazón.

13.8 Sistema linfático 442

A. Los capilares linfáticos tienen extremo ciego pero son muy permeables. Drenan el líquido tisular excesivo hacia los conductos linfáticos.

B. La linfa pasa por ganglios linfáticos y los conductos linfáticos la devuelven a la sangre venosa.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. ¿Cuál de estas afirmaciones es *falsa*?
   a. La mayor parte del volumen sanguíneo total está contenido en las venas.
   b. Los capilares tienen un área de superficie total mayor que cualquier otro tipo de vaso.
   c. Los intercambios entre la sangre y el líquido tisular ocurren a través de las paredes de las vénulas.
   d. Las arterias de pequeño calibre y las arteriolas presentan gran resistencia al flujo sanguíneo.
2. Todas las arterias en el cuerpo contienen sangre rica en oxígeno con la excepción de
   a. la aorta.
   b. la arteria pulmonar.
   c. la arteria renal.
   d. las arterias coronarias.
3. El "lub", o primer ruido cardiaco, se produce por cierre de
   a. la válvula semilunar aórtica.
   b. la válvula semilunar pulmonar.
   c. la válvula tricúspide.
   d. la válvula mitral.
   e. Ambas válvulas AV.
4. El primer ruido cardiaco se produce
   a. al principio de la sístole.
   b. al final de la sístole.
   c. al principio de la diástole.
   d. al final de la diástole.
5. Los cambios de la frecuencia cardiaca reflejan principalmente cambios de la duración de
   a. la sístole.
   b. la diástole.
6. El complejo QRS de un ECG se produce por
   a. despolarización de las aurículas.
   b. repolarización de las aurículas.
   c. despolarización de los ventrículos.
   d. repolarización de los ventrículos.
7. El segundo ruido cardiaco sigue inmediatamente a la aparición de
   a. la onda P.
   b. el complejo QRS.
   c. la onda T.
8. Las células que normalmente tienen la frecuencia más rápida de despolarización diastólica espontánea están situados en
   a. el nodo SA.
   b. el nodo AV.
   c. el haz de His.
   d. las fibras de Purkinje.
9. ¿Cuál de estas afirmaciones es *verdadera*?
   a. El corazón puede producir una contracción graduada.
   b. El corazón puede producir una contracción sostenida.
   c. Los potenciales de acción producidos en cada ciclo cardiaco normalmente viajan alrededor del corazón en ritmos circulares.
   d. Todas las células miocárdicas en los ventrículos normalmente se encuentran en un periodo refractario al mismo tiempo.
10. Una lesión isquémica del corazón que destruye células miocárdicas es
    a. angina de pecho.
    b. un infarto de miocardio.
    c. fibrilación.
    d. bloqueo cardiaco.

11. La activación del factor X ocurre en
    a. sólo la vía intrínseca.
    b. sólo la vía extrínseca.
    c. las vías tanto intrínseca como extrínseca.
    d. ni la vía intrínseca ni la extrínseca.
12. Las plaquetas
    a. forman un tapón al adherirse una a otra.
    b. liberan sustancias químicas que estimulan la vasoconstricción.
    c. proporcionan los fosfolípidos necesarios para la vía intrínseca.
    d. desempeñan todas las funciones anteriores.
13. Los anticuerpos contra los antígenos tanto tipo A como tipo B se encuentran en el plasma de una persona que es
    a. tipo A.
    b. tipo B.
    c. tipo AB.
    d. tipo O.
    e. Todos los tipos anteriores.
14. ¿La producción de cuál de las células sanguíneas siguientes es estimulada por una hormona secretada por los riñones?
    a. Linfocitos.
    b. Monocitos.
    c. Eritrocitos.
    d. Neutrófilos.
    e. Trombocitos.
15. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de la plasmina es *verdadera*?
    a. Participa en el sistema intrínseco de la coagulación.
    b. Participa en el sistema extrínseco de la coagulación.
    c. Funciona en la fibrinólisis.
    d. Promueve la formación de émbolos.
16. Durante la fase de relajación isovolumétrica de los ventrículos, la presión en los ventrículos es o está
    a. aumentando.
    b. disminuyendo.
    c. primero aumentando y después disminuyendo.
    d. constante.
17. ¿Las ondas peristálticas de contracción mueven el líquido dentro de cuál de estos vasos?
    a. Arterias.
    b. Venas.
    c. Capilares.
    d. Vasos linfáticos.
    e. Todas las anteriores.

Pruebe su entendimiento

18. Describa cómo las células marcapasos producen una despolarización diastólica espontánea, y cómo lleva esto a la producción de potenciales de acción.
19. ¿Qué característica del nodo SA lo distingue de otras regiones marcapasos posibles, y permite que funcione como el marcapasos normal? ¿De qué modo los potenciales de acción del nodo SA llegan a las aurículas y los ventrículos?
20. Compare la duración de la contracción del corazón con el potencial de acción y el periodo refractario miocárdico. Explique la importancia de estas relaciones.
21. Describa paso a paso los cambios de presión que ocurren en los ventrículos durante el ciclo cardiaco. Explique cómo estos cambios de presión se relacionan con la aparición de los ruidos cardiacos.
22. ¿Puede detectarse una válvula defectuosa mediante un ECG? ¿Un nodo AV parcialmente dañado puede detectarse mediante auscultación (al escuchar con un estetoscopio)? Explique.
23. Describa las causas de la onda P, el complejo QRS y la onda T de un ECG, e indique en qué punto en el ciclo cardiaco ocurre cada una de estas ondas. Explique por qué el primer ruido cardiaco ocurre inmediatamente después del complejo QRS, y por qué el segundo ruido ocurre en el momento de la onda T.
24. Los pulmones son los únicos órganos que reciben todo el gasto de un ventrículo. Explique esta afirmación, y describa cómo se relaciona esto con las diferencias de estructura y función entre los ventrículos derecho e izquierdo.
25. Explique el proceso de liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} en el miocardio. ¿Cómo difiere este proceso del acoplamiento entre excitación y contracción en los músculos esqueléticos?
26. Explique cómo un corte en la piel inicia las vías de la coagulación tanto intrínseca como extrínseca. ¿Qué vía es más corta? ¿Por qué?
27. Explique de qué manera la aspirina, los fármacos cumarina, el EDTA y la heparina funcionan como anticoagulantes. ¿Cuáles de estos son eficaces cuando se agregan a un tubo de ensayo? ¿Cuáles no? ¿Por qué?
28. Explique cómo la sangre se mueve por las arterias, los capilares y las venas. ¿De qué modo el ejercicio afecta este movimiento?
29. Explique los procesos involucrados en la aparición de aterosclerosis. ¿Cómo podrían los antioxidantes ayudar a retrasar la progresión de esta enfermedad? ¿Cómo podría ayudar el ejercicio? ¿Qué otros cambios del estilo de vida podrían ayudar a prevenir o reducir placas ateroscleróticas?

Pruebe su habilidad analítica

30. Las células madre hematopoyéticas explican menos de 1% de las células en la médula ósea. Estas células pueden separarse de las otras antes del trasplante de médula ósea, pero es mejor inyectar primero citocinas recombinantes al donador. Identifique las citocinas que podrían usarse y describa sus efectos.
31. Un paciente tiene recuento eritrocítico bajo y el examen al microscopio de su sangre revela una proporción anormalmente alta de reticulocitos circulantes. En el momento del examen subsiguiente se diagnostica una úlcera sangrante, la que se corrige con intervención quirúrgica y en la evolución esperada los valores en sangre regresan a lo normal. ¿Cuál fue la razón del recuento eritrocítico bajo y de la proporción alta de reticulocitos?
32. Una sustancia química llamada EDTA, al igual que el citrato, se unen al (o producen "quelación" del) Ca^{2+}. Suponga que se administró EDTA a una persona por vía intravenosa en su sangre. ¿Qué efecto tendría esto sobre las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación? ¿En qué diferirían estos efectos que provoca la aspirina sobre la coagulación de la sangre?
33. Durante el curso de un laboratorio de fisiología, una estudiante encuentra que su intervalo PR es de 0.24 s. Preocupada, se toma su propio ECG de nuevo 1 h más tarde, y ve un área de la tira del ECG donde el intervalo PR se hace cada vez más largo. Al obtener un tercer ECG en sí misma, ve un área de la tira donde una onda P no va seguida por un complejo QRS o una onda P; sin embargo, más adelante en la tira reaparece un patrón normal. ¿Qué cree que indiquen estos registros?

34. Un recién nacido con un agujero oval permeable o un defecto del tabique interventricular podría estar cianótico (azul). ¿Un niño de dos años de edad con estos defectos también estaría cianótico? Explique su respuesta.
35. Las personas con taquicardia auricular paroxística (por lo general llamada "palpitaciones") a veces reciben fármacos que bloquean los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje en la membrana plasmática de las células miocárdicas para lentificar los latidos del corazón. ¿Mediante qué mecanismos podrían ayudar estos fármacos?
36. El mecanismo del acoplamiento entre excitación y contracción en el músculo cardiaco difiere del que sucede en el músculo esquelético. ¿De qué modo podrían estas diferencias relacionarse con las diferencias en los potenciales de acción en el músculo cardiaco en comparación con el músculo esquelético?
37. Explique cómo se mantiene la homeostasis del recuento plaquetario en sangre circulante. ¿Mediante qué mecanismo la pérdida de sangre aumentaría dicho recuento?

Pruebe su habilidad cuantitativa

Consulte la figura 13-17 para responder las preguntas que siguen:

38. ¿A qué valor de presión la sangre empieza a salir del ventrículo izquierdo y entrar a la aorta?
39. ¿Cuánta sangre eyectó el ventrículo izquierdo para el momento en que se produjo el segundo ruido cardiaco?
40. ¿Cuánta sangre hubo en el ventrículo izquierdo justo antes de la contracción auricular?
41. ¿Cuánta sangre añadió al ventrículo izquierdo la contracción de la aurícula izquierda?
42. ¿Cuál es el cambio de la presión intraventricular entre el momento en que empieza el primer ruido cardiaco y el momento en que termina?

CAPÍTULO

14

Gasto cardiaco, flujo sanguíneo y presión arterial

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Circulaciones pulmonar y sistémica 418**
- **Cambios de presión durante el ciclo cardiaco 423**
- **Acoplamiento entre excitación y contracción en el músculo cardiaco 427**
- **Vasos sanguíneos 431**

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

14.1 Gasto cardiaco 451
Regulación de la frecuencia cardiaca 451
Regulación del volumen sistólico 452
Retorno venoso 455

14.2 Volumen sanguíneo 456
Intercambio de líquido entre capilares y tejidos 457
Regulación del volumen sanguíneo por los riñones 459

14.3 Resistencia vascular al flujo sanguíneo 462
Leyes físicas que describen el flujo sanguíneo 463
Regulación extrínseca del flujo sanguíneo 466
Regulación paracrina del flujo sanguíneo 466
Regulación intrínseca del flujo sanguíneo 467

14.4 Flujo sanguíneo hacia el corazón y los músculos esqueléticos 468
Requerimientos aeróbicos del corazón 468
Regulación del flujo sanguíneo coronario 469
Regulación del flujo sanguíneo a través de músculos esqueléticos 470
Cambios circulatorios durante el ejercicio 470

14.5 Flujo sanguíneo hacia el encéfalo y la piel 473
Circulación cerebral 473
Flujo sanguíneo cutáneo 474

14.6 Presión arterial 475
Reflejo barorreceptor 477
Reflejos de distensión auricular 479
Medición de la presión arterial 479
Presión del pulso y presión arterial media 481

14.7 Hipertensión, choque e insuficiencia cardiaca congestiva 482
Hipertensión 482
Choque circulatorio 485
Insuficiencia cardiaca congestiva 486

Interacciones 488

Resumen 489

Actividades de revisión 490



Investigación clínica

Charlie, estudiante de biología que se separó de su grupo en una práctica de campo, estuvo perdido en el desierto durante casi dos días antes de ser encontrado. Cuando se le examinó, mostró pulso rápido y débil, presión arterial baja y piel fría; quedó hospitalizado y las enfermeras reportaron que tuvo producción baja de orina. Charlie recibió líquido por vía intravenosa que contuvo albúmina y pronto se recuperó.

Algunos de los nuevos términos y conceptos que encontrará comprenden:

- Reflejo barorreceptor, frecuencia cardiaca, volumen sistólico y gasto cardiaco
- Presión coloidosmótica y fuerzas de Starling; regulación del flujo sanguíneo
- Presión arterial, ADH y el sistema de renina-angiotensina-aldosterona

14.1 GASTO CARDIACO

La capacidad de bombeo del corazón es una función de los latidos por minuto (la frecuencia cardiaca) y el volumen de sangre eyectado por cada latido (volumen sistólico). La frecuencia cardiaca y el volumen sistólico están regulados por nervios del sistema nervioso autónomo y por mecanismos intrínsecos al sistema cardiovascular.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. Describir la regulación extrínseca de la frecuencia cardiaca y la contractilidad.
2. Explicar la relación entre volumen sistólico y circulación venosa.
3. Explicar la ley de Frank-Starling del corazón.

El **gasto cardiaco** es el volumen de sangre bombeado por minuto por cada ventrículo. La **frecuencia cardiaca** en reposo promedio en un adulto es de 70 latidos por minuto; el **volumen sistólico** (el volumen de sangre bombeado por latido por cada ventrículo) promedio es de 70 a 80 ml por latido. El producto de estas dos variables da un gasto cardiaco promedio de 5 500 ml (5.5 L) por minuto:

$$\text{Gasto cardiaco (ml/min)} = \text{volumen sistólico (ml/latido)} \times \text{frecuencia cardiaca (latidos/min)}$$

El **volumen total de sangre** también promedia aproximadamente 5.5 L. Esto significa que, en condiciones de reposo, cada ventrículo bombea el equivalente del volumen sanguíneo total cada minuto. En otras palabras, se requiere alrededor de un minuto para que una gota de sangre complete los circuitos sistémico y pulmonar. Así, un aumento del gasto cardiaco, como ocurre durante el ejercicio, debe acompañarse de un incremento del índice de flujo sanguíneo a través de la circulación. Esto se logra mediante factores que regulan la frecuencia cardiaca y el volumen sistólico.

Regulación de la frecuencia cardiaca

En ausencia completa de influencias neurales, el corazón seguirá latiendo en tanto las células miocárdicas estén vivas; este ritmo automático es un resultado de despolarización diastólica espontánea de las células marcapasos en el nodo SA. Los canales de membrana marcapasos se conocen como *canales HCN*, y se abren en respuesta a la hiperpolarización que ocurre al final del potencial de acción precedente (sección 13.5). Cuando los canales HCN de células marcapasos se abren, permiten una difusión hacia adentro de Na^+; esto produce el estímulo de despolarización para el siguiente potencial de acción.

En circunstancias normales, sin embargo, fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas (del nervio vago) que van hacia el corazón están continuamente activas en mayor o menor grado. La noradrenalina proveniente de axones simpáticos y la adrenalina proveniente de la médula suprarrenal, también abren los canales HCN de las células marcapasos, lo que induce una frecuencia más rápida de despolarización diastólica; esto hace que los potenciales de acción se produzcan con mayor rapidez, lo que da por resultado una frecuencia cardiaca más rápida (figura 14-1). La adrenalina y noradrenalina tienen este efecto porque (mediante su activación de receptores β_1-adrenérgicos) estimulan la producción de cAMP en las células marcapasos (figura 7-31) y el cAMP actúa de manera directa sobre los canales HCN de marcapasos para mantenerlos abiertos.

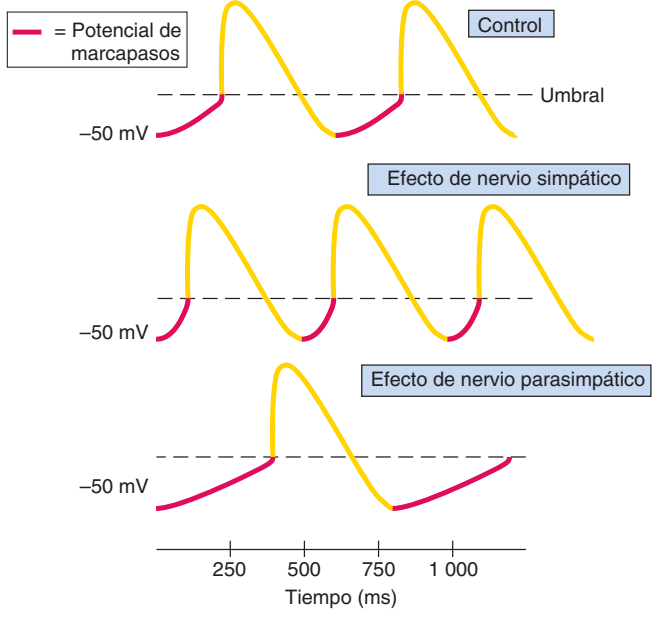


Figura 14-1 Efecto de los nervios del sistema nervioso autónomo sobre los potenciales marcapasos en el nodo SA. El índice de despolarización espontánea en el nodo SA establece el ritmo del corazón. Esta despolarización espontánea se conoce como un potencial de marcapasos; su frecuencia aumenta por estimulación nerviosa simpática y disminuye por inhibición nerviosa parasimpática. AP|R

La acetilcolina, liberada por terminaciones del nervio vago, se une a receptores de ACh muscarínicos y causa la abertura de canales de K^+ separados en la membrana (figura 7-27; figura 9-11). La difusión hacia afuera de K^+ contrarresta parcialmente la difusión hacia adentro de Na^+ a través de los canales HCN, lo que produce una frecuencia más lenta de despolarización diastólica. Como resultado, hay una frecuencia más lenta de producción de potencial de acción y, así, una frecuencia cardiaca más lenta (figura 14-1).

El ritmo real establecido por el nodo SA en cualquier momento depende del efecto neto de estas influencias antagonistas (figura 14-5). Se dice que los mecanismos que afectan la frecuencia cardiaca tienen un **efecto cronotrópico** (*crono*, "tiempo"). Los que aumentan la frecuencia cardiaca tienen un efecto cronotrópico positivo, y los que la disminuyen tienen un efecto cronotrópico negativo.

La inervación del nodo SA por el sistema nervioso autónomo es el principal medio por el cual se regula la frecuencia cardiaca. Empero, otros mecanismos de control del sistema nervioso autónomo también afectan la frecuencia cardiaca en menor grado. Las terminaciones simpáticas en la musculatura de las aurículas y los ventrículos aumentan la fuerza de la contracción, y causan un decremento leve del tiempo que se pasa en sístole cuando la frecuencia cardiaca es alta (cuadro 14-1).

La bradicardia (frecuencia cardiaca lenta) en reposo de atletas con entrenamiento de resistencia se debe en gran parte a actividad alta del nervio vago. Durante el ejercicio, la frecuencia cardiaca aumenta como resultado de decremento de inhibición del nodo SA por el nervio vago. Los aumentos adicionales de la frecuencia cardiaca se logran por estimulación aumentada de nervio simpático.

La actividad de la inervación del corazón por el sistema nervioso autónomo está coordinada por el **centro de control cardiaco** en el bulbo raquídeo del tallo encefálico. Hay controversias respecto a la pregunta de si en realidad hay un centro cardioacelerador y uno cardioinhibidor separados en el bulbo raquídeo. El centro del control cardiaco es afectado por áreas encefálicas superiores, y por retroalimentación sensorial por receptores de presión, o *barorreceptores*, en las arterias aorta y carótidas. De esta manera, una disminución de la presión arterial puede producir un incremento reflejo de la frecuencia cardiaca (figura 1-6). Este reflejo barorreceptor se comenta con mayor detalle en relación con la regulación de la presión arterial en la sección 14.6.

Cuadro 14-1 | Efectos de la actividad del sistema nervioso autónomo sobre el corazón

Región afectada	Efectos de nervios simpáticos	Efectos de nervios parasimpáticos
Nodo SA	Aumento de la frecuencia de despolarización diastólica; incremento de la frecuencia cardiaca	Decremento del índice de despolarización diastólica; disminución de la frecuencia cardiaca
Nodo AV	Índice de conducción aumentado	Decremento del índice de conducción
Músculo auricular	Aumento de la fuerza de contracción	No hay efecto importante
Músculo ventricular	Incremento de la fuerza de contracción	No hay efecto importante

PISTAS de investigación clínica

Charlie tuvo pulso rápido y débil.

- ¿De cuál mecanismo dependió el pulso rápido?

Regulación del volumen sistólico

El volumen sistólico está regulado por tres variables:

1. El **volumen al final de la diástole** *(end-diastolic volume* **[EDV])**, que es el volumen de sangre en los ventrículos al final de la diástole.
2. La **resistencia periférica total**, que es la resistencia por fricción, o impedancia al flujo de sangre, en las arterias.
3. La **contractilidad**, o fuerza, de la contracción ventricular.

El volumen al final de la diástole es la cantidad de sangre en los ventrículos inmediatamente antes de que empiecen a contraerse. Esta es una carga de trabajo impuesta sobre los ventrículos antes de la contracción y, así, a veces se llama **precarga**. El volumen sistólico es directamente proporcional a la precarga; un aumento del EDV suscita un incremento del volumen sistólico. (Esta relación se conoce como *ley de Frank-Starling del corazón*, que se comentará en breve.) El volumen sistólico también es directamente proporcional a la contractilidad; cuando los ventrículos se contraen de manera más enérgica, bombean más sangre.

Para eyectar sangre, la presión generada en un ventrículo cuando se contrae debe ser mayor que la presión en las arterias (porque la sangre sólo fluye desde presión más alta hacia presión más baja). La presión en el sistema arterial antes de que el ventrículo se contraiga, a su vez, es una función de la resistencia periférica total; mientras más alta es la resistencia periférica, más alta es la presión. A medida que la sangre empieza a eyectarse desde el ventrículo, el volumen agregado de sangre en las arterias causa un aumento de la presión arterial media contra el "cuello de botella" presentado por la resistencia periférica; la eyección de sangre se detiene poco después de que la presión aórtica se hace igual a la presión intraventricular. Así, la resistencia periférica total presenta una impedancia a la eyección de sangre desde el ventrículo, o una **poscarga** impuesta sobre el ventrículo después de que ha empezado la contracción. Esto puede tener importancia médica; una persona con resistencia periférica total alta tiene presión arterial alta y, así, una poscarga alta impuesta sobre el músculo ventricular.

En resumen, el volumen sistólico es inversamente proporcional a la resistencia periférica total; cuanto mayor es la resistencia periférica, menor es el volumen sistólico. Cabe hacer notar que esta disminución del volumen sistólico en respuesta a una resistencia periférica aumentada sólo ocurre durante algunos latidos. A partir de entonces, un corazón sano puede compensar para la resistencia periférica aumentada al latir más fuertemente. Esta compensación ocurre por medio de un mecanismo descrito en la siguiente sección (ley de Frank-Starling del corazón). La incapacidad del corazón para compensar puede llevar a insuficiencia cardiaca congestiva.

La proporción del volumen al final de la diástole que se eyecta contra una poscarga dada depende de la fuerza de la

contracción ventricular. En circunstancias normales, la fuerza de la contracción es suficiente para eyectar 70 a 80 ml de sangre de un EDV total de 110 a 130 ml. Así, la **fracción de eyección** es de alrededor de 60%. La fracción de eyección permanece relativamente constante en un rango de volúmenes al final de la diástole, de modo que la cantidad eyectada por cada latido (el volumen sistólico) aumenta conforme lo hace el volumen al final de la diástole. Para que esto sea cierto, la fuerza de la contracción ventricular debe aumentar a medida que lo hace el volumen al final de la diástole.

Ley de Frank-Starling del corazón

Dos fisiólogos, Otto Frank y Ernest Starling, demostraron que la fuerza de la contracción ventricular varía en proporción directa con el EDV (figura 14-2). Incluso en experimentos en los cuales el corazón se extirpa del cuerpo (y que, así, no está sujeto a regulación neural u hormonal), y en los cuales el corazón que aún está latiendo se llena con sangre que fluye desde un reservorio, un aumento del EDV dentro del rango fisiológico origina incremento de la fuerza de contracción y, por consiguiente, aumento del volumen sistólico. Así, esta relación entre EDV, fuerza de contracción y volumen sistólico es una propiedad incorporada, o *intrínseca*, del músculo cardiaco, y se conoce como **ley de Frank-Starling del corazón**.

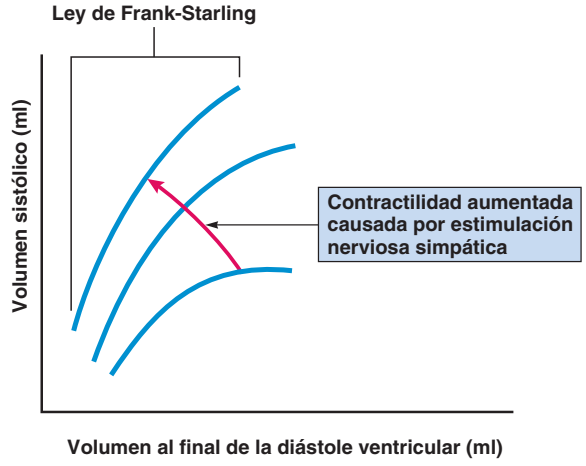


Figura 14-2 Ley de Frank-Starling y efectos de nervios simpáticos. El gráfico demuestra la ley de Frank-Starling: a medida que el volumen al final de la diástole aumenta, también lo hace el volumen sistólico. Asimismo, al comparar las tres curvas, el gráfico demuestra que el volumen sistólico es más alto a cualquier volumen al final de la diástole dado cuando nervios simpáticos estimulan el ventrículo. Esto se muestra por las curvas más empinadas a la izquierda (vea la flecha de color rojo).

Control intrínseco de la fuerza de contracción

El control intrínseco de la fuerza de contracción y del volumen sistólico se debe a variaciones del grado al cual el miocardio es estirado por el EDV. A medida que el EDV aumenta dentro del rango fisiológico, el miocardio se estira cada vez más y, como resultado, se contrae con mayor fuerza.

Como se consideró en el capítulo 12, el estiramiento también puede aumentar la fuerza de contracción de músculos esqueléticos (figura 12-21). Con todo, la longitud de los músculos esqueléticos en reposo está cerca de la ideal, de modo que el estiramiento importante disminuye la fuerza de contracción. No sucede así en el corazón. Antes del llenado con sangre durante la diástole, las longitudes de los sarcómeros de células miocárdicas sólo son de alrededor de 1.5 µm. A esta longitud, los filamentos de actina de cada lado se superponen a la mitad de los sarcómeros y las células sólo pueden contraerse débilmente (figura 14-3).

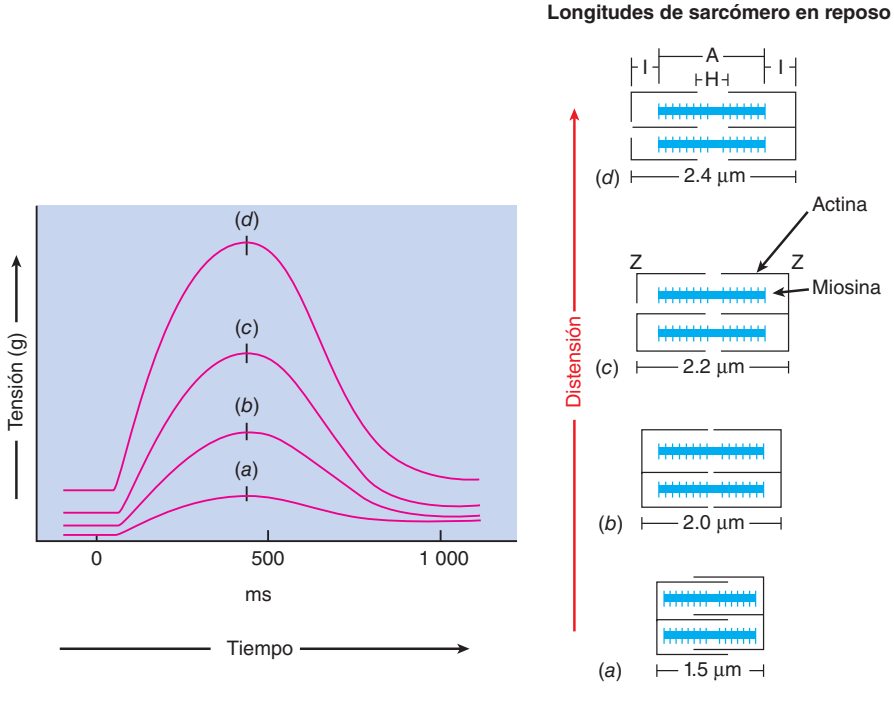


Figura 14-3 Ley de Frank-Starling del corazón. Cuando el músculo cardiaco queda sujeto a distensión creciente (*a* a *d*), se contrae de manera más enérgica. La fuerza de contracción está indicada en el eje y como la tensión. Note que el tiempo requerido para alcanzar contracción máxima permanece constante, independientemente del grado de distensión.

A medida que los ventrículos se llenan de sangre, el miocardio se distiende de modo que los filamentos de actina sólo se superponen con miosina en los bordes de las bandas A (figura 14-3). Esto aumenta el número de interacciones entre actina y miosina, lo que permite que se cree más fuerza durante la contracción. Asimismo, el estiramiento de células miocárdicas durante la diástole incrementa la sensibilidad de los canales de liberación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático (SR), lo que promueve su liberación de Ca^{2+} en respuesta a estimulación (figura 12-34). Un estudio reciente de células miocárdicas aisladas sugiere que este efecto es indirecto; el estiramiento diastólico activa una enzima, cuyos productos aumentan la sensibilidad de los canales de liberación de Ca^{2+} en el SR. Esto da lugar a una mayor liberación de Ca^{2+} que contribuye a una contracción más fuerte. Puesto que el grado de estiramiento miocárdico depende del volumen al final de la diástole, estos mecanismos aseguran que un incremento de dicho volumen produzca de manera intrínseca un aumento de la fuerza de la contracción y del volumen sistólico.

Como se muestra en la figura 14-4, la longitud del músculo tiene un efecto más pronunciado sobre la fuerza de contracción en el músculo cardiaco que en el músculo esquelético. Es decir, un aumento particular de la longitud del sarcómero estimulará la fuerza de contracción más en el músculo cardiaco que en el esquelético. Se cree que esto se debe a incremento de la sensibilidad del músculo cardiaco estirado a los efectos estimuladores del Ca^{2+}.

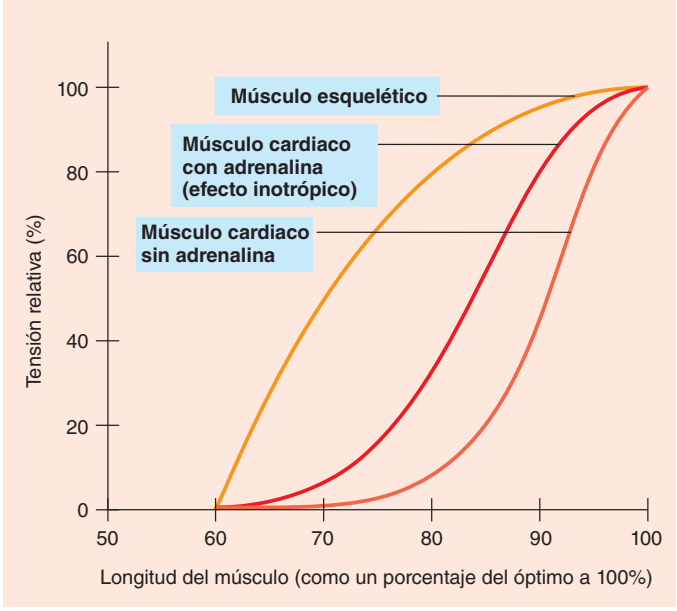


Figura 14-4 Efecto de la fuerza muscular y la adrenalina sobre la fuerza de contracción. En esta comparación esquemática, las tres curvas demuestran que cada músculo se contrae con su fuerza máxima (tensión relativa de 100%) a su longitud óptima propia (longitud óptima de 100%). A medida que la longitud disminuye desde lo óptimo, cada curva demuestra una fuerza de contracción disminuida. Note que la declinación es más empinada para el músculo cardiaco que para el esquelético, lo que demuestra la importancia de la relación de Frank-Starling en fisiología cardiaca. Aun así, a cualquier longitud la adrenalina aumenta la fuerza de la contracción miocárdica, lo que demuestra un efecto inotrópico positivo.

La ley de Frank-Starling explica cómo el corazón puede ajustarse a un aumento de la resistencia periférica total: 1) un aumento de la resistencia periférica causa un decremento del volumen sistólico del ventrículo, de modo que 2) queda más sangre en el ventrículo, y el volumen al final de la diástole es mayor para el siguiente ciclo; como resultado, 3) el ventrículo es estirado a un mayor grado en el ciclo siguiente, y se contrae con mayor fuerza para eyectar más sangre. Esto permite que un ventrículo sano sostenga un gasto cardiaco normal cuando ocurren cambios en la resistencia periférica total.

Una consecuencia muy importante de estos eventos es que el gasto cardiaco del ventrículo izquierdo, que bombea sangre hacia la circulación sistémica con sus resistencias siempre cambiantes, puede ajustarse para que coincida con el gasto del ventrículo derecho (que bombea sangre hacia la circulación pulmonar). El índice de flujo sanguíneo a través de las circulaciones pulmonar y sistémica debe ser igual para prevenir la acumulación de líquido en los pulmones y suministrar sangre por completo oxigenada al cuerpo.

Control extrínseco de la contractilidad

La *contractilidad* es la fuerza de contracción en cualquier tramo de fibra dado. A cualquier grado dado de estiramiento, la fuerza de la contracción ventricular depende de la actividad del sistema simpático-adrenal. La noradrenalina proveniente de las terminaciones nerviosas simpáticas y la adrenalina proveniente de la médula suprarrenal, producen un aumento de la fuerza de contracción (figuras 14-2 y 14-4). Este **efecto inotrópico positivo** depende de un incremento de la cantidad de Ca^{2+} disponible para los sarcómeros.

Así, el sistema simpático-adrenal afecta de dos maneras el gasto cardiaco: 1) por medio de un efecto inotrópico positivo sobre la contractilidad, y 2) mediante un efecto cronotrópico positivo sobre la frecuencia cardiaca (figura 14-5). La estimulación por medio de terminaciones nerviosas parasimpáticas que van hacia el nodo SA y el tejido de conducción tiene un efecto cronotrópico negativo, pero no afecta de manera directa

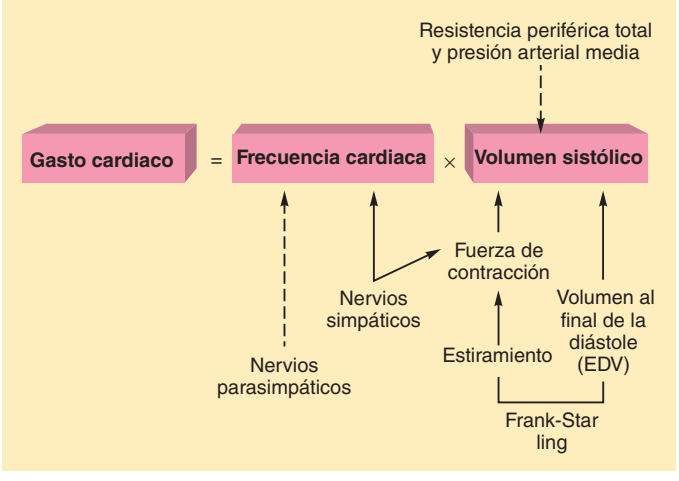


Figura 14-5 Regulación del gasto cardiaco. Los factores que estimulan el gasto cardiaco se muestran como flechas continuas y los que inhiben el gasto cardiaco, como flechas discontinuas. APR

la fuerza de la contracción de los ventrículos. Aun así, el EDV aumentado que se produce por una frecuencia cardiaca más lenta puede aumentar la fuerza de contracción mediante el mecanismo descrito por la ley de Frank-Starling del corazón. Esto aumenta el volumen sistólico, pero no lo suficiente como para compensar por completo la frecuencia cardiaca más lenta. Así, el gasto cardiaco disminuye cuando los latidos del corazón son más lentos, hecho que se usa para tratar la hipertensión con fármacos bloqueadores beta adrenérgicos que lentifican la frecuencia cardiaca.

Retorno venoso

El volumen al final de la diástole —y, así, el volumen sistólico y el gasto cardiaco— es controlado por factores que afectan al **retorno venoso**, que es el regreso de sangre al corazón mediante las venas. El índice al cual las aurículas y los ventrículos se llenan con sangre venosa depende del volumen sanguíneo total y de la presión venosa (la presión en las venas). Es la presión venosa la que sirve como la fuerza impulsora para el regreso de sangre al corazón.

Las venas tienen paredes más delgadas y menos musculares que las arterias; así, tienen una **adaptabilidad** más alta, lo cual significa que una cantidad dada de presión causará más distensión (expansión) en las venas que en las arterias, de modo que las venas pueden dar cabida a más sangre. Alrededor de dos terceras partes del volumen sanguíneo total están en las venas (figura 14-6); por ende, las venas se llaman **vasos de capacitancia**, por los dispositivos electrónicos llamados capacitores que almacenan cargas eléctricas. Las arterias musculares y las arteriolas se expanden menos bajo presión (son menos adaptables) y, así, reciben el nombre de *vasos de resistencia*.

Si bien las venas contienen casi 70% del volumen sanguíneo total, la presión venosa media es de sólo 2 mmHg, en comparación con una presión arterial media de 90 a 100 mmHg. La presión venosa más baja se debe en parte a una disminución de la presión entre las arterias y los capilares, y en parte a la adaptabilidad venosa alta.

La presión venosa es más alta en las vénulas (10 mmHg) y más baja en la unión de las venas cavas con la aurícula derecha (0 mmHg); esto produce una diferencia de presión que promueve el regreso de la sangre al corazón. Además, el retorno venoso es auxiliado por 1) la actividad de nervios simpáticos, que estimula la contracción de músculo liso en las paredes venosas y, así, reduce la adaptabilidad; 2) la bomba de músculo esquelético, que exprime las venas durante la contracción muscular, y 3) la diferencia de presión entre las cavidades torácica y abdominal, que promueve el flujo de sangre venosa de regreso al corazón.

La contracción de los músculos esqueléticos funciona como una "bomba" en virtud de su acción de estrujamiento sobre las venas (figura 13-29). La contracción del diafragma durante la inspiración también mejora el retorno venoso. El diafragma desciende conforme se contrae, lo que aumenta el volumen torácico y disminuye el volumen abdominal. Esto crea un vacío parcial en la cavidad torácica y una presión más alta en la cavidad abdominal. La diferencia de presión así producida favorece el flujo de sangre desde las venas abdominales hacia las torácicas (figura 14-7).

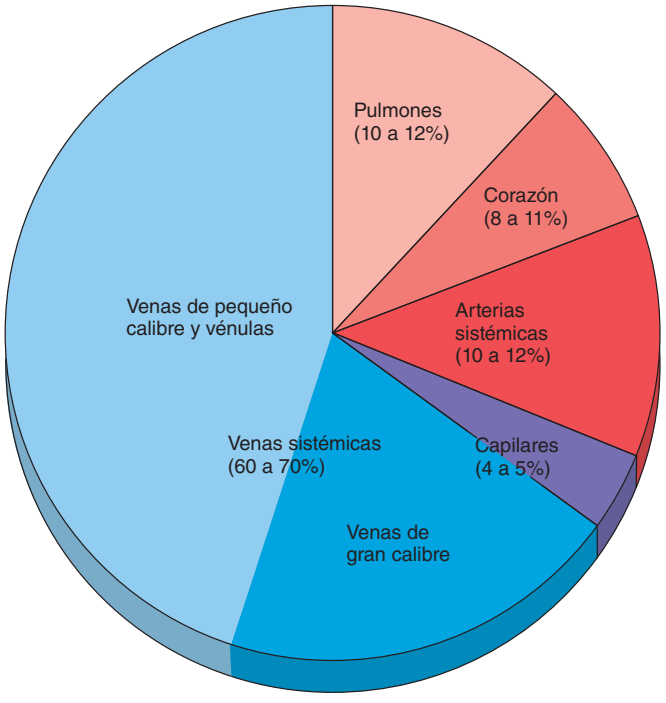


Figura 14-6 Distribución de sangre dentro del sistema circulatorio en reposo. Note que el sistema venoso contiene la mayor parte de la sangre; funciona como un reservorio a partir del cual puede agregarse más sangre a la circulación en condiciones apropiadas (como el ejercicio). AP|R

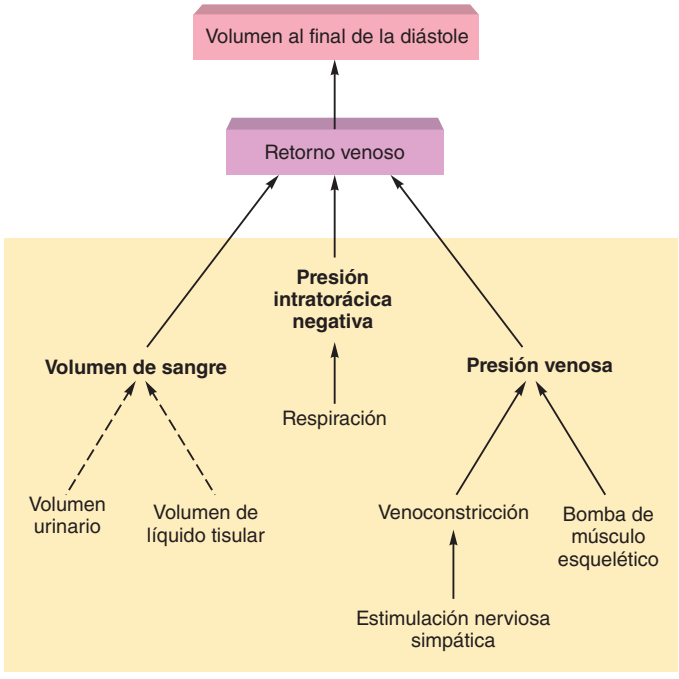


Figura 14-7 Variables que afectan el retorno venoso y el volumen al final de la diástole. Las flechas continuas indican relaciones directas; las flechas discontinuas señalan relaciones inversas. AP|R

PUNTOS DE CONTROL

1. Describa los efectos de la actividad simpático-adrenal y de nervios parasimpáticos sobre la frecuencia cardiaca y el volumen sistólico.

2a. Describa los factores que regulan el retorno venoso. Explique cómo el retorno venoso se relaciona con el volumen al final de la diástole y el volumen sistólico.

2b. Describa cómo el volumen sistólico es intrínsecamente regulado por el volumen al final de la diástole. Explique la importancia de esta relación.

2c. Defina los términos *precarga* y *poscarga*. Explique cómo afectan el gasto cardiaco.

3. Use la ley de Frank-Starling del corazón para explicar cómo un incremento del retorno venoso puede dar lugar a un aumento del volumen sistólico y el gasto cardiaco.

14.2 VOLUMEN SANGUÍNEO

El líquido en el ambiente extracelular del cuerpo está distribuido entre los compartimientos de sangre y líquido intersticial por fuerzas que actúan a través de las paredes de los capilares. Los riñones influyen sobre el volumen de sangre porque la orina se deriva del plasma sanguíneo, y las hormonas ADH y aldosterona actúan sobre los riñones para ayudar a regular el volumen de sangre.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

4. Explicar las fuerzas que actúan en los capilares y cómo puede producirse edema.
5. Explicar cómo los riñones regulan el volumen sanguíneo y la regulación hormonal de este proceso.

El volumen de sangre representa una parte, o compartimiento, del agua corporal total. Alrededor de dos terceras partes del agua corporal total están contenidas dentro de las células —en el compartimiento intracelular—. La tercera parte restante se encuentra en el **compartimiento extracelular**. Este líquido extracelular normalmente está distribuido de modo que alrededor de 80% está contenido en los tejidos —como *líquido tisular* o *intersticial*—; el plasma sanguíneo explica el 20% restante (figura 14-8).

La distribución de agua entre el líquido intersticial y el plasma sanguíneo está determinada por un equilibrio entre fuerzas que se oponen, que actúan en los capilares. La presión arterial, por ejemplo, promueve la formación de líquido intersticial a partir del plasma, donde las fuerzas osmóticas llevan agua desde los tejidos hacia el sistema vascular. El volumen total de líquido intracelular y extracelular normalmente se mantiene constante por un equilibrio entre la pérdida de agua y el ingreso de esta última. Así, los mecanismos que afectan el consumo de bebidas, el volumen de orina y la distribución de agua entre el plasma y el líquido intersticial, ayudan a regular el volumen sanguíneo y, por este medio, ayudan a regular el gasto cardiaco y el flujo de sangre.

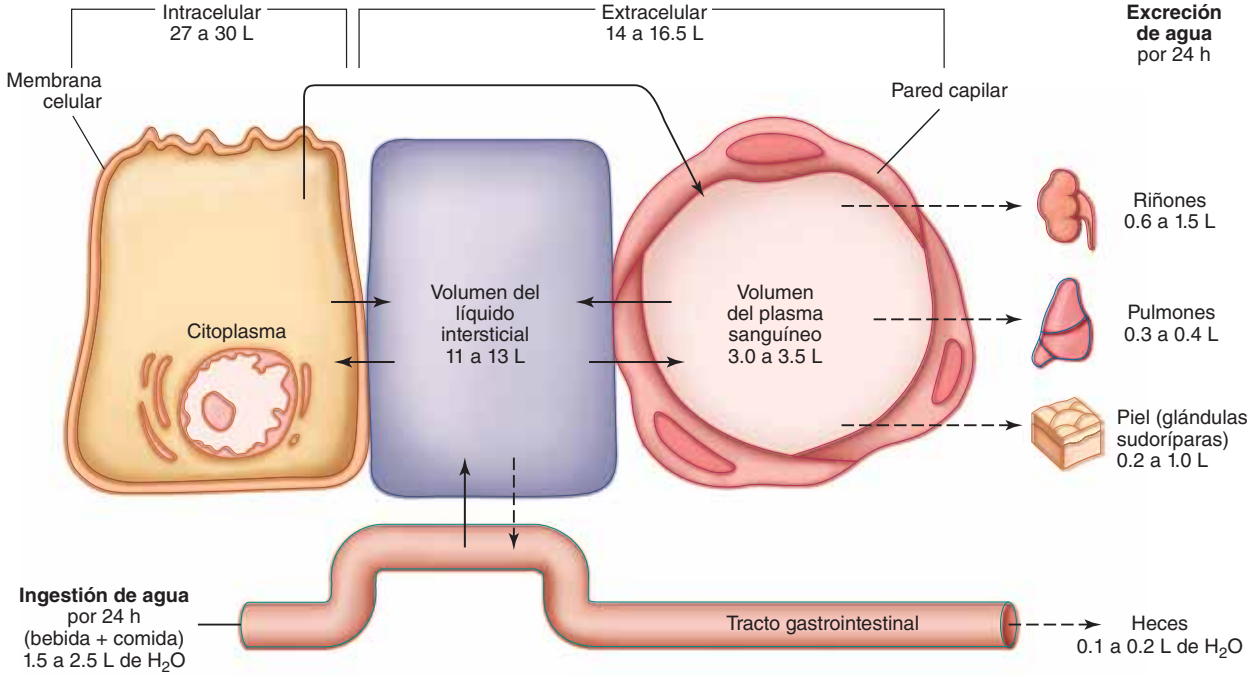


Figura 14-8 **Distribución del agua corporal entre los compartimientos intracelular y extracelular.** El compartimiento extracelular incluye el plasma sanguíneo y el líquido intersticial (tisular).

Intercambio de líquido entre capilares y tejidos

La distribución de líquido extracelular entre los compartimientos plasmático e intersticial se encuentra en un estado de equilibrio dinámico. El líquido tisular normalmente no es un "estanque estático"; más bien, es un medio que circula en forma continua, que se forma a partir del sistema vascular y que regresa a este último. Así, las células tisulares reciben de manera continua un aporte fresco de glucosa y otros solutos plasmáticos que se filtran a través de canales endoteliales pequeños en las paredes capilares.

La filtración se produce por la presión sanguínea dentro de los capilares. Esta presión hidrostática, que se ejerce contra la pared capilar interna, es de alrededor de 37 mmHg en el extremo arteriolar de capilares sistémicos y disminuye hasta aproximadamente 17 mmHg en el extremo venular de los capilares. La **presión de filtración neta** es igual a la presión hidrostática de la sangre en los capilares menos la presión hidrostática del líquido tisular fuera de los capilares, que se opone a la filtración. Si, como un ejemplo extremo, los dos valores fueran iguales, no habría filtración. La magnitud de la presión hidrostática tisular varía de un órgano a otro. Con una presión hidrostática en el líquido intersticial de 1 mmHg, como es fuera de los capilares de músculos esqueléticos, la presión de filtración neta sería de 37 – 1 = 36 mmHg en el extremo arteriolar del capilar y de 17 – 1 = 16 mmHg en el extremo venular.

La glucosa, moléculas orgánicas de tamaño comparable, sales inorgánicas y iones, se filtran junto con agua a través de los poros capilares. Así, las concentraciones de estas sustancias en el líquido intersticial (tisular) son iguales que en el plasma. De cualquier modo, la concentración de proteína del líquido intersticial (2 g/100 ml) es menor que la concentración de proteína del plasma (6 a 8 g/100 ml). Esta diferencia se debe a la filtración restringida de proteínas a través de los poros capilares. Por ende, la presión osmótica ejercida por las proteínas plasmáticas —llamada **presión coloidosmótica** del plasma (porque las proteínas están presentes en una suspensión coloidal)— es mucho mayor que la presión coloidosmótica del líquido intersticial. La diferencia entre estas dos presiones osmóticas se conoce como **presión oncótica**. La presión coloidosmótica del líquido intersticial es suficientemente baja como para que se haga caso omiso de ella, de modo que la presión oncótica es en esencia igual a la presión coloidosmótica del plasma. Se ha estimado que este valor es de 25 mmHg. Puesto que el agua se moverá por ósmosis desde la solución de presión osmótica más baja hacia la solución de presión osmótica más alta (capítulo 6), esta presión oncótica favorece el movimiento de agua hacia los capilares.

El hecho de si el líquido se moverá hacia afuera o hacia adentro del capilar depende de la magnitud de la presión de filtración neta, que varía desde el extremo arteriolar hacia el venular del capilar, y de la presión oncótica. Estas fuerzas opuestas que afectan la distribución de líquido a través de los capilares se conocen como **fuerzas de Starling**, y sus efectos pueden calcularse de acuerdo con esta relación:

El movimiento de líquido es proporcional a:

$$\underbrace{(p_c + \pi_i)}_{\text{(Líquido afuera)}} - \underbrace{(p_i + \pi_p)}_{\text{(Líquido adentro)}}$$

Donde

P_c = presión hidrostática en el capilar
π_i = presión coloidosmótica del líquido intersticial (tisular)
P_i = presión hidrostática del líquido intersticial
π_p = presión coloidosmótica del plasma sanguíneo

La expresión a la izquierda del signo de menos representa la suma de fuerzas que actúan para mover líquido hacia afuera del capilar. La expresión a la derecha representa la suma de fuerzas que actúan para mover líquido hacia el capilar. En la figura 14-9 se proporcionan valores típicos para capilares sanguíneos en músculos esqueléticos. Note que la suma de las fuerzas que actúan sobre el capilar es un número positivo en el extremo arteriolar del capilar y negativo en el extremo venular. El examen de la figura 14-9 revela que este cambio se origina por el decremento de la presión hidrostática (presión sanguínea) dentro del capilar conforme la sangre viaja desde el extremo arteriolar hacia el extremo venular. El valor positivo en el extremo arteriolar indica que las fuerzas de Starling que favorecen la filtración de líquido hacia afuera del capilar predominan. El valor negativo en el extremo venular indica que las fuerzas de Starling netas favorecen el regreso de líquido al capilar. Así, el líquido abandona los capilares en el extremo arteriolar y regresa a los capilares en el extremo venular (figura 14-9, *arriba*).

PISTAS de investigación clínica

Charlie recibió líquido que contenía albúmina por vía intravenosa.

- ¿Cuál es la función de la albúmina?
- ¿Por qué se usó albúmina en lugar de emplear dextrosa (glucosa)?

Esta opinión "clásica" de la dinámica de los capilares se ha modificado durante los últimos años porque ha quedado claro que el equilibrio de filtración y resorción varía en diferentes tejidos y en diferentes situaciones en un capilar particular. Por ejemplo, los músculos precapilares que funcionan como esfínteres pueden abrir un capilar o cerrarlo. Cuando el capilar está abierto, el flujo de sangre es alto y la fuerza de filtración neta excede la fuerza para el regreso osmótico de agua en toda la longitud del capilar. Sucede lo contrario si el esfínter precapilar se cierra y el flujo sanguíneo a través del capilar se reduce.

Las fuerzas de Starling hacen que haya un intercambio continuo de plasma y líquido intersticial. De cualquier modo, el regreso de líquido hacia el sistema vascular en los extremos venulares de los capilares no es exactamente igual a la cantidad filtrada en los extremos arteriolares. Alrededor de 85 a 90% del filtrado es devuelto directamente a los capilares sanguíneos; el 10 a 15% restante es devuelto a la sangre por medio del sistema linfático. Esto asciende a alrededor de 1 a 2 L de líquido intersticial por día, que contiene 20 a 30 g de proteína por cada litro que entra a los capilares linfáticos. Los capilares linfáticos son vasos con extremo ciego, altamente permeables, que drenan su contenido (ahora llamado linfa) hacia vasos linfáticos, que finalmente devuelven este líquido al sistema venoso (figura 13-36).

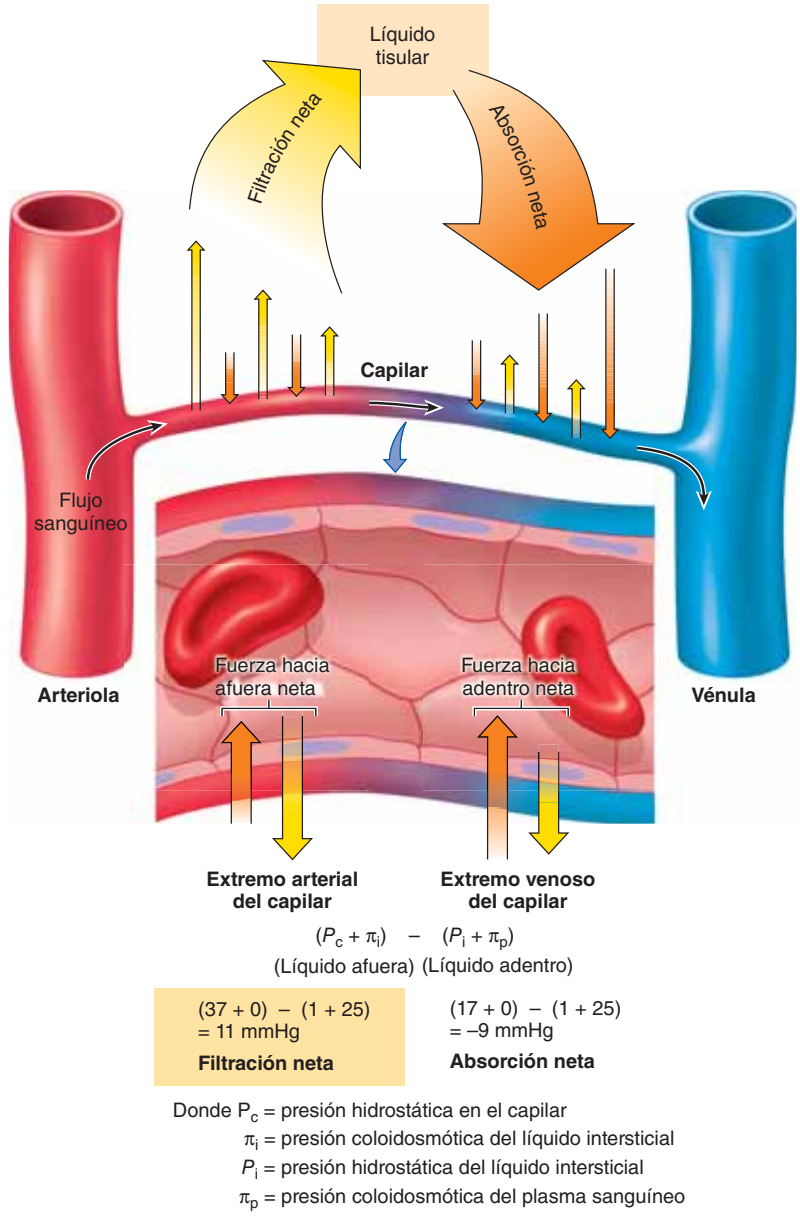


Figura 14-9 **Distribución de líquido a través de las paredes de un capilar.** El líquido tisular, o intersticial, se forma por filtración (*flechas de color amarillo*) como resultado de las presiones sanguíneas en los extremos arteriolares de los capilares; la presión coloidosmótica de las proteínas plasmáticas (*flechas de color anaranjado*) lo devuelve a los extremos venulares de los capilares. APR

Véase el *apartado de Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

Causas de edema

La acumulación excesiva de líquido intersticial se conoce como **edema**. Esta afección normalmente se evita por medio de un equilibrio apropiado entre la filtración capilar y la captación osmótica de agua, y mediante drenaje linfático apropiado. Así, el edema puede producirse por las siguientes razones:

1. *Presión arterial alta,* que aumenta la presión capilar y causa filtración excesiva.
2. *Obstrucción venosa,* como en la flebitis (en la cual se forma un trombo en una vena) o compresión mecánica de venas (p. ej., durante el embarazo), lo que produce un aumento congestivo de la presión capilar.
3. *Escape de proteínas plasmáticas hacia el líquido intersticial,* que causa flujo osmótico de agua reducido hacia los capilares (esto ocurre durante la inflamación y reacciones alérgicas como resultado de aumento de la permeabilidad capilar).
4. *Mixedema* —la producción excesiva de glucoproteínas particulares (mucina) en la matriz extracelular causada por hipotiroidismo.
5. *Decremento de la concentración plasmática de proteína,* como resultado de enfermedad hepática (el hígado sintetiza la mayor parte de las proteínas plasmáticas), o enfermedad renal en la cual las proteínas plasmáticas se excretan en la orina.
6. *Obstrucción del drenaje linfático* debida a larvas de parásito en la elefantiasis (figura 14-10 y cuadro 14-2) o a intervención quirúrgica (la intervención quirúrgica mamaria es la principal causa de linfedema).



Figura 14-10 **Edema grave propio de la elefantiasis.** Larvas parasitarias que bloquean el drenaje linfático producen edema tisular, así como el tremendo agrandamiento de las extremidades y el escroto en la elefantiasis.

APLICACIÓN CLÍNICA

En la enfermedad tropical *filariasis*, los mosquitos transmiten un parásito gusano nematodo a las personas. Las larvas de estos gusanos invaden vasos linfáticos y bloquean el drenaje linfático. El edema que se produce puede ser tan grave que los tejidos se hinchan hasta producir un aspecto parecido al de un elefante, con engrosamiento de la piel y formación de grietas en la misma. Así, se aplica el nombre de *elefantiasis* a esta afección (figura 14-10). La Organización Mundial de la Salud estima que esta enfermedad en la actualidad afecta al menos a 120 millones de personas, principalmente en India y África. Se ha encontrado que un nuevo régimen farmacológico es 99% eficaz contra el parásito que produce la filariasis y ya está en marcha un esfuerzo mundial por erradicar esta enfermedad.

Regulación del volumen sanguíneo por los riñones

La formación de orina en los riñones empieza de la misma manera que la formación de líquido intersticial: por filtración de plasma a través de poros capilares. Estos capilares se conocen como *glomérulos*, y el filtrado que producen entra a un sistema de túbulos que transporta el filtrado y lo modifica (por mecanismos que se comentan en el capítulo 17). El volumen sanguíneo total es de sólo alrededor de 5.5 L, aunque los riñones producen aproximadamente 180 L/día del filtrado de sangre; así, la mayor parte de este filtrado se debe devolver al sistema vascular y reciclar. Sólo alrededor de 1.5 L de orina se excretan a diario; 98 a 99% de la cantidad filtrada se **resorbe** de regreso al sistema vascular.

El volumen de orina excretado puede variar por cambios de la resorción del filtrado. Si 99% del filtrado se resorbe, por ejemplo, 1% debe excretarse. Disminuir la resorción sólo 1% —de 99 a 98%— duplicaría el volumen de orina excretado (un aumento a 2% de la cantidad filtrada). Al llevar a la lógica más allá, una duplicación del volumen de orina desde, por ejemplo, 1 a 2 L, daría por resultado la pérdida de 1 L adicional del volumen sanguíneo. El porcentaje de filtrado glomerular que se resorbe —y, así, el volumen de orina y el volumen sanguíneo— se ajusta de acuerdo con las necesidades del cuerpo mediante la acción de hormonas específicas sobre los riñones. Por medio de sus efectos sobre los riñones y los cambios resultantes del volumen sanguíneo, estas hormonas desempeñan funciones importantes en la regulación del sistema cardiovascular.

El sistema nervioso simpático también está involucrado en la homeostasis del volumen sanguíneo. Un incremento del volumen sanguíneo es detectado por receptores de estiramiento en las aurículas del corazón, que regulan de manera selectiva la actividad de nervios simpáticos. La actividad de fibras simpáticas que van al corazón es aumentada, mientras que la actividad de nervios simpáticos que van hacia los riñones es reducida (hay poco cambio de la actividad de nervios simpáticos hacia otros órganos). La estimulación reducida de nervios simpáticos de arterias renales produce vasodilatación y flujo sanguíneo aumentado, lo que promueve incremento de la producción de orina para disminuir el volumen sanguíneo y completar el asa de retroalimentación negativa.

Cuadro 14-2 | Causas de edema

Causa	Comentarios
Aumento de la presión arterial u obstrucción venosa	Aumenta la presión de filtración capilar de modo que se forma más el líquido tisular en los extremos arteriolares de capilares
Incremento de la concentración de proteína en los tejidos	Disminuye la ósmosis de agua hacia los extremos venulares de capilares. Por lo general un edema tisular localizado debido a escape de proteínas plasmáticas a través de capilares durante inflamación y reacciones alérgicas. Esta categoría también comprende el mixedema debido a hipotiroidismo
Decremento de la concentración de proteína plasmática	Disminuye la ósmosis de agua hacia los extremos venulares de capilares. Puede originarse por enfermedad del hígado (que puede relacionarse con producción insuficiente de proteínas plasmáticas), y enfermedad renal (debida a escape de proteína plasmática hacia la orina), o malnutrición proteínica
Obstrucción de vasos linfáticos	Infecciones por gusanos redondos filariasis (nematodos) transmitidas por una cierta especie de mosquito bloquean el drenaje linfático, lo que causa el edema y tremenda hinchazón de las áreas afectadas

Regulación por la hormona antidiurética (ADH)

Una de las principales hormonas involucradas en la regulación del volumen sanguíneo es la **hormona antidiurética (ADH)**, también conocida como *vasopresina*. Esta hormona es producida por neuronas en el hipotálamo, transportada por axones hacia la parte posterior de la hipófisis, y liberada desde su glándula de almacenamiento en respuesta a estimulación hipotalámica (sección 11.3). La liberación de ADH desde la parte posterior de la hipófisis ocurre cuando neuronas en el hipotálamo —llamadas **osmorreceptores**— detectan un aumento de la osmolalidad plasmática (figura 14-11).

Un incremento de la osmolalidad plasmática ocurre cuando el plasma se hace más concentrado. Esto puede producirse por *deshidratación* o por *ingestión excesiva de sal*. La estimulación de osmorreceptores produce sensaciones de sed, lo que lleva a incremento de la ingestión de agua, y un aumento de la cantidad de ADH liberada desde la parte posterior de la hipófisis. Por medio de mecanismos que se comentarán conjuntamente con las características fisiológicas de los riñones (sección 17.3), la ADH estimula la resorción de agua a partir del filtrado. Así, como resultado de la acción de la ADH se excreta un menor volumen de orina (figura 14-11).

De este modo, una persona que está deshidratada o que consume cantidades excesivas de sal, bebe más y orina menos. Esto aumenta el volumen sanguíneo y, durante el proceso, diluye el plasma para disminuir su osmolalidad previamente alta. El aumento del volumen sanguíneo que sobreviene por estos mecanismos es en extremo importante para estabilizar el estado de una persona deshidratada que tiene volumen sanguíneo y presión arterial bajos.

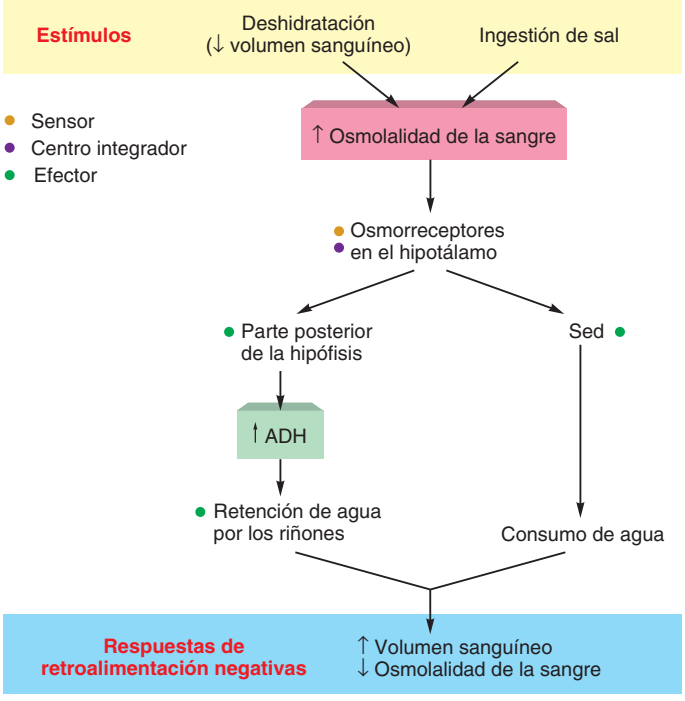


Figura 14-11 Control por retroalimentación negativa del volumen y la osmolalidad de la sangre. Un aumento de la osmolalidad plasmática desencadena sed y secreción de ADH. La homeostasis se mantiene mediante contramedidas, incluso beber agua, y conservación de agua por los riñones.

PISTAS de investigación clínica

Charlie tuvo producción baja de orina y con osmolalidad (concentración) alta.

- ¿Qué mecanismo causó su producción baja de orina muy concentrada?
- ¿Qué beneficio obtiene Charlie a partir de este mecanismo?

Beber cantidades excesivas de agua sin cantidades excesivas de sal no origina un aumento prolongado del volumen sanguíneo y la presión arterial. El agua entra a la sangre desde el intestino y momentáneamente incrementa la presión arterial; sin embargo, al mismo tiempo, diluye la sangre. La dilución de la sangre disminuye la osmolalidad plasmática y, así, inhibe la liberación de ADH. Con menos ADH hay menos resorción de agua en los riñones —se excreta un mayor volumen de orina más diluida—. Por ende, el agua es un *diurético* —una sustancia que promueve la formación de orina— porque inhibe la liberación de hormona antidiurética.

La dilución de la sangre (decremento de la osmolalidad sanguínea) disminuye la secreción de ADH, pero un aumento del volumen sanguíneo en sí (incluso en ausencia de dilución) puede reducir la secreción de ADH. Esto se debe a que un volumen sanguíneo aumentado estimula mecánicamente receptores de distensión en la aurícula izquierda, el arco aórtico y el seno carotídeo lo que, a su vez, causa activación aumentada de neuronas sensoriales (en los pares craneales IX y X). Esta aferencia sensorial inhibe la secreción de ADH, de modo que los riñones eliminan más agua de la sangre.

Por el contrario, una disminución del volumen sanguíneo de alrededor de 10% reduce la estimulación de estos receptores de estiramiento, lo que aminora la activación de sus neuronas sensoriales asociadas. Esto produce un aumento de la secreción de ADH, que estimula a los riñones para que retengan más agua en la sangre. Así, estas asas de retroalimentación negativas ayudan a mantener la homeostasis del volumen sanguíneo.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

Durante el ejercicio prolongado, particularmente en un día caluroso, el organismo puede perder una cantidad considerable de agua (hasta 900 ml por hora) por sudoración. La disminución del volumen sanguíneo que sobreviene disminuye la capacidad del cuerpo para disipar calor, y el sobrecalentamiento consiguiente del cuerpo puede causar efectos perjudiciales y finalizar el ejercicio. Por lo general se reconoce la necesidad de que los atletas permanezcan bien hidratados, pero beber agua pura quizá no sea la respuesta. Esto se debe a que se pierde sodio en el sudor, de modo que se requiere una cantidad menor de agua para diluir la osmolalidad sanguínea de regreso a lo normal. Cuando la osmolalidad sanguínea es normal, la sed cesa. Por estas razones, los atletas que realizan ejercicio de resistencia prolongado deben beber soluciones que contengan sodio (así como carbohidratos para obtener energía) y hacerlo a un ritmo predeterminado más que a un ritmo sólo determinado por la sed.

Cuando el volumen sanguíneo aumenta, la estimulación de receptores de estiramiento de las aurículas del corazón tiene un efecto adicional: estimula las aurículas para que secreten una hormona conocida como *péptido natriurético auricular*. Esta hormona aumenta la excreción de sal y agua en la orina; por eso funciona, al igual que un decremento de la secreción de ADH, para disminuir el volumen de sangre. El péptido natriurético auricular se comenta en una sección separada.

Regulación por la aldosterona

A partir de la exposición precedente, queda claro que se requiere una cierta cantidad de sal en la dieta para mantener el volumen sanguíneo y la presión arterial. Dado que el Na^+ y el Cl^- se filtran con facilidad en los riñones, debe haber un mecanismo para promover la resorción y la retención de sal cuando la ingestión de sal en la dieta es demasiado baja. La **aldosterona**, una hormona esteroide secretada por la corteza suprarrenal, estimula la resorción de sal por los riñones. Así, la aldosterona es una "hormona que retiene sal". La retención de sal promueve de manera indirecta la retención de agua (en parte, como se comentó, por la acción de la ADH). La acción de la aldosterona produce un aumento del volumen sanguíneo pero, a diferencia de la ADH, no produce un cambio de la osmolalidad del plasma. Esto se debe a que la aldosterona promueve la resorción de sal y agua en cantidades proporcionales, mientras que la ADH sólo promueve la resorción de agua. De este modo, a diferencia de la ADH, la aldosterona no actúa para diluir la sangre.

La secreción de aldosterona se estimula durante la privación de sal, cuando se reducen el volumen sanguíneo y la presión arterial. Empero, estas condiciones no estimulan de manera directa la corteza suprarrenal para que secrete aldosterona. En lugar de eso, un decremento del volumen sanguíneo y la presión arterial activa un mecanismo intermedio, que se describe a continuación.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

Durante casi toda la historia del ser humano hubo carencia de sal y, por ende, ésta era muy valorada. Los mercaderes moros en el siglo VI intercambiaban una onza de sal por una onza de oro y en Abisinia se usaban pastillas de sal como moneda. Los soldados romanos recibían parte de la paga en sal, una práctica de la cual se deriva la palabra *salario*. La sal también se usaba para adquirir esclavos.

Sistema de renina-angiotensina-aldosterona

La privación de sal da lugar a volumen sanguíneo y presión arterial bajos, como se describió en la sección previa sobre ADH. Esto disminuye la presión arterial en la arteria renal y reduce la cantidad de NaCl y agua en el filtrado renal. El *aparato yuxtaglomerular* en los riñones (figura 17-26) detecta estos cambios y, en respuesta, secreta la enzima **renina** hacia la sangre (sección 17.5). Esta enzima separa un polipéptido de 10 aminoácidos llamado *angiotensina I*, de una proteína plasmática llamada *angiotensinógeno*. A medida que la angiotensina I pasa por los capilares de los pulmones, una *enzima convertidora de angiotensina (ECA)* elimina dos aminoácidos; esto deja

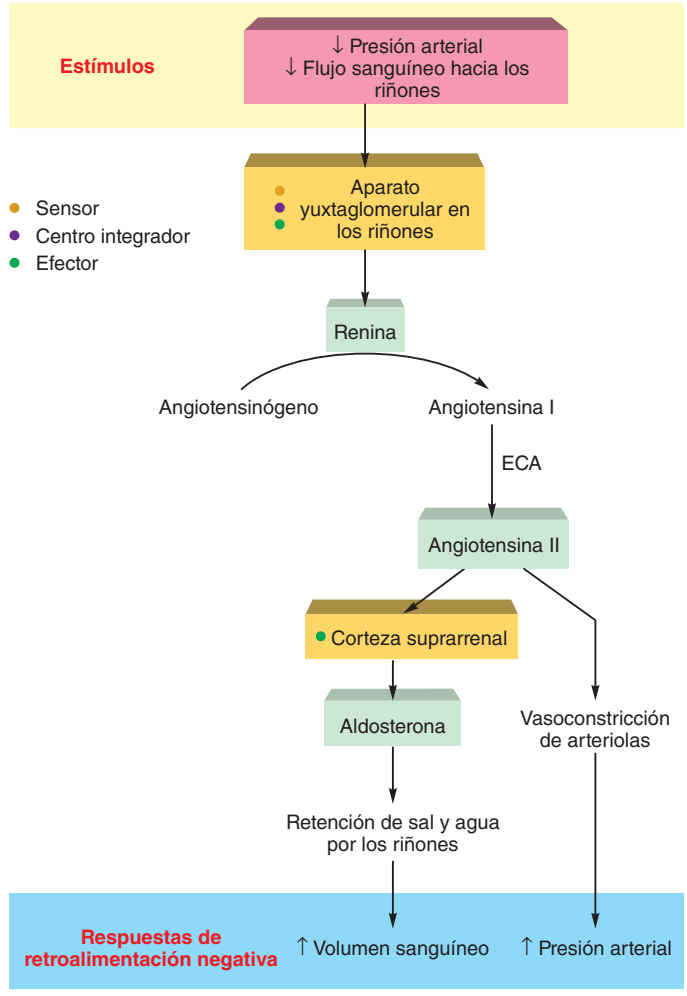


Figura 14-12 Sistema de renina-angiotensina-aldosterona. Este sistema ayuda a mantener la homeostasis por medio del control por retroalimentación negativa del volumen sanguíneo y la presión arterial (ECA, enzima convertidora de angiotensina).

un polipéptido de ocho aminoácidos llamado **angiotensina II** (figura 14-12). En resumen, los estados de privación de sal, bajo volumen de sangre y presión arterial baja, causan producción aumentada de angiotensina II en la sangre. (En contraste, la presión arterial alta suprime la secreción de renina y, así, da lugar a producción reducida de angiotensina II.)

La angiotensina II ejerce muchos efectos que causan aumento de la presión arterial. Su efecto más directo es estimular la contracción de las capas de músculo liso de las arterias de pequeño calibre y las arteriolas. Por este medio, la angiotensina II es un potente vasoconstrictor, que aumenta la resistencia periférica total y, así, la presión arterial. La angiotensina II también promueve un aumento del volumen sanguíneo (lo que incrementa la presión arterial) al estimular 1) el centro de la sed en el hipotálamo, y 2) la corteza suprarrenal para que secrete aldosterona.

Cuando se estimula el centro de la sed en el hipotálamo, se capta más agua hacia el intestino, y después se lleva hacia la sangre. Cuando la angiotensina II estimula a la corteza supra renal para que secrete más aldosterona, la aldosterona aumentada estimula los riñones para que retengan más sal y agua. La relación entre los riñones, la angiotensina II y la aldosterona se

describe como el **sistema de renina-angiotensina-aldosterona**. Como resultado de la sed y de la activación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, se bebe más líquido, se retiene más NaCl, y se orina menos (lo que aumenta la presión arterial) cuando estados de volumen sanguíneo y presión arterial bajos causan una secreción aumentada de renina a partir del aparato yuxtaglomerular de los riñones.

PISTAS de investigación clínica

Se encontró que la orina de Charlie carecía por completo de Na^+.

- ¿De qué mecanismo fisiológico depende esto?
- ¿Qué beneficio obtiene Charlie a partir de este mecanismo?

El sistema de renina-angiotensina-aldosterona también puede funcionar en la dirección opuesta: la ingestión alta de sal, que lleva a volumen sanguíneo y presión arterial altos, en circunstancias normales inhibe la secreción de renina. Con menos formación de angiotensina II y menos secreción de aldosterona, los riñones retienen menos sal, y se excreta más sal en la orina. Lamentablemente, muchas personas con presión arterial alta crónica pueden tener secreción de renina normal o incluso alta. En estos casos, la ingestión de sal se debe disminuir para ajustarse a la capacidad alterada para excretar sal en la orina.

APLICACIÓN CLÍNICA

Una de las clases de fármacos más nuevas que pueden usarse para tratar hipertensión (presión arterial alta) son los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina,** o **inhibidores de la ECA**. Estos fármacos (como el captopril) bloquean la formación de angiotensina II, lo que reduce su efecto vasoconstrictor; también aumentan la actividad de la bradicinina, un polipéptido que promueve la vasodilatación. La formación reducida de angiotensina II y la acción aumentada de la bradicinina dan por resultado una vasodilatación, que disminuye la resistencia periférica total. Dado que esto reduce la poscarga del corazón, los inhibidores de la ECA también se usan para tratar hipertrofia del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardiaca congestiva. Otra clase nueva de fármacos antihipertensores permite que se forme angiotensina II, pero bloquea de manera selectiva los receptores de la misma. Estos fármacos reciben el nombre de **bloqueadores de los receptores de angiotensina** (*angiotensin receptor blockers* **[ARB]**).

Péptido natriurético auricular

Desde hace mucho tiempo los científicos han sabido que un aumento del volumen sanguíneo o un incremento del retorno venoso por cualquier otra razón, lleva a producción de orina (*diuresis*) aumentada. De hecho, es una observación común que la inmersión en agua (que aumenta el retorno venoso) causa aumento de la diuresis. Sin embargo, ¿cómo se logra esto? Experimentos sugieren que la excreción aumentada de agua en condiciones de volumen sanguíneo o retorno venoso alto se debe al menos en parte a un incremento de la secreción de Na^+ en la orina, o *natriuresis* (*natrium*, "sodio"; *uresis*, "hacer agua").

La excreción aumentada de Na^+ (natriuresis) puede producirse por una declinación de la secreción de aldosterona, pero hay evidencia de que existe una hormona separada que estimula la natriuresis. Así, esta *hormona natriurética* sería antagonista de la aldosterona y promovería la excreción de Na^+ y agua en la orina en respuesta a un aumento del volumen sanguíneo. Las aurículas del corazón producen una hormona polipeptídica que tiene estas propiedades, identificada como **péptido natriurético auricular** (*atrial natriuretic peptide* **[ANP]**).

Cuando una persona flota en el agua, hay un aumento del retorno venoso hacia el corazón. Esto (al igual que un aumento del volumen sanguíneo) distiende las aurículas, lo que estimula la liberación de ANP. Además, se inhibe la secreción de ADH desde la parte posterior de la hipófisis, debido a información sensorial que viaja hacia el hipotálamo en los nervios vagos desde receptores de distensión en la aurícula izquierda. El ANP aumentado, junto con ADH disminuida, lleva a mayor excreción de sal y agua en la orina. Esto funciona como una corrección por retroalimentación negativa para disminuir el volumen sanguíneo y, así, mantener la homeostasis (figura 14-13).

PUNTOS DE CONTROL

4a. Describa la composición del líquido intersticial. Usando un diagrama de flujo, explique cómo se forma el líquido intersticial y cómo se devuelve al sistema vascular.

4b. Defina el término edema. Describa cuatro diferentes mecanismos que pueden producir esta afección.

5a. Describa los efectos de la deshidratación sobre los volúmenes de sangre y de orina. ¿Qué mecanismo de causa y efecto está involucrado?

5b. Explique por qué la privación de sal causa aumento de la retención de sal y agua por los riñones.

5c. Describa las acciones del péptido natriurético auricular y explique su importancia.

14.3 RESISTENCIA VASCULAR AL FLUJO SANGUÍNEO

El índice de flujo sanguíneo hacia un órgano se relaciona con la resistencia al flujo en las arterias de pequeño calibre y las arteriolas. La vasodilatación disminuye la resistencia y aumenta el flujo, mientras que la vasoconstricción incrementa la resistencia y disminuye el flujo. Estos cambios ocurren en respuesta a diversos mecanismos reguladores.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

6. Describir los factores que afectan el flujo sanguíneo por los vasos.

7. Describir las regulaciones intrínseca y extrínseca de la resistencia periférica.

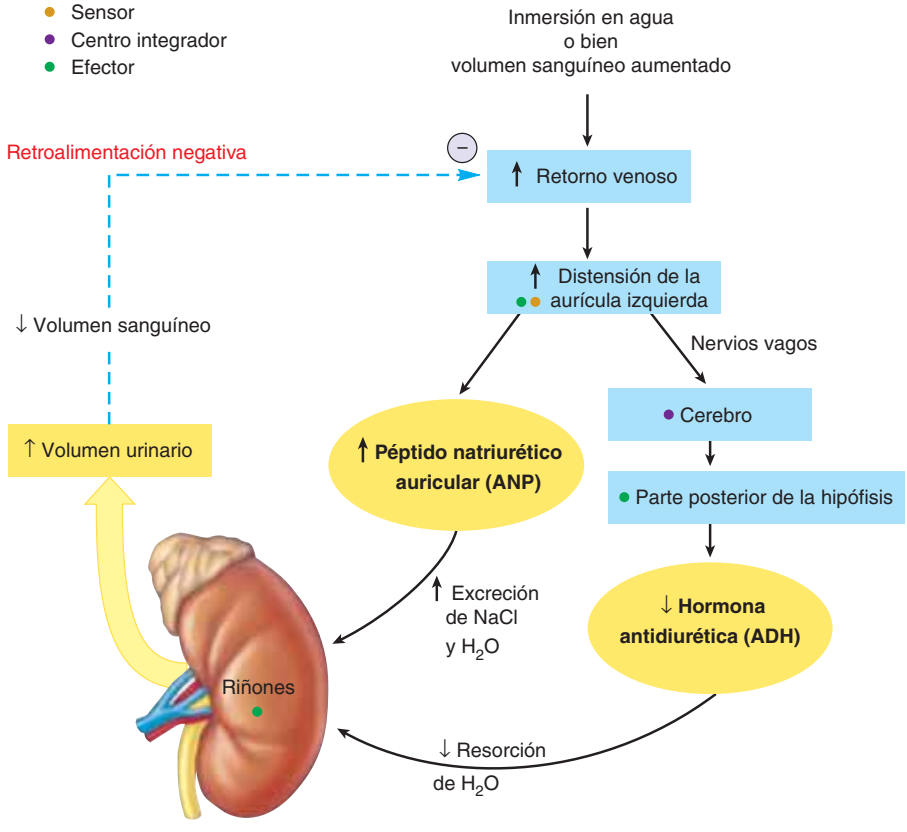


Figura 14-13 **Corrección por retroalimentación negativa del retorno venoso aumentado.** La estimulación de los receptores de distensión en la aurícula izquierda causa secreción de péptido natriurético auricular (ANP), lo que aumenta la secreción urinaria de sal y agua. Al mismo tiempo, la estimulación de estos receptores de distensión lleva a decremento de la secreción de hormona antidiurética (ADH). Dado que la ADH estimula los riñones para que resorban (retengan) agua, una disminución de la ADH trabaja junto con el ANP aumentado para incrementar el volumen urinario. Esto mantiene la homeostasis al disminuir el volumen sanguíneo y el retorno venoso.

La cantidad de sangre que bombea el corazón por minuto es igual al índice de retorno venoso y, así, es igual al índice de flujo sanguíneo por toda la circulación. El gasto cardiaco es de alrededor de 5 a 6 L por minuto, dependiendo del tamaño del cuerpo y otros factores. Este gasto cardiaco total se distribuye de manera desigual hacia los diferentes órganos debido a resistencias desiguales al flujo sanguíneo por los órganos. En el cuadro 14-3 se muestra la distribución del gasto cardiaco hacia diversos órganos en reposo, en términos de porcentajes e índices de flujo sanguíneo.

Leyes físicas que describen el flujo sanguíneo

El flujo sanguíneo por el sistema vascular, al igual que el flujo de cualquier líquido por un tubo, depende en parte de la diferencia de presión en los dos extremos del tubo. Si la presión en ambos extremos es la misma, no habrá flujo. Si la presión en un extremo es mayor que en el otro, fluirá sangre desde la región de presión más alta hacia la de presión más baja. El índice de flujo sanguíneo es proporcional a la diferencia de presión ($P_1 - P_2$) entre los dos extremos del tubo. El término **diferencia de**

Cuadro 14-3 | Distribución estimada del gasto cardiaco en reposo

Órganos	Flujo sanguíneo	
	Milímetros por minuto	Porcentaje del total
Tracto gastrointestinal e hígado	1 400	24
Riñones	1 100	19
Encéfalo	750	13
Corazón	250	4
Músculos esqueléticos	1 200	21
Piel	500	9
Otros órganos	600	10
Órganos totales	5 800	100

Fuente: tomado O. L. Wade y J. M. Bishop, *Cardiac Output and Regional Blood Flow*. Copyright © 1962 Blackwell Science, Ltd. Usado con autorización.

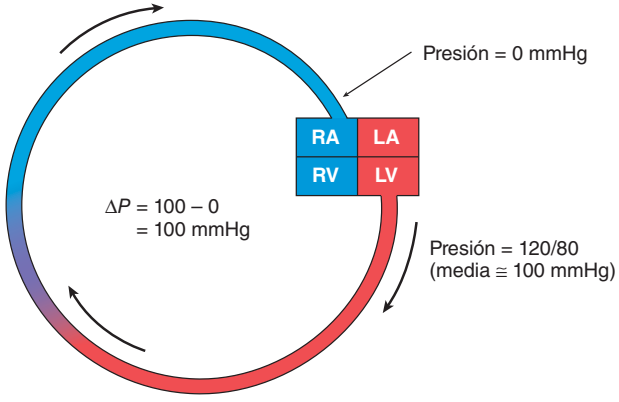


Figura 14-14 El flujo sanguíneo se produce por una diferencia de presión. El flujo sanguíneo en la circulación sistémica finalmente depende de la diferencia de presión (ΔP) entre la presión media de alrededor de 100 mmHg en el origen del flujo en la aorta, y la presión al final del circuito: 0 mmHg en la vena cava, donde se une a la aurícula derecha (RA). (LA, aurícula izquierda [*left atrium*]; RV, ventrículo derecho [*right ventricle*]; LV, ventrículo izquierdo [*left ventricle*].)

presión se abrevia ΔP, donde la letra griega Δ (delta) significa "cambio en".

Si la circulación sistémica se dibuja como un tubo único que va desde el corazón y hacia éste (figura 14-14), el flujo de sangre por este sistema ocurriría como resultado de la diferencia de presión al principio del tubo (la aorta) y al final del mismo (la unión de las venas cavas con la aurícula derecha). La presión promedio, o **presión arterial media** (*mean arterial pressure* **[MAP])**, es de alrededor de 100 mmHg; la presión en la aurícula derecha es de 0 mmHg. Por ende, el "frente de presión", o fuerza impulsora (ΔP), es de alrededor de 100 – 0 = 100 mmHg.

El flujo sanguíneo es directamente proporcional a la diferencia de presión entre los dos extremos del tubo (ΔP), pero es *inversamente proporcional* a la resistencia por fricción al flujo sanguíneo por los vasos. La proporcionalidad inversa se expresa al mostrar uno de los factores en el denominador de una fracción, puesto que una fracción disminuye cuando el denominador aumenta:

$$\text{Flujo sanguíneo} \propto \frac{\Delta P}{\text{resistencia}}$$

La **resistencia** al flujo sanguíneo por un vaso es directamente proporcional a la longitud del vaso y la viscosidad de la sangre (la "espesura", o la capacidad de las moléculas para "deslizarse" una sobre otra; por ejemplo, la miel es bastante viscosa). De importancia fisiológica particular, la resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio del vaso:

$$\text{Resistencia} \propto \frac{L\eta}{r^4}$$

donde

L = longitud del vaso
η = viscosidad de la sangre
r = radio del vaso

Por ejemplo, si un vaso tiene la mitad del radio de otro, y si todos los otros factores son iguales, el vaso de menor calibre tendrá 16 veces (2^4) la resistencia del vaso de mayor calibre. Como resultado, el flujo de sangre a través del vaso de mayor calibre será 16 veces mayor que el vaso de menor calibre (figura 14-15).

Cuando se añaden constantes físicas a esta relación, el índice de flujo sanguíneo puede calcularse de acuerdo con la **ley de Poiseuille**:

$$\text{Flujo sanguíneo} \propto \frac{\Delta P r^4 (\pi)}{\eta L (8)}$$

La longitud del vaso *(L)* y la viscosidad de la sangre (la letra griega *eta*, que se escribe η) no varían de manera importante en situaciones fisiológicas normales, aunque la viscosidad de la sangre está aumentada en la deshidratación grave y en la policitemia (recuento alto de eritrocitos) que ocurre como una adaptación a la vida a altitudes elevadas. Los principales regu-

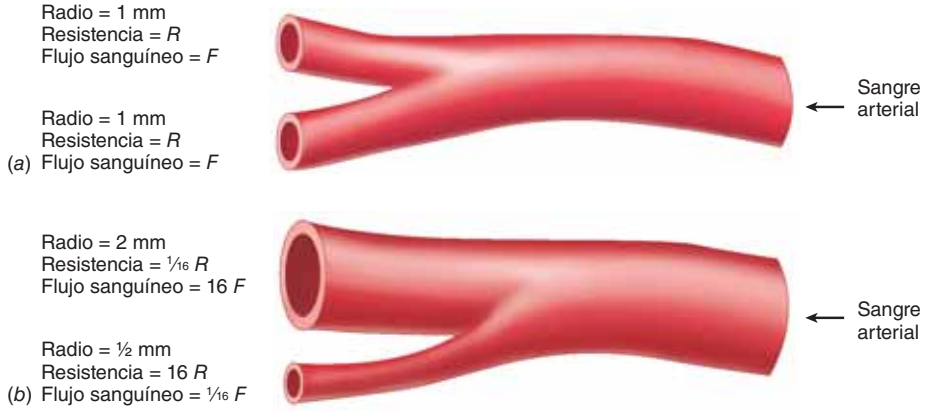


Figura 14-15 Relaciones entre flujo sanguíneo, radio del vaso, y resistencia. *a*) La resistencia y el flujo sanguíneo están divididos por igual entre dos ramas de un vaso. *b*) La duplicación del radio de una rama y la reducción a la mitad del radio de la otra produce incremento de 16 veces del flujo sanguíneo en la primera, y disminución de 16 veces del flujo sanguíneo en la segunda.

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

ladores fisiológicos del flujo sanguíneo a través de un órgano son la presión arterial media (*P*, que impulsa el flujo) y la resistencia vascular al flujo. A una presión arterial media dada, la sangre puede desviarse desde un órgano hacia otro mediante variaciones del grado de vasoconstricción y vasodilatación de arterias de pequeño calibre y arteriolas (es decir, por variaciones del radio del vaso, *r*). La vasoconstricción en un órgano y la vasodilatación en otro dan por resultado desviación, o *derivación*, de sangre hacia el segundo órgano. Dado que las arteriolas son las arterias de menor calibre y pueden hacerse más estrechas por vasoconstricción, proporcionan la mayor resistencia al flujo sanguíneo (figura 14-16). Así, el flujo sanguíneo hacia un órgano está determinado por el grado de vasoconstricción o vasodilatación de sus arteriolas. El índice de flujo sanguíneo hacia un órgano se puede aumentar por dilatación de sus arteriolas o disminuir por constricción de éstas.

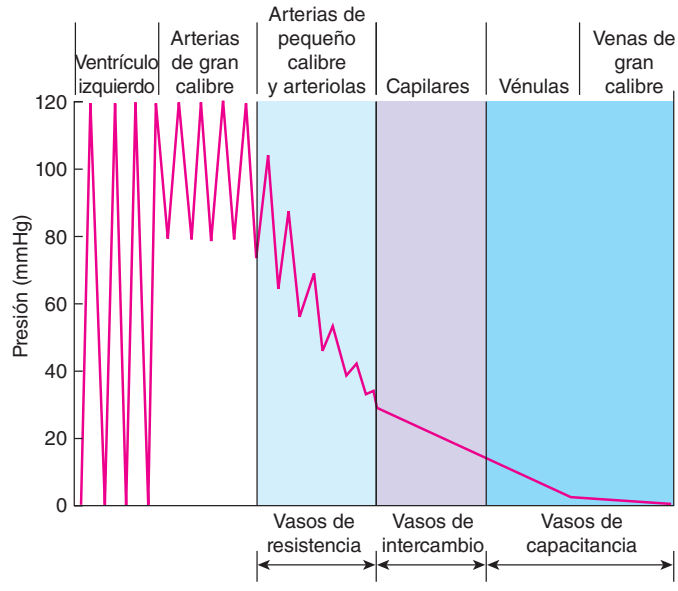


Figura 14-16 **Presión sanguínea en diferentes vasos de la circulación sistémica.** Note que la presión generada por el latido de los ventrículos se disipa en su mayor parte para el momento en que la sangre llega al sistema venoso, y que esta caída de la presión ocurre principalmente a medida que la sangre pasa por las arteriolas y los capilares.

Resistencia periférica total

La suma de todas las resistencias vasculares dentro de la circulación sistémica se llama **resistencia periférica total**. Las arterias que llevan sangre a los órganos por lo general están en paralelo más que en serie entre sí, es decir, la sangre arterial pasa a través de un grupo de vasos de resistencia (arteriolas) antes de regresar al corazón (figura 14-17). Dado que un órgano no está "torrente abajo" de otro en términos de su riego arterial, los cambios de resistencia dentro de un órgano afectan de manera directa el flujo sanguíneo sólo en ese órgano.

No obstante, la vasodilatación de un órgano grande podría disminuir de manera importante la resistencia periférica total y, por este medio, aminorar la presión arterial media. En ausencia de mecanismos compensadores, la fuerza impulsora para el flujo sanguíneo por todos los órganos podría reducirse. Esa situación normalmente se evita por un aumento del gasto cardiaco y por vasoconstricción en otras áreas; por ejemplo, durante el ejercicio de los músculos grandes las arteriolas en los músculos que están haciendo ejercicio están dilatadas. Esto causaría una gran disminución de la presión arterial media si no hubiera compensaciones; sin embargo, la presión arterial en realidad aumenta durante el ejercicio, principalmente debido al gasto cardiaco aumentado y vasoconstricción en las vísceras. Asimismo, los nervios simpáticos producen vasoconstricción cutánea al principio del ejercicio, lo que aumenta la presión arterial. Empero, cuando el ejercicio es prolongado, la producción aumentada de calor metabólico cuenta más que este efecto para aumentar el flujo sanguíneo caliente hacia la piel a fin de mejorar la pérdida de calor (cuadro 14-7).

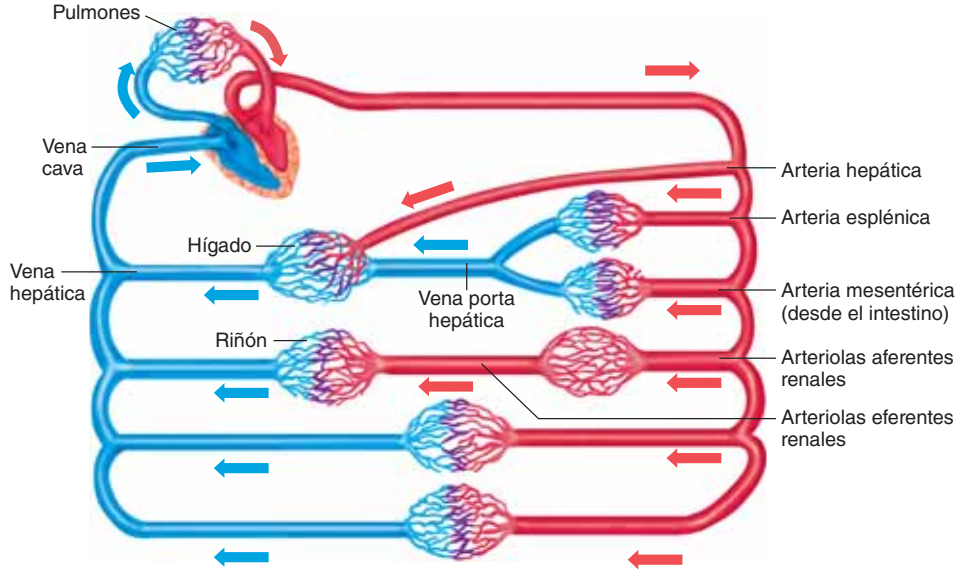


Figura 14-17 **Diagrama de las circulaciones sistémica y pulmonar.** Note que con pocas excepciones (como el flujo sanguíneo en la circulación renal), el flujo sanguíneo arterial está en paralelo más que en serie (la sangre arterial por lo general no fluye desde un órgano hacia otro). AP R

Regulación extrínseca del flujo sanguíneo

El término *regulación extrínseca* se refiere al control por el sistema nervioso autónomo y el sistema endocrino; por ejemplo, la angiotensina II estimula de manera directa el músculo liso vascular para que produzca vasoconstricción. La hormona antidiurética (ADH) también tiene un efecto vasoconstrictor a concentraciones altas; esta es la razón por la cual también se llama *vasopresina*. Con todo, no se cree que este efecto vasopresor de la ADH sea importante en situaciones fisiológicas en humanos.

Regulación por nervios simpáticos

La estimulación del sistema simpático-adrenal produce un incremento del gasto cardiaco (como se comentó), y un aumento de la resistencia periférica total. Este último efecto se debe a estimulación α-adrenérgica (figura 9-10) del músculo liso vascular por noradrenalina y, en menor grado, por adrenalina. Esto produce vasoconstricción de las arteriolas en las vísceras y la piel.

Incluso cuando una persona está tranquila, el sistema simpático-adrenal está activo hasta cierto grado y ayuda a ajustar el "tono" de los músculos lisos vasculares. En este caso, **fibras simpáticas adrenérgicas** (las que liberan noradrenalina) activan receptores α-adrenérgicos para causar una magnitud basal de vasoconstricción en todo el cuerpo. Durante la reacción de lucha o huida, un aumento de la actividad de las fibras adrenérgicas produce vasoconstricción en el tubo digestivo, los riñones y la piel.

Las arteriolas en músculos esqueléticos reciben **fibras simpáticas colinérgicas**, que liberan acetilcolina como un neurotransmisor. Durante la reacción de lucha o huida, la actividad de estas fibras colinérgicas aumenta; esto causa vasodilatación. La vasodilatación en los músculos esqueléticos también se produce por adrenalina secretada por la médula suprarrenal, que estimula receptores β-adrenérgicos. Por ende, durante la reacción de lucha o huida el flujo sanguíneo está disminuido hacia las vísceras y la piel debido a los efectos α-adrenérgicos de vasoconstricción en estos órganos, mientras que el flujo sanguíneo hacia los músculos esqueléticos está aumentado. Esa desviación del flujo sanguíneo hacia los músculos esqueléticos durante situaciones de emergencia puede dar a estos músculos un "margen extra" en la respuesta a la emergencia. Aun así, una vez que empieza el ejercicio, el flujo sanguíneo hacia músculos esqueléticos aumenta mucho más debido a otros mecanismos (que se describirán en breve en el tema Regulación intrínseca del flujo sanguíneo).

APLICACIÓN CLÍNICA

La **cocaína** inhibe la recaptación de noradrenalina hacia los axones adrenérgicos, lo que da por resultado vasoconstricción aumentada inducida por el sistema nervioso simpático. El dolor retroesternal, como resultado de isquemia miocárdica producida de esta manera, es un problema común relacionado con la cocaína. La nicotina proveniente del humo de cigarrillo actúa de manera sinérgica con la cocaína (por estimulación de las neuronas simpáticas posganglionares) para inducir vasoconstricción.

Control parasimpático del flujo sanguíneo

Las terminaciones parasimpáticas en arteriolas siempre son colinérgicas y siempre promueven la vasodilatación. De cualquier modo, la inervación simpática de vasos sanguíneos se limita al tubo digestivo, los genitales externos y las glándulas salivales. Debido a esta distribución limitada, el sistema parasimpático es menos importante que el sistema simpático en el control de la resistencia periférica total.

En el cuadro 14-4 se resume el control extrínseco del flujo sanguíneo.

Regulación paracrina del flujo sanguíneo

Los reguladores paracrinos son moléculas producidas por un tejido, que ayudan a regular otro tejido del mismo órgano (sección 11.7). Los vasos sanguíneos están en particular sujetos a regulación paracrina. De manera específica, el endotelio de la túnica interna produce varios reguladores paracrinos que hacen que el músculo liso de la túnica media se relaje o se contraiga.

La relajación del músculo liso es el resultado de los efectos locales de varias moléculas producidas por el endotelio del vaso, entre ellas **bradicinina**, **óxido nítrico** y varias prostaglandinas, en particular la **prostaglandina I_2 (prostaciclina)**. La relajación del músculo liso vascular produce vasodilatación, un efecto que puede ser útil desde el punto de vista médico. Por ejemplo, la vasodilatación inducida por óxido nítrico explica por qué la *nitroglicerina* y fármacos relacionados (que pueden convertirse en óxido nítrico) son beneficiosos para el tratamiento de la angina de pecho. Como otro ejemplo, las personas con hipertensión pulmonar —enfermedad en la cual el aumento de la resistencia vascular en la circulación pulmonar puede llevar a insuficiencia del ventrículo derecho— a veces se tratan con prostaciclina (prostaglandina I_2) por vía intravenosa.

El endotelio de las arteriolas contiene una enzima, la *óxido nítrico sintetasa endotelial* (*endothelial nitric oxide synthase* [eNOS]), que produce óxido nítrico (NO) a partir de L-arginina. El NO se difunde hacia las células de músculo liso de la túnica media de arteriolas, y activa la enzima guanilato ciclasa, que convierte el GTP en GMP cíclico (cGMP) y pirofosfato (PP_i). El cGMP funciona como un segundo mensajero que, por medio de diversos mecanismos, disminuye la concentración citoplasmática de Ca^{2+}. Esto lleva a relajación de músculo liso y, así, a vasodilatación (figura 20-21).

Muchos científicos creen que el NO, además de funcionar como un regulador paracrino dentro de la pared de los vasos donde se produce, también funciona como una hormona transportada por la sangre hacia vasos distantes. El NO puede unirse a los átomos de azufre de aminoácidos cisteína dentro de la hemoglobina (lo que forma *S-nitrosohemoglobina*, que se abrevia *SNO*), que a continuación puede transportar el NO en la sangre torrente abajo hacia los vasos de otros órganos. La unión de NO a las cisteínas en la hemoglobina es favorecida por concentraciones altas de oxígeno y las concentraciones bajas de oxígeno favorecen la liberación de NO, que produce vasodilatación y, así, flujo sanguíneo aumentado. Sin embargo, todavía no se establece con firmeza la importancia fisiológica de este efecto.

Cuadro 14-4 | Control extrínseco de la resistencia vascular y el flujo sanguíneo

Agente extrínseco	Efecto	Comentarios
Nervios simpáticos		
α-Adrenérgicos	Vasoconstricción	La vasoconstricción es el efecto dominante de la estimulación de nervios simpáticos sobre el sistema vascular, y ocurre en todo el cuerpo
β-Adrenérgicos	Vasodilatación	Hay cierta actividad en arteriolas en músculos esqueléticos y en vasos coronarios, pero los efectos quedan enmascarados por constricción mediada por receptor α dominante
Colinérgicos	Vasodilatación	Los efectos son localizados a arteriolas en músculos esqueléticos, y sólo se producen durante reacciones de defensa (lucha o huida)
Nervios parasimpáticos	Vasodilatación	Los efectos se restringen principalmente al tracto gastrointestinal, los genitales externos y las glándulas salivales, y tienen poco efecto sobre la resistencia periférica total
Angiotensina II	Vasoconstricción	Un potente vasoconstrictor que se produce como resultado de secreción de renina a partir de los riñones, puede funcionar para ayudar a mantener presión de filtración adecuada en los riñones cuando el flujo sanguíneo y la presión arterial sistémicos están reducidos
ADH (vasopresina)	Vasoconstricción	Aunque los efectos de esta hormona sobre la resistencia vascular y la presión arterial en animales anestesiados están bien documentados, hay controversias respecto a la importancia de estos efectos en seres humanos conscientes
Histamina	Vasodilatación	La histamina promueve vasodilatación localizada durante inflamación y reacciones alérgicas.
Bradicininas	Vasodilatación	Las bradicininas son polipéptidos secretados por las glándulas sudoríparas y por el endotelio de los vasos sanguíneos; promueven la vasodilatación local
Prostaglandinas	Vasodilatación o vasoconstricción	Las prostaglandinas son ácidos grasos cíclicos que pueden producirse en casi todos los tejidos, incluso las paredes de los vasos sanguíneos. La prostaglandina I_2 es un vasodilatador, mientras que el tromboxano A_2 es un vasoconstrictor. Hay controversias respecto a la importancia fisiológica de estos efectos

El endotelio también produce reguladores paracrinos que promueven la vasoconstricción. Entre ellos destacan el polipéptido **endotelina-1**; este regulador paracrino estimula la vasoconstricción de arteriolas, lo que aumenta la resistencia periférica total. Ahora se dispone médicamente de antagonistas del receptor de endotelina-1 para bloquear el efecto vasoconstrictor de esta última y, así, promover la vasodilatación. Por ejemplo, los antagonistas de receptor de endotelina-1 pueden usarse para ayudar a tratar hipertensión pulmonar. En la fisiología normal, los efectos de la endotelina-1 se pueden equilibrar con el NO para ayudar a regular el flujo sanguíneo y la presión arterial.

Regulación intrínseca del flujo sanguíneo

Los mecanismos intrínsecos o "integrados", dentro de órganos individuales proporcionan una regulación localizada de la resistencia vascular y el flujo sanguíneo. **Autorregulación** se refiere a la capacidad de algunos órganos —en particular el cerebro y los riñones— para utilizar mecanismos de control intrínsecos para mantener un flujo sanguíneo relativamente constante a pesar de fluctuaciones amplias de la presión arterial. Los mecanismos intrínsecos se clasifican como *miogénicos* o *metabólicos.*

Mecanismos de control miogénicos

Si la presión arterial y el flujo a través de un órgano son insuficientes —si la *perfusión* del órgano con sangre es insuficiente—, el metabolismo del órgano no se puede mantener más allá de un periodo limitado. Sin embargo, la presión arterial excesivamente alta también puede ser peligrosa, en particular en el encéfalo, porque esto puede dar por resultado rotura de vasos sanguíneos finos (lo que causa accidente cerebrovascular).

La autorregulación del flujo sanguíneo ayuda a mitigar estas posibilidades. Los cambios de la presión arterial sistémica se compensan en el encéfalo y en algunos otros órganos por las respuestas apropiadas del músculo liso vascular. Un decremento de la presión arterial hace que los vasos cerebrales se dilaten, de modo que puede mantenerse flujo sanguíneo adecuado a pesar de la presión disminuida. En contraste, la presión arterial alta hace que los vasos cerebrales se constriñan, de modo que se protege a los vasos más finos torrente abajo contra la presión alta. Estas respuestas son miogénicas; éstas son respuestas directas del músculo liso vascular a cambios de presión.

Mecanismos de control metabólico

La vasodilatación local dentro de un órgano puede ocurrir como resultado del ambiente químico creado por el metabolismo del órgano. Las condiciones químicas localizadas que promueven la vasodilatación son 1) *decremento de las concentraciones de oxígeno* que se producen por índice metabólico aumentado; 2) *incremento de las concentraciones de dióxido de carbono*; 3) *decremento del pH tisular* (debido a CO_2, ácido láctico y otros productos metabólicos), y 4) *liberación de K^+ y reguladores paracrinos* (como adenosina, óxido nítrico y otros) a partir de las células tisulares. Por medio de estos cambios químicos, el órgano emite señales a sus vasos sanguíneos de que necesita aumento del aporte de oxígeno.

La vasodilatación que ocurre en respuesta al metabolismo de los tejidos puede demostrarse al constreñir el aporte sanguíneo hacia un área durante un tiempo breve, y después eliminar la constricción. La constricción permite que se acumulen productos metabólicos al evitar drenaje venoso del área. Cuando se elimina la constricción y se reanuda el flujo sanguíneo, los productos metabólicos que se han acumulado causan vasodilatación. Así, el tejido se ve rojo. Esta respuesta se llama **hiperemia reactiva**. Un aumento similar del flujo sanguíneo ocurre en músculos esqueléticos y otros órganos como resultado del metabolismo aumentado, lo que recibe el nombre de **hiperemia activa**. El flujo sanguíneo aumentado puede eliminar por lavado los metabolitos vasodilatadores, de modo que algunos minutos después de que termina el ejercicio el flujo sanguíneo puede disminuir hasta las cifras previas al ejercicio.

PUNTOS DE CONTROL

6a. Describa la relación entre el flujo sanguíneo, presión arterial y resistencia vascular.

6b. Describa la relación entre resistencia vascular y el radio de un vaso. Explique cómo el flujo sanguíneo puede desviarse desde un órgano hacia otro.

7a. Explique cómo la resistencia vascular y el flujo sanguíneo están regulados por a) fibras adrenérgicas simpáticas, b) fibras colinérgicas simpáticas y c) fibras parasimpáticas.

7b. Describa la formación del óxido nítrico y su acción. ¿Por qué se considera esta molécula un regulador paracrino?

7c. Describa la *autorregulación*. Explique cómo este proceso ocurre por medio de mecanismos miogénicos y metabólicos.

14.4 FLUJO SANGUÍNEO HACIA EL CORAZÓN Y LOS MÚSCULOS ESQUELÉTICOS

El flujo sanguíneo hacia el corazón y los músculos esqueléticos está regulado por mecanismos tanto extrínsecos como intrínsecos. Tales mecanismos proporcionan incremento del flujo sanguíneo cuando los requerimientos metabólicos de estos tejidos aumentan durante el ejercicio.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

8. Explicar los mecanismos que regulan el flujo sanguíneo hacia el corazón y los músculos esqueléticos.

9. Describir los cambios circulatorios que ocurren durante el ejercicio.

La supervivencia exige que el corazón y el encéfalo reciban un aporte adecuado de sangre en todo momento. La capacidad de los músculos esqueléticos para mostrar respuesta con rapidez en emergencias y para mantener magnitudes de actividad altas continuas también puede tener importancia crucial para la supervivencia. Durante esos momentos, es necesario que se mantengan índices altos de flujo sanguíneo hacia los músculos esqueléticos sin comprometer el flujo sanguíneo hacia el corazón y el encéfalo. Esto se logra mediante mecanismos que aumentan el gasto cardiaco y desvían la sangre en dirección contraria a las vísceras y la piel, de modo que el corazón, los músculos esqueléticos y el encéfalo reciban una mayor proporción del flujo sanguíneo total.

PISTAS de investigación clínica

Cuando se encontró a Charlie, estaba deshidratado y su pulso era débil.

- ¿Cómo afectó la deshidratación el volumen sistólico, e hizo que el pulso de Charlie fuera débil?

Requerimientos aeróbicos del corazón

Las arterias coronarias riegan un enorme número de capilares, que están empacados dentro del miocardio a una densidad que varía de 2 500 a 4 000 por milímetro cúbico de tejido. En comparación, los músculos esqueléticos de contracción rápida tienen una densidad capilar de 300 a 400 por milímetro cúbico de tejido. Como consecuencia de su mayor densidad de capilares, cada célula miocárdica está dentro de sólo 10 µm de un capilar, en comparación con una distancia promedio de 70 µm en otros órganos. Así, el intercambio de gases mediante difusión entre células miocárdicas y sangre capilar ocurre con mucha rapidez.

La contracción del miocardio exprime las arterias coronarias. Por esta razón, a diferencia de otros órganos, el flujo sanguíneo en los vasos coronarios es menor durante la sístole que durante la diástole. Por ejemplo, sólo 15 a 20% del flujo sanguíneo a través del ventrículo izquierdo ocurre durante la sístole cuando una persona no está haciendo ejercicio. No obstante, el miocardio contiene grandes cantidades de *mioglobina*, un pigmento relacionado con la hemoglobina (las moléculas en los eritrocitos que transportan oxígeno). La mioglobina en el miocardio almacena oxígeno durante la diástole y lo libera durante la sístole. De esta manera, las células miocárdicas pueden recibir un aporte continuo de oxígeno aun cuando el flujo sanguíneo coronario está temporalmente reducido durante la sístole.

Además de contener grandes cantidades de mioglobina, el músculo cardiaco contiene muchas mitocondrias y enzimas respiratorias aeróbicas. Esto indica que —aún más que los músculos esqueléticos de contracción lenta— el corazón está altamente especializado para la respiración aeróbica. Casi todo el ATP producido en el corazón es un resultado de la respiración aeróbica y la fosforilación oxidativa dentro de mitocondrias (sección 5.2). Esto es tan eficaz que los científicos estiman que el ATP dentro de células miocárdicas es recambiado por completo (desintegrado y resintetizado) cada 10 segundos. El corazón en reposo obtiene 50 a 70% de este ATP a partir de acetil-CoA producida por la β-oxidación de ácidos grasos (figura 5-14). El balance de ATP se deriva casi por igual de la respiración aeróbica de glucosa y lactato.

El corazón normal siempre respira de manera aeróbica, incluso durante el ejercicio pesado cuando la demanda metabólica de oxígeno puede incrementarse hasta seis veces las cifras en reposo (en su mayor parte debido a incremento de la frecuencia cardiaca). Este requerimiento aumentado de oxígeno se satisface principalmente por medio de un incremento correspondiente del flujo sanguíneo coronario, desde alrededor de 80 ml en reposo hasta aproximadamente 400 ml por minuto por 100 g de tejido durante el ejercicio pesado.

Regulación del flujo sanguíneo coronario

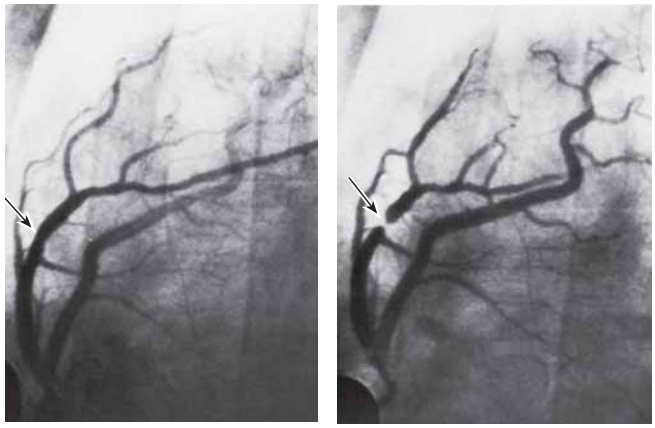
Las arteriolas coronarias contienen receptores tanto α como β-adrenérgicos, que promueven la vasoconstricción y la vasodilatación, respectivamente. La noradrenalina liberada por fibras nerviosas simpáticas estimula los receptores α-adrenérgicos para que aumenten la resistencia vascular en reposo. La adrenalina liberada por la médula suprarrenal puede estimular los receptores β-adrenérgicos para que produzcan vasodilatación cuando el sistema simpático-adrenal se activa durante la reacción de lucha o huida.

Durante ejercicio intenso, el consumo de oxígeno del miocardio puede aumentar desde cuatro hasta seis veces las cifras en reposo. Esto involucra una β-oxidación aumentada de ácidos grasos y un incremento aún mayor de la oxidación de glucosa, lo cual requiere un aumento de 4 a 6 veces del flujo sanguíneo coronario debido a vasodilatación. La vasodilatación y el decremento de la resistencia de la circulación coronaria durante el ejercicio se producen en parte por cambios del sistema simpático-adrenal, pero en su mayor parte por cambios metabólicos intrínsecos. A medida que el metabolismo del miocardio aumenta, hay incremento de las concentraciones químicas locales de dióxido de carbono, K^+ y reguladores paracrinos liberados que incluyen NO, adenosina y prostaglandinas; éstos actúan de manera directa sobre el músculo liso vascular para causar vasodilatación. El entrenamiento con ejercicio 1) aumenta la densidad de arteriolas y capilares coronarios, 2) incrementa la producción de óxido nítrico para promover la vasodilatación, y 3) disminuye la compresión de los vasos coronarios durante la sístole, debido a la frecuencia cardiaca (y, así, frecuencia de sístoles) más baja en atletas entrenados.

APLICACIÓN CLÍNICA

En circunstancias anormales el flujo sanguíneo hacia el miocardio puede ser inadecuado, lo que da por resultado isquemia miocárdica (sección 13.7). El flujo inadecuado puede deberse a bloqueo por ateromas, o coágulos de sangre, o ambos, o a espasmo muscular de una arteria coronaria (figura 14-18). La oclusión de una arteria coronaria puede visualizarse al insertar un catéter (tubos de plástico) en una arteria humeral o femoral hasta la abertura de las arterias coronarias en la aorta, y después inyectar un medio de contraste radiográfico. La imagen así obtenida es una **angiografía**.

En una técnica llamada **angioplastia con balón**, se usa un balón inflable para abrir las arterias coronarias. Con todo, suele ocurrir *reestenosis* (recurrencia del estrechamiento). Por esta razón, puede insertarse un soporte cilíndrico llamado **endoprótesis** para ayudar a mantener abierta la arteria. Si la oclusión es suficientemente grande, puede efectuarse una **derivación coronaria**; en este procedimiento, un tramo del vaso sanguíneo, por lo general tomado de la vena safena en la pierna, se sutura a la aorta y a la arteria coronaria en un sitio más allá de la oclusión (figura 14-19).



(*a*) (*b*)

Figura 14-18 Angiografías de la arteria coronaria izquierda de un paciente cardiaco. Estas angiografías se obtuvieron *a*) cuando el ECG del paciente fue normal y *b*) cuando el ECG mostró evidencia de isquemia miocárdica. AP R

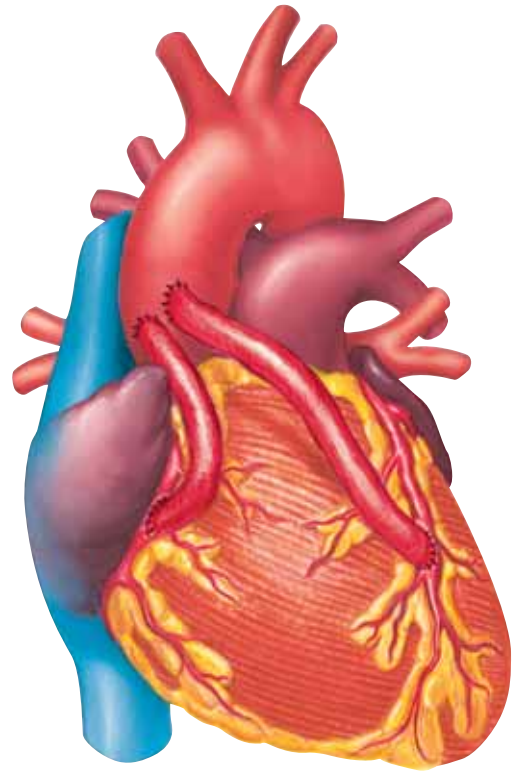


Figura 14-19 Diagrama de intervención quirúrgica de derivación de arteria coronaria. Por lo general se usan segmentos de la vena safena del paciente como vasos para derivación coronaria.

Cuadro 14-5 | Cambios del flujo sanguíneo hacia músculo esquelético en condiciones de reposo y ejercicio

Estado	Flujo sanguíneo (ml/min)	Mecanismo
Reposo	1 000	Estimulación simpática adrenérgica alta de receptores α vasculares, lo que causa vasoconstricción
Inicio de ejercicio	Aumentado	Dilatación de arteriolas en músculos esqueléticos debido a actividad de nervios simpáticos colinérgicos y estimulación de receptores β-adrenérgicos por la hormona adrenalina
Ejercicio pesado	20 000	Disminución de la actividad α-adrenérgica Aumento de la actividad simpática colinérgica Incremento del índice metabólico de los músculos que están haciendo ejercicio, lo que produce vasodilatación intrínseca

Regulación del flujo sanguíneo a través de músculos esqueléticos

Las arteriolas en los músculos esqueléticos, como las de la circulación coronaria, tienen una resistencia vascular alta en reposo como resultado de estimulación simpática α-adrenérgica. Esto produce un flujo sanguíneo relativamente bajo. Dado que los músculos tienen una masa tan grande, aún reciben 20 a 25% del flujo sanguíneo total en el cuerpo en reposo. Asimismo, al igual que en el corazón, el flujo sanguíneo en un músculo esquelético disminuye cuando el músculo se contrae y exprime sus arteriolas y, de hecho, el flujo sanguíneo se suspende por completo cuando el músculo se contrae más allá de alrededor de 70% de su mínimo. Así, el dolor y la fatiga ocurren con mucha mayor rapidez cuando se sostiene una contracción isométrica (en el ejercicio *estático*) que cuando se efectúan contracciones isotónicas rítmicas (en el ejercicio *dinámico*).

Además de fibras adrenérgicas, que promueven la vasoconstricción por estimulación de receptores α-adrenérgicos, también hay fibras simpáticas colinérgicas en los músculos esqueléticos. Estas fibras colinérgicas, junto con la estimulación de receptores β-adrenérgicos por la hormona adrenalina, estimulan la vasodilatación como parte de la respuesta de lucha o huida a cualquier estado que genere estrés, incluso el existente justo antes del ejercicio (cuadro 14-5). Estos controles extrínsecos se han comentado con anterioridad, y funcionan para regular el flujo sanguíneo a través de músculos en reposo y en el momento de la anticipación de ejercicio.

A medida que progresa el ejercicio, la vasodilatación y el flujo sanguíneo aumentado en el músculo esquelético que ocurren se deben casi por completo al control metabólico intrínseco. El índice metabólico alto de los músculos esqueléticos durante el ejercicio causa cambios locales, como incremento de las concentraciones de dióxido de carbono, pH disminuido (debido a ácido carbónico y ácido láctico), oxígeno disminuido, K^+ extracelular aumentado y secreción de adenosina. Al igual que en el control intrínseco de la circulación coronaria, estos cambios causan vasodilatación de arteriolas en músculos esqueléticos; esto disminuye la resistencia vascular y aumenta el flujo sanguíneo. Como resultado de estos cambios, los músculos esqueléticos pueden recibir hasta 85% del flujo sanguíneo total en el cuerpo durante el ejercicio máximo (figura 14-20).

Cuadro 14-6 | Relación entre la edad y la frecuencia cardiaca máxima promedio*

Edad	Frecuencia cardiaca máxima
20 a 29	190 latidos/min
30 a 39	160 latidos/min
40 a 49	150 latidos/min
50 a 59	140 latidos/min
Más de 60	130 latidos/min

*La frecuencia cardiaca máxima puede estimarse al restar la edad a 220.

Cambios circulatorios durante el ejercicio

Tanto la frecuencia respiratoria como la frecuencia del pulso aumentan en el transcurso de un segundo de ejercicio, lo que sugiere que la corteza motora que se encarga de originar el ejercicio también influye sobre los ajustes cardiovasculares al ejercicio. Aun así, los cambios cardiovasculares durante el ejercicio también son afectados por retroalimentación sensorial desde los músculos que se están contrayendo, y por el reflejo barorreceptor (que se comenta brevemente junto con la regulación de la presión arterial). Estos mecanismos aumentan la actividad del sistema simpático-adrenal y reducen la actividad de nervios parasimpáticos durante el ejercicio. Como resultado, hay un incremento de la frecuencia cardiaca, el volumen sistólico y el gasto cardiaco.

La resistencia vascular a través de músculos disminuye durante el ejercicio dinámico pero aumenta durante ejercicio estático (isométrico), mientras que la resistencia al flujo a través de los órganos viscerales y la piel aumenta en los ejercicios tanto estático como dinámico. La resistencia aumentada a través de las vísceras y la piel es producida por vasoconstricción debida a actividad aumentada de fibras simpáticas adrenérgicas. En resumen, el flujo sanguíneo a través de músculos que están haciendo ejercicio de manera dinámica se incrementa debido a: 1) flujo sanguíneo total (gasto cardiaco) aumentado; 2) vasodilatación metabólica en los músculos que están haciendo ejercicio, y 3) la derivación de sangre en dirección contraria a las vísceras y la piel. Por razones similares, el flujo sanguíneo coronario hacia el músculo cardiaco también aumenta de manera significativa durante el ejercicio.

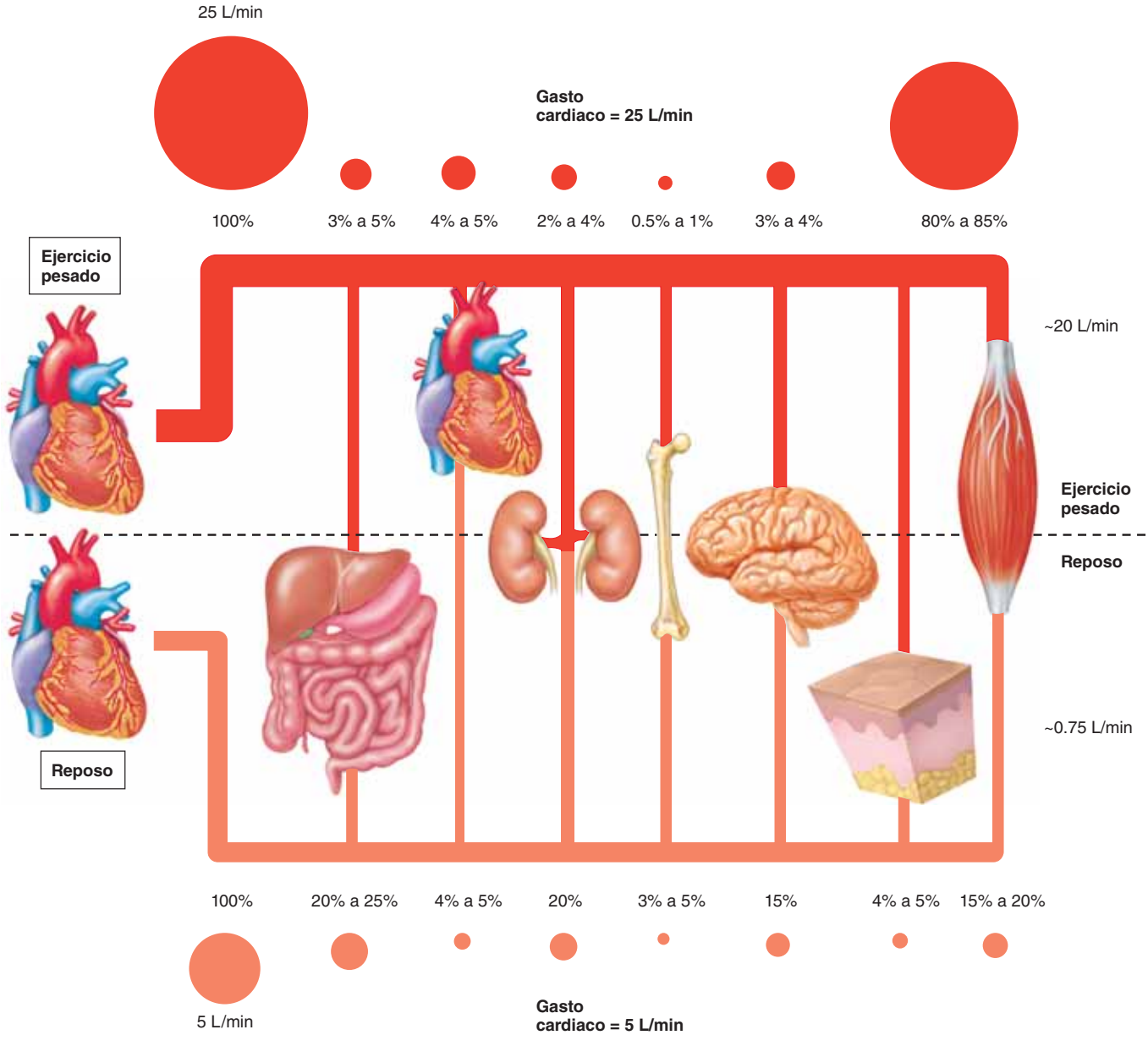


Figura 14-20 **Distribución de flujo sanguíneo (gasto cardiaco) durante reposo y ejercicio pesado.** En reposo, el gasto cardiaco es de 5 L por minuto (*parte inferior de la figura*); durante el ejercicio pesado el gasto cardiaco aumenta a 25 L por minuto (*parte superior de la figura*). Por ejemplo, en reposo, el encéfalo recibe 15% de 5 L por minuto (750 ml/min), mientras que durante el ejercicio recibe 3 a 4% de 25 L por minuto (0.03 × 25 L/min = 750 ml/min; a 4%, el encéfalo recibe 1 000 ml/min). El flujo hacia los músculos esqueléticos aumenta más de 20 veces porque el gasto cardiaco total se incrementa (desde 5 hasta 25 L/min), y porque el porcentaje del total recibido por los músculos aumenta desde 15 hasta 80%. Note que el porcentaje del flujo sanguíneo hacia la piel durante ejercicio pesado fue inmensurablemente bajo, de modo que no se indica un porcentaje. Asimismo, los porcentajes para el flujo sanguíneo hacia diferentes órganos en reposo sólo suman 95% porque estos porcentajes son promedios estimados.

El flujo sanguíneo total hacia el cerebro es relativamente constante (figura 14-20), pero estudios recientes sugieren que el flujo sanguíneo cerebral aumenta un poco durante el ejercicio leve a moderado. Se cree que esto se produce por vasodilatación inducida por metabolismo aumentado de las regiones cerebrales de las cuales depende el control motor y la información somatosensorial. En contraste, durante ejercicio más intenso (a más de 60% de la captación máxima de oxígeno) el flujo sanguíneo cerebral disminuye un poco. Esto se debe a que la persona hiperventila, lo cual disminuye el CO_2 sanguíneo y, así, produce vasoconstricción cerebral. Esta vasoconstricción cerebral durante el ejercicio extenuante puede contribuir a fatiga central (sección 12.4).

Durante el ejercicio, el gasto cardiaco puede aumentar cinco veces, desde alrededor de 5 L por minuto hasta aproximadamente 25 L por minuto. Lo anterior se debe principalmente a un incremento de la frecuencia cardiaca. De cualquier modo, la frecuencia cardiaca sólo puede aumentar hasta un valor máxi-

Cuadro 14-7 | Cambios cardiovasculares durante el ejercicio moderado

Variable	Cambio	Mecanismos
Gasto cardiaco	Aumentado	Frecuencia cardiaca y volumen sistólico aumentados
Frecuencia cardiaca	Aumentado	Actividad de nervios simpáticos aumentada; actividad disminuida del nervio vago
Volumen sistólico	Aumentado	Contractilidad miocárdica aumentada debido a estimulación por el sistema simpático-adrenal; resistencia periférica total disminuida
Resistencia periférica total	Disminuido	Vasodilatación de arteriolas en músculos esqueléticos (y en la piel cuando se necesitan ajustes termorreguladores)
Presión arterial	Aumentado	Aumento de las presiones sistólica y de pulso debido principalmente a incremento del gasto cardiaco; la presión diastólica aumenta menos debido a disminución de la resistencia periférica total
Volumen al final de la diástole	Sin cambio	El decremento del tiempo de llenado a frecuencias cardiacas altas se compensa por aumento de la presión venosa y de la actividad de la bomba de músculo esquelético, y por decremento de la presión intratorácica que ayuda al retorno venoso
Flujo sanguíneo hacia el corazón y los músculos	Aumentado	El metabolismo muscular aumentado produce vasodilatación intrínseca; ayudado por el aumento del gasto cardiaco y de la resistencia vascular en órganos viscerales
Flujo sanguíneo hacia órganos viscerales	Disminuido	Vasoconstricción en el tubo digestivo, el hígado y los riñones debido a estimulación de nervios simpáticos
Flujo sanguíneo hacia la piel	Aumentado	El calor metabólico producido por los músculos que están haciendo ejercicio produce un reflejo (que comprende el hipotálamo) que reduce la constricción simpática de derivaciones arteriovenosas y arteriolas
Flujo sanguíneo hacia el cerebro	Sin cambio*	Autorregulación de vasos cerebrales, que mantiene constante el flujo sanguíneo cerebral a pesar de aumento de la presión arterial

* Puede haber ligeros cambios en el flujo sanguíneo cerebral (vea texto), pero la magnitud de tales cambios es atenuada por la autorregulación secundaria a los mecanismos de control miogénicos.

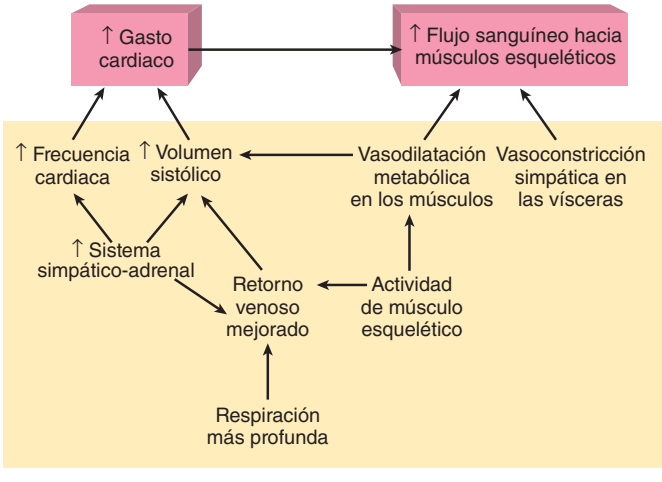


Figura 14-21 Adaptaciones cardiovasculares al ejercicio. Estas adaptaciones 1) aumentan el gasto cardiaco y, así, el flujo sanguíneo total, y 2) causan vasodilatación en los músculos que están haciendo ejercicio, lo que desvía una proporción más alta del flujo sanguíneo hacia esos músculos.

mo (cuadro 14-6), determinado principalmente por la edad de la persona. En atletas bien entrenados, el volumen sistólico también puede incrementarse de manera significativa, lo que permite a estos individuos alcanzar gastos cardiacos durante el ejercicio extenuante hasta seis a siete veces mayores que sus valores en reposo. Este gasto cardiaco alto da por resultado aumento del aporte de oxígeno a los músculos que están haciendo ejercicio; ésta es la principal razón para la captación máxima de oxígeno ($\dot{V}_{O_2}$ máx) mucho más alta que el promedio, de los atletas pertenecientes a la élite de más alto rendimiento (capítulo 12).

En la mayoría de las personas, el incremento del volumen sistólico que ocurre durante el ejercicio no excederá 35%. El hecho de que el volumen sistólico pueda aumentar durante el ejercicio quizá sea sorprendente a primera vista, dado que el corazón tiene menos tiempo para llenarse con sangre entre los latidos cuando está bombeando más rápido. Sin embargo, a pesar del latido más rápido, el volumen al final de la diástole durante el ejercicio no está disminuido. Esto se debe a que el retorno venoso es auxiliado por la acción mejorada de las bombas de músculo esquelético y por movimientos respiratorios aumentados del diafragma durante el ejercicio (figura 14-21). El volumen al final de la diástole no cambia de manera significativa durante el ejercicio, de modo que cualquier incremento del volumen sistólico que ocurre debe depender de un incremento de la proporción de sangre eyectada por cada sístole.

La proporción del volumen al final de la diástole eyectado por cada sístole puede aumentar desde 60% en reposo hasta 90% durante el ejercicio pesado. Esta *fracción de eyección* aumentada se produce por el incremento de la contractilidad que es el resultado de la estimulación simpático-adrenal. También puede haber un decremento de la resistencia periférica total como resultado de vasodilatación en los músculos esqueléticos que están haciendo ejercicio, lo que disminuye la poscarga y, así, aumenta más el incremento del volumen sistólico. El cuadro 14-7 resume los cambios cardiovasculares que ocurren durante el ejercicio.

El entrenamiento de resistencia a menudo suscita disminución de la frecuencia cardiaca, e incremento del volumen sistólico, en reposo. La disminución de la frecuencia cardiaca en

reposo se produce por mayor inhibición del nodo SA por el nervio vago. Se cree que el volumen sistólico en reposo aumentado se debe a un incremento del volumen sanguíneo; de hecho, se ha mostrado en estudios que el volumen sanguíneo puede aumentar alrededor de 500 ml después de sólo ocho días de entrenamiento. Estas adaptaciones permiten al atleta entrenado producir un incremento proporcional más grande del gasto cardiaco, y alcanzar un gasto cardiaco absoluto más alto durante el ejercicio. Ese gasto cardiaco grande es la principal razón para la mejora del aporte de oxígeno a los músculos esqueléticos que ocurre como resultado de entrenamiento de resistencia.

PUNTOS DE CONTROL

8. Describa el flujo sanguíneo y el aporte de oxígeno al miocardio durante la sístole y la diástole.

9a. Explique cómo afecta el ejercicio el flujo sanguíneo hacia el corazón. Mencione cómo está regulado el flujo sanguíneo hacia el corazón en reposo y durante el ejercicio.

9b. Describa los mecanismos que producen vasodilatación en músculos que están haciendo ejercicio. Liste los cambios cardiovasculares que contribuyen al flujo sanguíneo aumentado hacia dichos músculos.

9c. Explique cómo el volumen sistólico puede aumentar durante el ejercicio pese a un tiempo más breve disponible para que las cavidades del corazón se llenen con sangre.

14.5 FLUJO SANGUÍNEO HACIA EL ENCÉFALO Y LA PIEL

Mecanismos de control intrínsecos ayudan a mantener un flujo sanguíneo relativamente constante al encéfalo. En contraste, el flujo sanguíneo hacia la piel puede variar demasiado en respuesta a la regulación por la estimulación nerviosa simpática.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

10. Explicar cómo está regulado el flujo sanguíneo hacia el encéfalo.

11. Explicar cómo está regulado el flujo sanguíneo hacia la piel.

El examen de los flujos sanguíneos cerebral y cutáneo es un estudio de contrastes. El flujo sanguíneo cerebral está regulado principalmente por mecanismos intrínsecos; el cutáneo está regulado por mecanismos extrínsecos. El flujo sanguíneo cerebral es relativamente constante y el cutáneo muestra más variación que el flujo sanguíneo hacia otros órganos. El encéfalo es el órgano que puede tolerar menos los índices bajos de flujo sanguíneo, mientras que la piel puede tolerarlos mejor que cualquier otro órgano.

Circulación cerebral

Cuando el encéfalo queda privado de oxígeno durante sólo algunos segundos, hay pérdida del conocimiento; puede ocurrir lesión encefálica irreversible después de algunos minutos. Por estas razones, el flujo sanguíneo cerebral se mantiene notoriamente constante a alrededor de 750 ml por minuto. Esto asciende a aproximadamente 15% del gasto cardiaco total en reposo.

A diferencia del flujo sanguíneo coronario y en el músculo esquelético, bajo circunstancias normales el flujo sanguíneo cerebral no está muy influido por la actividad nerviosa simpática. Sólo cuando la presión arterial media aumenta a alrededor de 200 mmHg los nervios simpáticos causan un grado importante de vasoconstricción en la circulación cerebral. Esta vasoconstricción ayuda a proteger arteriolas de pequeño calibre y de pared delgada contra rotura bajo la presión y, así, ayuda a prevenir enfermedad cerebrovascular (apoplejía).

En el rango normal de presiones arteriales, el flujo sanguíneo cerebral está regulado casi en su totalidad por mecanismos intrínsecos locales, proceso llamado *autorregulación*, como se mencionó. Estos mecanismos ayudan a asegurar un índice de flujo sanguíneo relativamente constante a pesar de cambios de la presión arterial sistémica. La autorregulación del flujo sanguíneo cerebral se logra mediante mecanismos tanto miogénicos como metabólicos.

Regulación miogénica

La regulación miogénica ocurre cuando hay variación de la presión arterial sistémica. Cuando la presión arterial disminuye, las arterias cerebrales se dilatan de manera automática; cuando la presión aumenta, se constriñen. Esto ayuda a mantener un índice de flujo constante durante las variaciones de presión normales que ocurren durante el reposo, el ejercicio y estados emocionales.

Los vasos cerebrales también son sensibles a la concentración de dióxido de carbono (CO_2) de la sangre arterial. Cuando la concentración de CO_2 aumenta como resultado de ventilación insuficiente (hipoventilación), las arteriolas cerebrales se dilatan. Se cree que esto se debe a decrementos del pH del líquido cefalorraquídeo más que a un efecto directo del CO_2 sobre los vasos cerebrales. Por el contrario, cuando el CO_2 arterial disminuye por debajo de lo normal durante hiperventilación, los vasos cerebrales se constriñen. El decremento resultante del flujo sanguíneo cerebral es el origen del mareo que ocurre durante la hiperventilación.

Regulación metabólica

Aunque los mecanismos que acaban de describirse mantienen un flujo sanguíneo cerebral total relativamente constante, las regiones particulares del encéfalo que son más activas reciben un flujo sanguíneo aumentado. De hecho, las regiones activas del encéfalo son *hiperémicas* —su flujo sanguíneo en realidad excede los requerimientos aeróbicos de estas neuronas activas.

Esta desviación de sangre entre diferentes regiones del encéfalo ocurre porque las arteriolas cerebrales muestran sensibilidad extrema a cambios locales de actividad metabólica, de modo que las regiones del encéfalo con la actividad metabólica

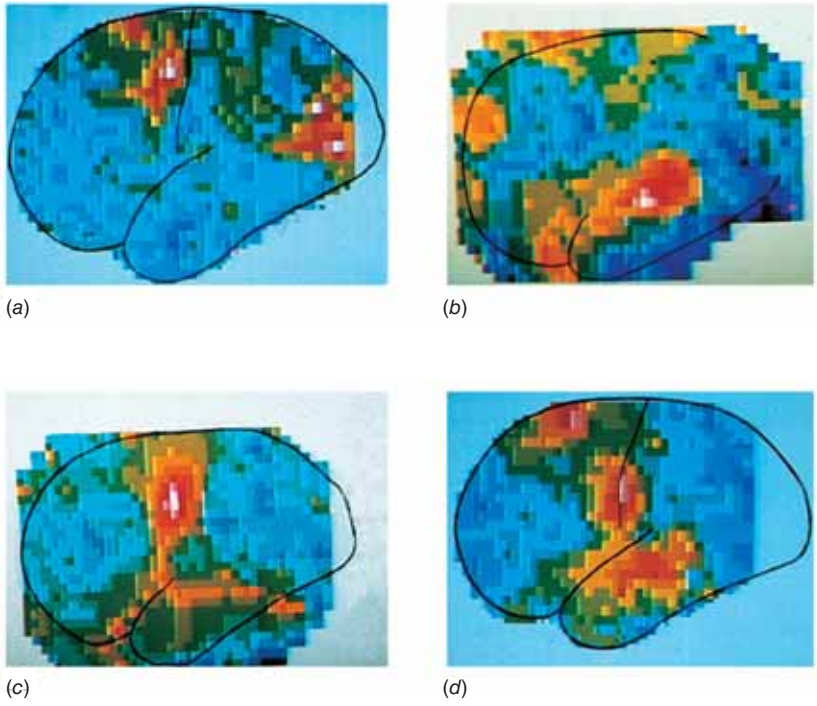


Figura 14-22 Patrones cambiantes de flujo sanguíneo en el encéfalo. *a*) Un sujeto está siguiendo un objeto en movimiento con los ojos; se observa actividad alta sobre el lóbulo occipital (corteza visual). *b*) Un individuo está escuchando palabras; se observa actividad alta sobre el lóbulo temporal (corteza auditiva). *c*) La persona mueve los dedos en el lado opuesto del cuerpo (contralateral) al hemisferio cerebral que se está registrando; se observa actividad sobre la corteza motora. *d*) El sujeto cuenta hasta 20; se observa actividad sobre el área de la boca de la corteza motora, el área motora complementaria, y la corteza auditiva. AP R

más alta reciben la mayor cantidad de sangre. De hecho, áreas en el encéfalo que controlan procesos específicos se han mapeado mediante los patrones cambiantes de flujo sanguíneo que se producen cuando se activan estas áreas. Por ejemplo, los estímulos visuales y auditivos aumentan el flujo sanguíneo hacia las áreas sensoriales apropiadas de la corteza cerebral, mientras que las actividades motoras, como los movimientos de los ojos, los brazos y los órganos del lenguaje, suscitan diferentes patrones de flujo sanguíneo (figura 14-22).

Los mecanismos por los cuales la actividad aumentada dentro de una región del encéfalo causa incremento del flujo sanguíneo hacia esa región son complejos y no se entienden por completo. Las neuronas activadas liberan muchas sustancias que estimulan la vasodilatación, entre ellas K^+, adenosina y NO. La estrecha asociación de los astrocitos tanto con neuronas como con vasos cerebrales (figura 7-10) sugiere que también pueden tener una participación. De hecho, se ha mostrado que los astrocitos secretan sustancias químicas vasodilatadoras (incluso prostaglandina E_2 y monóxido de carbono) cuando son estimulados por el neurotransmisor glutamato, liberado hacia la sinapsis por neuronas. Las moléculas liberadas por astrocitos y neuronas activas también podrían estimular las células endoteliales de las arteriolas para que produzcan vasodilatadores, entre ellos NO.

De esta manera, las neuronas, los astrocitos y las células endoteliales forman unidades funcionantes que acoplan actividad neural aumentada a vasodilatación y, así, a incremento del flujo sanguíneo. La vasodilatación local puede propagarse torrente arriba, a lo largo de la pared de la arteriola hacia los vasos de la piamadre por medio de uniones intercelulares comunicantes (conexiones comunicantes), que están situadas entre células endoteliales adyacentes y células de músculo liso adyacentes. Esto podría servir para aumentar con mayor eficacia el flujo sanguíneo hacia las regiones del encéfalo más activas.

Flujo sanguíneo cutáneo

La piel es la cobertura externa del cuerpo y, como tal, sirve como la primera línea de defensa contra la invasión por microorganismos productores de enfermedad. La piel, como la interfaz entre los ambientes interno y externo, también ayuda a mantener una temperatura corporal profunda constante pese a cambios de la temperatura ambiente (externa), proceso llamado *termorregulación.* La delgadez y el área grande de la piel (1.0 a 1.5 mm de grosor; 1.7 a 1.8 m^2 de área de superficie) hacen de ella un eficaz radiador de calor cuando la temperatura corporal aumenta por arriba de la temperatura ambiente. La transferencia de calor desde el cuerpo hacia el ambiente externo es auxiliada por el flujo de sangre caliente por asas capilares cerca de la superficie de la piel.

El flujo sanguíneo por la piel está ajustado para mantener la temperatura corporal profunda a alrededor de 37 °C (98.6 °F). Estos ajustes se hacen mediante variaciones del grado de constricción o dilatación de arteriolas ordinarias, y de **anastomosis arteriovenosas** singulares (figura 14-23). Estos últimos vasos, que se encuentran predominantemente en las yemas de los dedos, las palmas, los dedos de los pies, plantas, pabellones auriculares, nariz y labios, producen derivación de sangre (la desvían) de manera directa desde arteriolas hacia vénulas profundas, lo que evita el paso por las asas capilares superficiales. Tanto las arteriolas ordinarias como las anastomosis arteriovenosas están inervadas por fibras nerviosas simpáticas. Cuando la temperatura ambiente es baja, los nervios simpáticos estimulan la vasoconstricción cutánea; así, el flujo sanguíneo cutáneo disminuye, de modo que se perderá menos calor a partir del cuerpo. Dado que las anastomosis arteriovenosas también se constriñen, la piel puede tener aspecto sonrosado porque la sangre se desvía hacia las asas capilares superficiales. No obstante, a pesar de este aspecto, el flujo sanguíneo cutáneo total y el índice de pérdida de calor son más bajos que en circunstancias habituales.

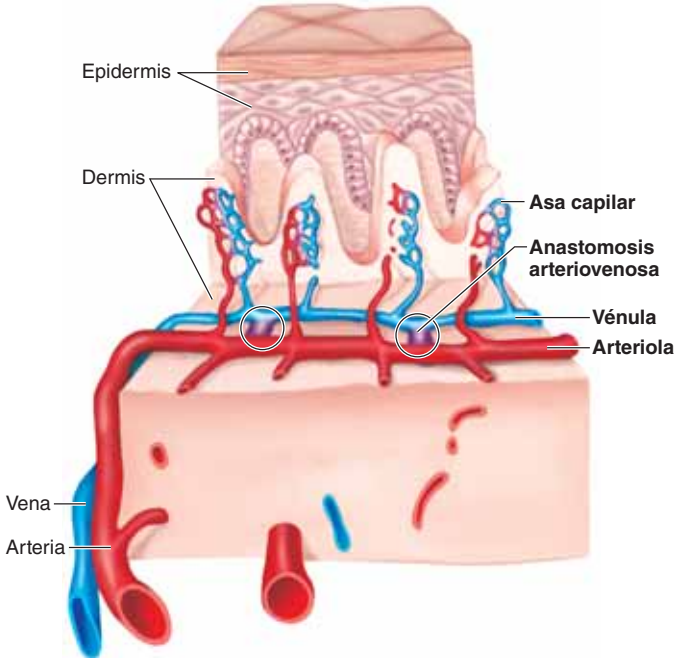


Figura 14-23 Circulación en la piel que muestra anastomosis arteriovenosas. Estos vasos funcionan como cortocircuitos, lo que permite que la sangre se desvíe de manera directa desde la arteriola hacia la vénula y, así, no pasa por asas capilares superficiales. AP|R

La piel puede tolerar un flujo sanguíneo en extremo bajo en clima frío porque su índice metabólico se reduce cuando la temperatura ambiente disminuye. Por ende, en clima frío, la piel requiere menos sangre. Sin embargo, como resultado de exposición a frío extremo, el flujo de sangre hacia la piel puede estar tan gravemente restringido que el tejido muere, afección conocida como *congelación.* El flujo sanguíneo hacia la piel puede variar desde menos de 20 ml por minuto a vasoconstricción máxima hasta 3 a 4 L por minuto a vasodilatación máxima.

A medida que aumenta la temperatura, las arteriolas cutáneas en las manos y los pies se dilatan como resultado de actividad nerviosa simpática disminuida. El incremento continuo de temperatura causa dilatación de las arteriolas en otras áreas de la piel. Si el aumento resultante del flujo sanguíneo cutáneo no basta para enfriar el cuerpo, puede estimularse la secreción de glándulas sudoríparas. La transpiración ayuda a enfriar el cuerpo a medida que se evapora desde la superficie de la piel. Las glándulas sudoríparas también secretan **bradicinina**, un polipéptido que estimula la vasodilatación.

En temperaturas ambiente habituales, la resistencia vascular cutánea es alta, y el flujo sanguíneo es bajo cuando una persona no está haciendo ejercicio. En el estado previo al ejercicio de lucha o huida, la actividad nerviosa simpática reduce aún más el flujo sanguíneo cutáneo. Empero, durante el ejercicio la necesidad de mantener la temperatura corporal profunda adecuada adquiere mayor importancia sobre la necesidad de mantener una presión arterial sistémica adecuada. A medida que la temperatura corporal aumenta durante el ejercicio, ocurre vasodilatación en vasos cutáneos junto con vasodilatación en los músculos que están haciendo ejercicio.

Esto puede causar una disminución aún mayor de la resistencia periférica total durante el ejercicio. Con todo, la presión arterial media aún es alta durante el ejercicio debido al gasto cardiaco aumentado. Si una persona hace ejercicio en un clima caliente y húmedo, en especial si lleva puesta ropa restrictiva que evita el enfriamiento adecuado de la piel por evaporación (por transpiración), la temperatura aumentada de la piel y la vasodilatación resultante pueden persistir después de que el ejercicio ha cesado. Si la resistencia periférica total permanece muy baja a medida que el gasto cardiaco declina hacia valores en reposo, la presión arterial puede disminuir de manera precipitada; como resultado, hay personas que han perdido el conocimiento e incluso han muerto.

Los cambios del flujo sanguíneo cutáneo ocurren como resultado de modificaciones de la actividad nerviosa simpática. Dado que la actividad del sistema nervioso simpático está controlada por el encéfalo, los estados emocionales, al actuar por medio de centros de control en el bulbo raquídeo, pueden afectar la actividad simpática y el flujo sanguíneo cutáneo. Por ejemplo, durante reacciones de temor, la vasoconstricción en la piel, junto con activación de las glándulas sudoríparas, puede producir palidez y "sudor frío". Otras emociones pueden causar vasodilatación y rubor.

PISTAS de investigación clínica

Cuando se encontró a Charlie, su piel estaba fría al tacto.

- ¿Que sugiere esto acerca del flujo sanguíneo cutáneo y de qué mecanismo depende?
- ¿Que beneficios obtiene a partir de este mecanismo?

PUNTOS DE CONTROL

10a. Defina el término *autorregulación* y describa cómo se logra este proceso en la circulación cerebral.

10b. Explique cómo la hiperventilación causa mareo.

11. Explique de qué modo se ajusta el flujo sanguíneo para mantener una temperatura corporal profunda constante.

14.6 PRESIÓN ARTERIAL

La presión de la sangre arterial se ve afectada por el volumen sanguíneo, la resistencia periférica total, y la frecuencia cardiaca, variables que están reguladas por diversos mecanismos de control por retroalimentación negativa para mantener la homeostasis. La presión arterial aumenta y disminuye conforme el corazón pasa por la sístole y la diástole.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

12. Explicar cómo está regulada la presión arterial.
13. Describir cómo se mide la presión arterial.

La resistencia al flujo en el sistema arterial es mayor en las arteriolas porque estos vasos son los de menor diámetro. Aunque el

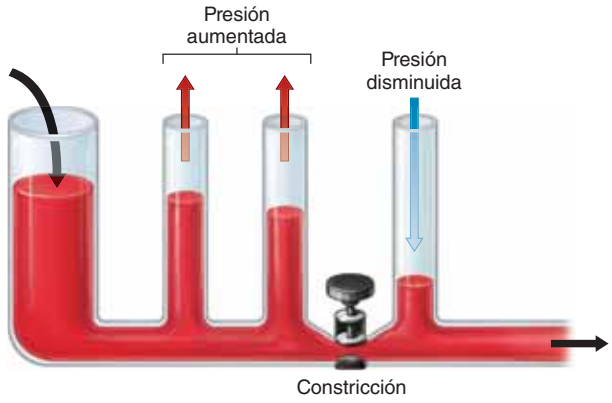
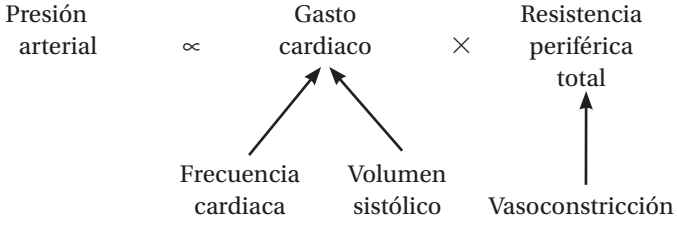


Figura 14-24 Efecto de vasoconstricción sobre la presión arterial. Una constricción aumenta la presión sanguínea torrente arriba (análogo a la presión arterial) y la disminuye torrente abajo (análogo a la presión capilar y venosa).

flujo sanguíneo total por un sistema de arteriolas debe ser igual al flujo en el vaso de mayor calibre que dio lugar a esas arteriolas, el diámetro estrecho de cada arteriola reduce el flujo en cada una de acuerdo con la ley de Poiseuille. Así, el flujo sanguíneo y la presión arterial están reducidos en los capilares, que están situados torrente abajo de la resistencia alta impuesta por las arteriolas. (La baja velocidad del flujo sanguíneo por los capilares aumenta la difusión a través de la pared capilar.) La presión arterial torrente arriba de las arteriolas —en las arterias de calibre medio y grande— está correspondientemente aumentada (figura 14-24).

Debido al gran número de capilares, el área de corte transversal total de los mismos es mayor que las áreas de corte transversal de las arterias y las arteriolas (figura 14-25), lo que reduce más la presión y el flujo sanguíneos capilares. Así, aunque cada capilar es mucho más estrecho que cada arteriola, los lechos capilares regados por arteriolas no ofrecen tanta resistencia al flujo sanguíneo como estas últimas.

Así, las variaciones del diámetro de las arteriolas como resultado de vasoconstricción y vasodilatación afectan el flujo sanguíneo a través de capilares y, de modo simultáneo, la *presión arterial* "torrente arriba" desde los capilares. De esta manera, un incremento de la resistencia periférica total debido a vasoconstricción de arteriolas puede aumentar la presión arterial. La presión arterial también puede aumentar por un incremento del gasto cardiaco; esto puede deberse a aumentos de la frecuencia cardiaca o del volumen sistólico que, a su vez, son afectados por otros factores. De este modo, las variables de mayor importancia que afectan la presión arterial son la **frecuencia cardiaca**, el **volumen sistólico** (determinado principalmente por el **volumen sanguíneo**), y la **resistencia periférica**



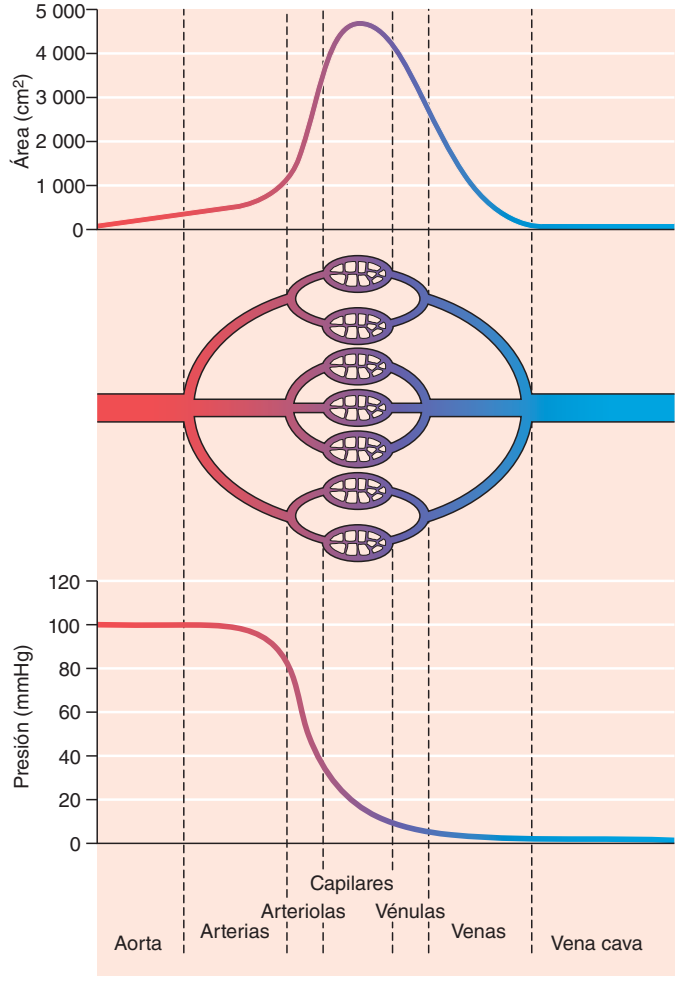


Figura 14-25 Relación entre presión sanguínea y el área de corte transversal de vasos. Conforme la sangre pasa desde la aorta hacia las arterias de menor calibre, arteriolas y capilares, el área de corte transversal aumenta a medida que la presión disminuye.

total. Un aumento de cualquiera de éstos, si no se compensa por una disminución en otra variable, originará presión arterial aumentada.

La presión arterial puede ser regulada por los riñones, que controlan el volumen de sangre y, así, el volumen sistólico, y por el sistema simpático-adrenal. El incremento de la actividad del sistema simpático-adrenal puede aumentar la presión arterial al estimular la vasoconstricción de arteriolas (lo que aumenta la resistencia periférica total) y al promover un gasto cardiaco aumentado. La estimulación simpática también puede afectar el volumen sanguíneo de manera indirecta, al estimular la constricción de vasos sanguíneos renales y, así, reducir la producción de orina.

La presión arterial se mide en unidades de **milímetros de mercurio (mmHg)**. Cuando se efectúa esta medición, la sangre empuja sobre una superficie de una columna de mercurio en forma de U mientras la atmósfera empuja sobre la otra superficie (figura 16-18). Si la presión arterial fuera igual a la presión atmosférica, la medición sería de 0 mmHg. Una presión arterial media de 100 mmHg indica que la presión arterial es 100 mmHg más alta que la atmosférica. Los instrumentos que

se usan para medir la presión arterial, llamados **esfigmomanómetros**, contienen mercurio o son dispositivos de resorte calibrados contra instrumentos mercuriales.

Reflejo barorreceptor

Para que la presión arterial se mantenga dentro de los límites normales, se necesitan receptores especializados para presión; estos **barorreceptores** son receptores de distensión ubicados en el *arco aórtico* y los *senos carotídeos*. Los barorreceptores muestran actividad tónica (constante), lo que produce una frecuencia basal de potenciales de acción en sus neuronas sensoriales. Cuando la presión arterial está aumentada, las paredes de los senos aórtico y carotídeo se distienden, y esto produce una frecuencia aumentada de potenciales de acción a lo largo de sus fibras nerviosas sensoriales (figura 14-26). En contraste, una disminución de la presión arterial por debajo del rango normal, causa una frecuencia disminuida de potenciales de acción en estas fibras sensoriales.

La actividad nerviosa sensorial proveniente de los barorreceptores asciende por medio de los nervios vago (X) y glosofaríngeo (IX) hacia el bulbo raquídeo, que dirige el sistema nervioso autónomo para que muestre la respuesta apropiada. El **centro de control vasomotor** en el bulbo raquídeo regula el grado de vasoconstricción/vasodilatación y, por ende, ayuda a regular la resistencia periférica total. El **centro de control cardiaco** en el bulbo raquídeo regula la frecuencia cardiaca (figura 14-27).

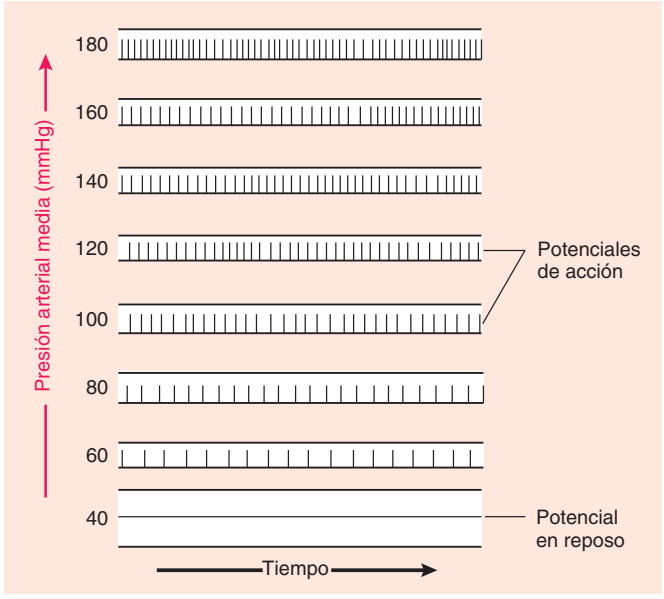


Figura 14-26 Efecto de la presión arterial sobre la respuesta de barorreceptor. Se trata de un registro de la frecuencia de potenciales de acción en fibras nerviosas sensoriales de barorreceptores en el seno carotídeo y el arco aórtico. A medida que aumenta la presión arterial, los barorreceptores se distienden cada vez más, lo cual da por resultado frecuencia más alta de transmisión de potenciales de acción hacia los centros de control cardiaco y vasomotor en el bulbo raquídeo.

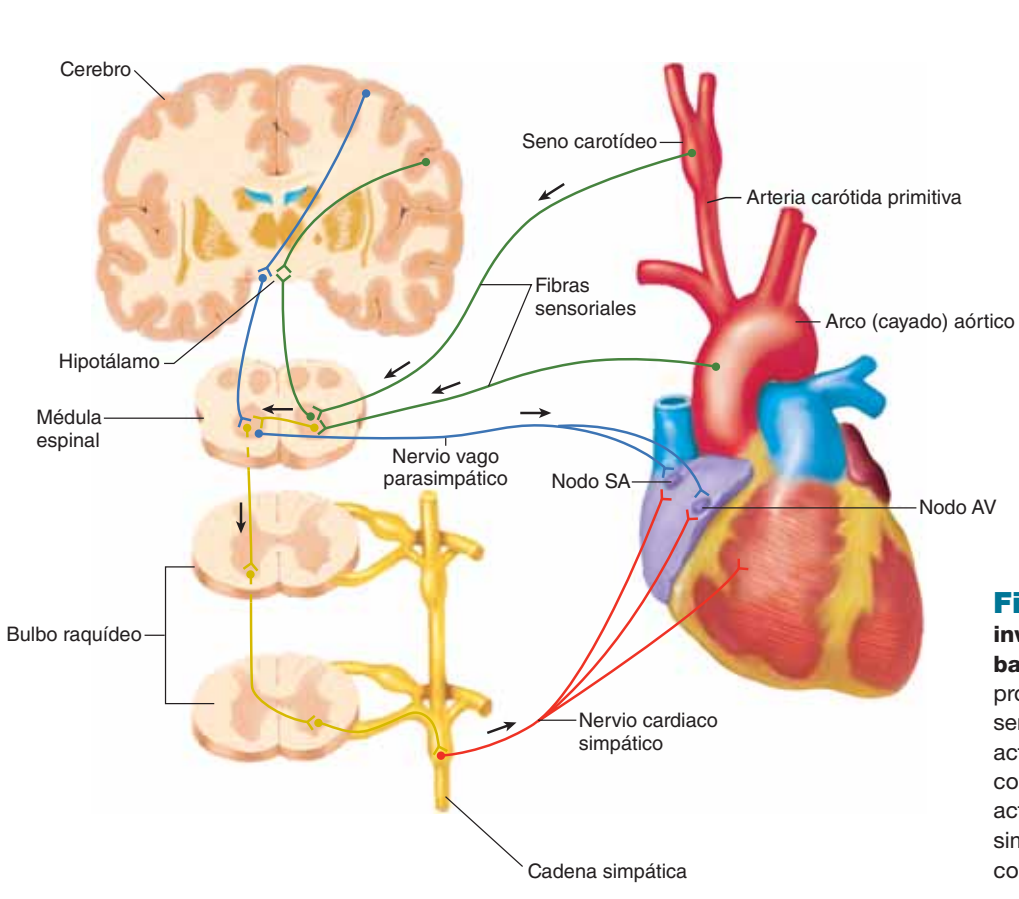


Figura 14-27 Estructuras involucradas en el reflejo barorreceptor. Estímulos sensoriales provenientes de barorreceptores en el seno carotídeo y el arco aórtico, actuando por medio de centros de control en el bulbo raquídeo, afectan la actividad de fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas en el corazón. AP|R

El **reflejo barorreceptor** consta de 1) los barorreceptores del arco aórtico y el seno carotídeo, los sensores; 2) los centros de control vasomotor y cardiaco del bulbo raquídeo como los centros integradores, y 3) axones parasimpáticos y simpáticos que van hacia el corazón y los vasos sanguíneos, como los efectores. Al actuar por medio del reflejo barorreceptor, una disminución de la presión arterial desencadena un aumento de la actividad nerviosa simpática, mientras que la actividad de la división parasimpática disminuye. Como resultado, hay un incremento compensador del gasto cardiaco y de la resistencia periférica total; por el contrario, un aumento de la presión arterial producirá una declinación de la actividad nerviosa simpática mientras que la actividad de la división parasimpática aumenta. Como resultado, un incremento de la presión arterial desencadena una reducción del gasto cardiaco y de la resistencia periférica total.

El reflejo barorreceptor ayuda a mantener la presión arterial normal latido a latido (los riñones se encargan de la regulación de la presión arterial a plazo más largo, por medio de regulación del volumen sanguíneo). El reflejo es un poco más sensible a decremento de la presión que a incrementos, y es más sensible a cambios repentinos de la presión que a cambios más graduales. Un buen ejemplo de la importancia del reflejo barorreceptor en condiciones fisiológicas normales es su activación siempre que una persona se pone de pie luego de estar acostada.

Cuando una persona se pone de pie luego de estar acostada, hay una desviación de 500 a 700 ml de sangre desde las venas de la cavidad torácica hacia las venas de las extremidades inferiores, que se expanden para dar cabida al volumen extra de sangre. Esta acumulación de sangre en las extremidades inferiores reduce el retorno venoso y el gasto cardiaco, pero la disminución resultante de la presión arterial se compensa casi de inmediato por el reflejo barorreceptor. Un decremento de la información sensorial del barorreceptor, que viaja en el nervio glosofaríngeo y el nervio vago hacia el bulbo raquídeo, inhibe la actividad parasimpática y promueve la actividad de nervios simpáticos. Esto produce un incremento de la frecuencia cardiaca y la vasoconstricción, lo que ayuda a mantener una presión arterial adecuada en el momento de ponerse de pie (figura 14-28).

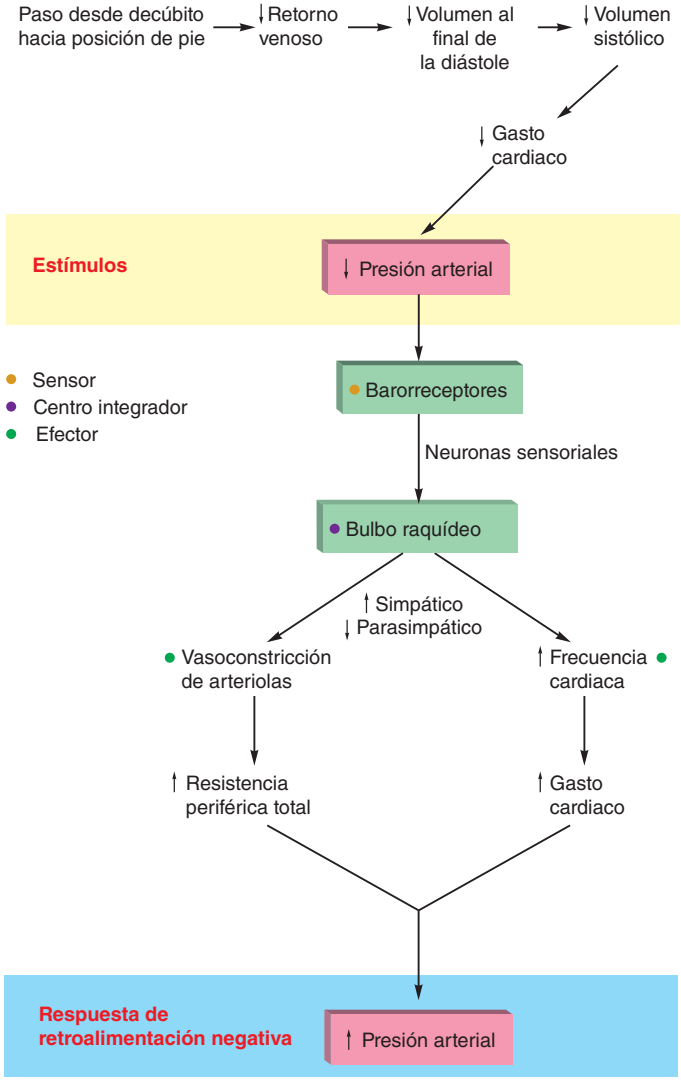


Figura 14-28 Control por retroalimentación negativa de la presión arterial por el reflejo barorreceptor. Este reflejo ayuda a mantener una presión arterial adecuada al ponerse de pie.

PISTAS de investigación clínica

Cuando se encontró por vez primera a Charlie, tenía pulso rápido y piel fría.

- ¿De qué modo estos síntomas se relacionan con el reflejo barorreceptor?

Las aferencias provenientes de barorreceptores también pueden mediar la respuesta contraria. Cuando la presión arterial aumenta por arriba del rango normal de un individuo, el reflejo barorreceptor causa lentificación de la frecuencia cardiaca, y vasodilatación. El masaje manual del seno carotídeo, un procedimiento que los médicos a veces emplean para reducir la taquicardia y disminuir la presión arterial, también evoca este reflejo. Aun así, el masaje carotídeo debe usarse con precaución, porque la intensa lentificación de la frecuencia cardiaca inducida por el nervio vago podría causar pérdida del conocimiento (como sucede en el desmayo emocional). El masaje manual de ambos senos carotídeos a la vez incluso puede causar paro cardiaco en personas susceptibles.

APLICACIÓN CLÍNICA

Dado que el reflejo barorreceptor puede requerir algunos segundos antes de que sea por completo eficaz, muchas personas se sienten mareadas y desorientadas si se ponen de pie con demasiada rapidez. Si la sensibilidad del barorreceptor está anormalmente reducida, quizá por aterosclerosis, puede ocurrir una caída no compensada de presión al ponerse de pie. Esta afección —llamada **hipotensión postural** u **ortostática** (*hipotensión*, "presión arterial baja")— puede hacer que una persona se sienta mareada o incluso que se desmaye debido a perfusión inadecuada del encéfalo.

Reflejos de distensión auricular

Además del reflejo barorreceptor, varios otros reflejos ayudan a regular la presión arterial. Ya se comentaron el control reflejo de la liberación de ADH por osmorreceptores en el hipotálamo, y el control de la producción de angiotensina II y de la secreción de aldosterona por el aparato yuxtaglomerular de los riñones. La hormona antidiurética y la aldosterona aumentan la presión arterial al incrementar el volumen sanguíneo, y la angiotensina II estimula la vasoconstricción para causar un aumento de la presión arterial.

Otros reflejos importantes para la regulación de la presión arterial se inician mediante **receptores de distensión auricular**, ubicados en las aurículas del corazón. Estos receptores se activan por incremento del retorno venoso hacia el corazón y, en respuesta 1) estimulan taquicardia refleja, como resultado de actividad nerviosa simpática aumentada; 2) inhiben la liberación de ADH, lo que origina excreción de volúmenes mayores de orina y disminución del volumen sanguíneo, y 3) promueven la secreción aumentada de péptido natriurético auricular (ANP). El ANP, como se comentó, disminuye el volumen sanguíneo al aumentar la excreción urinaria de sal y agua.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

La **maniobra de Valsalva** es un esfuerzo espiratorio contra una glotis cerrada (lo que evita escape de aire; sección 16.1). Esta maniobra, que por lo general se realiza durante defecación enérgica, o al levantar objetos pesados, aumenta la presión intratorácica. La compresión de venas torácicas causa una disminución del retorno venoso y del gasto cardiaco, lo que disminuye la presión arterial. A continuación, el decremento de la presión arterial estimula el reflejo barorreceptor, lo que da por resultado taquicardia y aumento de la resistencia periférica total. Cuando finalmente se abre la glotis y se exhala el aire, el gasto cardiaco vuelve a lo normal. De cualquier modo, la resistencia periférica total aún está alta, lo que suscita un aumento de la presión arterial. A continuación, el reflejo barorreceptor regresa la presión arterial a lo normal, lo que origina lentificación de la frecuencia cardiaca. Estas fluctuaciones del gasto cardiaco y de la presión arterial pueden ser peligrosas en personas con enfermedad cardiovascular. Incluso se recomienda que las personas sanas exhalen normalmente cuando levantan objetos pesados.

Medición de la presión arterial

La primera medición documentada de la presión arterial fue lograda por Stephen Hales (1677-1761), un clérigo y fisiólogo inglés. Hales insertó una cánula en la arteria de un caballo, y midió las alturas que alcanzaría la sangre en el tubo vertical. La altura de esta columna de sangre osciló entre la **presión sistólica** en su parte más alta, y la **presión diastólica** en su parte más baja, a medida que el corazón pasó por su ciclo de sístole y diástole. En forma lamentable, las mediciones de presión arterial clínicas son menos directas. El método indirecto, o **auscultatorio**, se basa en la correlación de la presión arterial y los ruidos arteriales descritos por vez primera por el médico ruso Nicolai Korotkoff en 1905.

En el método auscultatorio, una vejiga de caucho inflable dentro de un manguito de tela se envuelve alrededor del antebrazo y se coloca un estetoscopio sobre la arteria humeral (figura 14-29). La arteria por lo normal es silenciosa antes de la inflación del manguito, porque la sangre viaja uniformemente a través de las arterias. Ocurre **flujo laminar** cuando todas las partes de un líquido se mueven en la misma dirección, paralelas al eje del vaso. El término *laminar* significa "por capas" —la sangre en el chorro axial central se mueve con mayor rapidez y la sangre que fluye más cerca de la pared de la arteria se mueve más lentamente—. Si el flujo es perfectamente laminar, no hay movimiento transverso entre estas capas que produciría mezcla. La sangre fluye de manera uniforme y no produce vibraciones de la pared de la arteria que causarían ruidos. En contraste, el **flujo turbulento** es cuando algunas partes del líquido se mueven en direcciones diferentes, agitando y mezclando la sangre. El flujo turbulento causa vibraciones del vaso, que pueden producir ruidos. Antes de que se infle el manguito de presión arterial, el flujo de sangre en la arteria humeral tiene muy poca turbulencia y, así, es silencioso.

No obstante, cuando se aprieta la arteria, el flujo de sangre a través de la constricción se hace turbulento. Esto hace que la arteria produzca ruidos, de modo muy semejante a los ruidos



Figura 14-29 Un manguito de presión y un esfigmomanómetro se usan para medir la presión arterial. La examinadora está al pendiente para auscultar los ruidos de Korotkoff.

producidos por el agua que fluye a través de un acodamiento en una manguera de jardín. La presión arterial se opone a la capacidad de la presión por el manguito para constreñir la arteria. Así, la presión del manguito debe ser mayor que la presión diastólica para constreñir la arteria durante la diástole. Si la presión del manguito también es mayor que la presión sistólica, la arteria estará cerrada y silenciosa tanto durante la diástole como durante la sístole. El flujo turbulento y los ruidos producidos por la arteria como resultado de este flujo sólo pueden ocurrir cuando la presión del manguito es mayor que la presión diastólica (para constreñir la arteria durante la diástole) pero menor que la presión sistólica. La constricción entonces puede abrirse parcialmente en cada sístole y permitir flujo sanguíneo turbulento.

Suponga que una persona tiene una presión sistólica de 120 mmHg y una presión diastólica de 80 mmHg. Cuando la presión del manguito está entre 80 y 120 mmHg, la arteria estará cerrada durante la diástole y abierta durante la sístole. A medida en que la arteria empieza a abrirse con cada sístole, el flujo turbulento de sangre a través de la constricción crea ruidos que se conocen como los **ruidos de Korotkoff** (figura 14-30). Éstos por lo general son ruidos "de golpeteo" porque la arteria queda constreñida, el flujo de sangre se detiene y se restituye el silencio con cada diástole. Es necesario entender que los ruidos de Korotkoff *no* son ruidos de "lub-dub" producidos por el cierre de las válvulas cardiacas (esos ruidos sólo pueden auscultarse en el tórax, no en la arteria humeral).

Al principio, el manguito por lo general se infla para producir una presión mayor que la presión sistólica, de modo que la arteria está ocluida y silenciosa. La presión en el manguito se lee a partir de un medidor adosado llamado *esfigmomanómetro.* A continuación se gira una válvula para permitir la liberación de aire desde el manguito, lo que causa un decremento gradual de la presión del manguito. Cuando esta última es igual a la presión sistólica, se ausculta el **primer ruido de Korotkoff** conforme la sangre pasa en un flujo turbulento a través de la abertura constreñida de la arteria.

Los ruidos de Korotkoff seguirán escuchándose en cada sístole en tanto la presión del manguito permanezca por arriba de la presión diastólica. Cuando la presión del manguito se hace igual que la presión diastólica o menor, los ruidos desaparecen porque la arteria permanece abierta y se reanuda el flujo laminar (figura 14-31). Así, el **último ruido de Korotkoff** ocurre cuando el manguito de presión es igual a la presión diastólica.

En la medición de la presión arterial, se identifican diferentes fases con base en la cualidad de los ruidos de Korotkoff (figura 14-32). En algunas personas, los ruidos de Korotkoff no desaparecen incluso cuando la presión del manguito se reduce a cero (la presión cero significa que es igual a la presión atmosférica). En estos casos —y a menudo de manera sistemática— el inicio de apagamiento de los ruidos (fase 4 en la figura 14-32) se usa como una indicación de presión diastólica en lugar del inicio del silencio (fase 5).

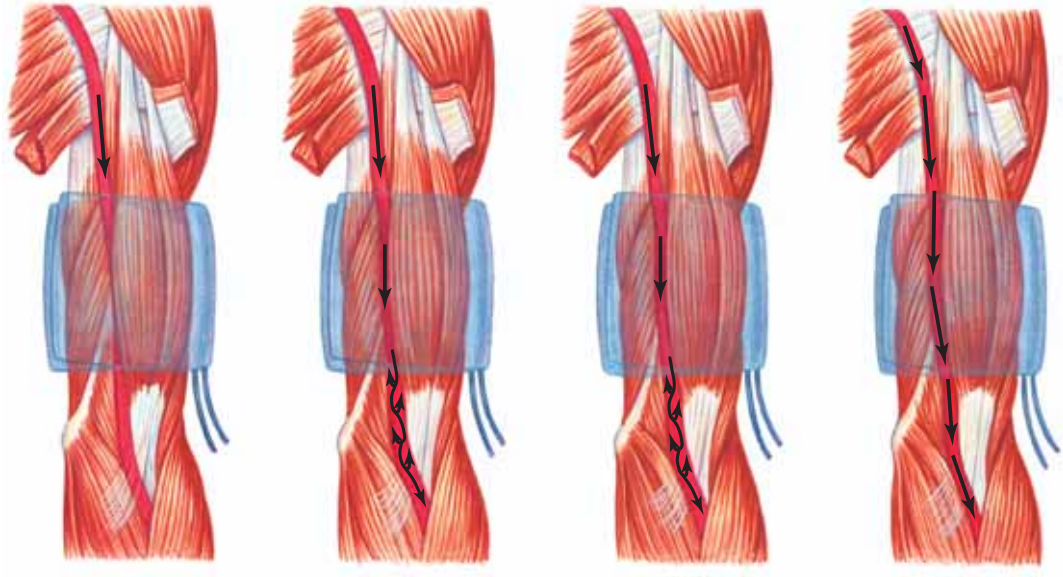


Figura 14-30 **Flujo sanguíneo y ruidos de Korotkoff durante una medición de presión arterial.** Cuando la presión en el manguito está por arriba de la presión sistólica, la arteria está constreñida. Si la presión en el manguito está por debajo de la presión diastólica, la arteria está abierta y el flujo es laminar. Cuando la presión en el manguito está entre las presiones diastólica y sistólica, el flujo sanguíneo es turbulento y los ruidos de Korotkoff se auscultan con cada sístole.

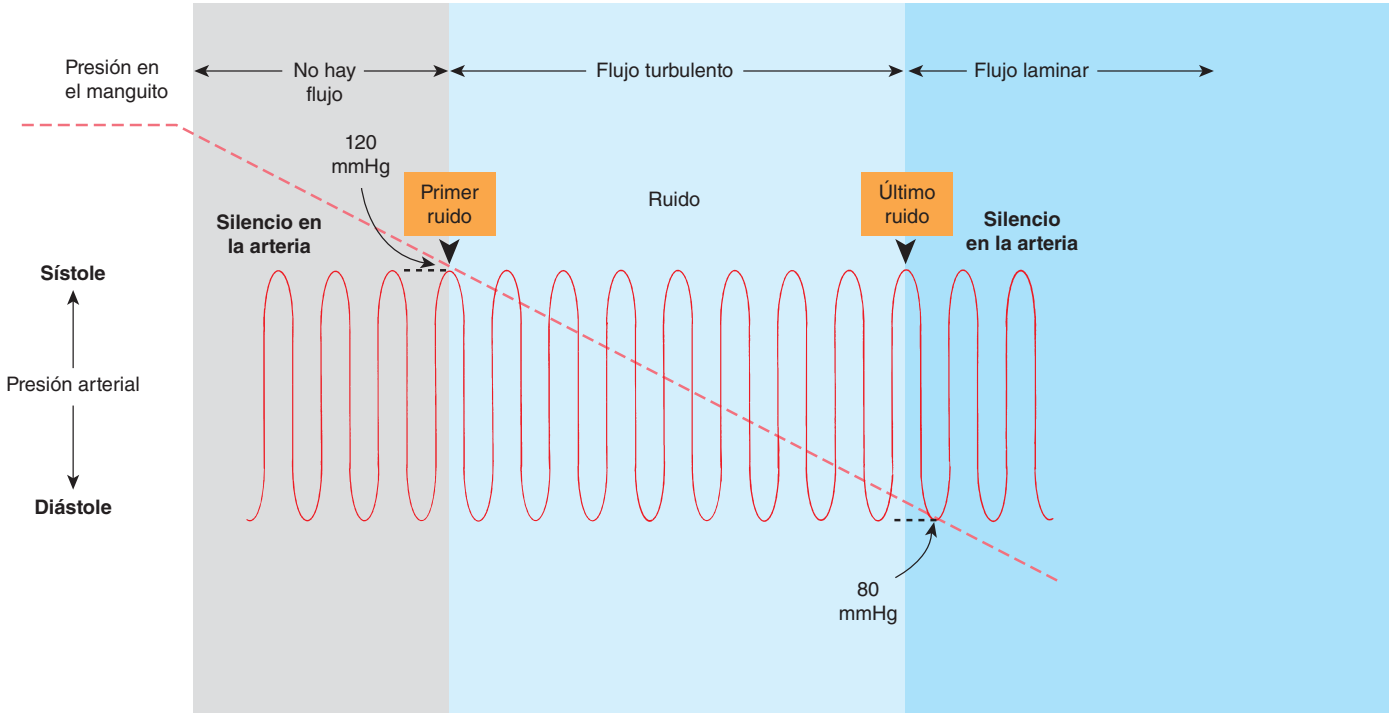


Figura 14-31 **Método de medición de la presión arterial indirecto o auscultatorio.** El primer ruido de Korotkoff se ausculta cuando la presión en el manguito es igual a la presión arterial sistólica y el último ruido se ausculta cuando la presión en el manguito es igual a la presión diastólica. La línea discontinua indica la presión en el manguito.

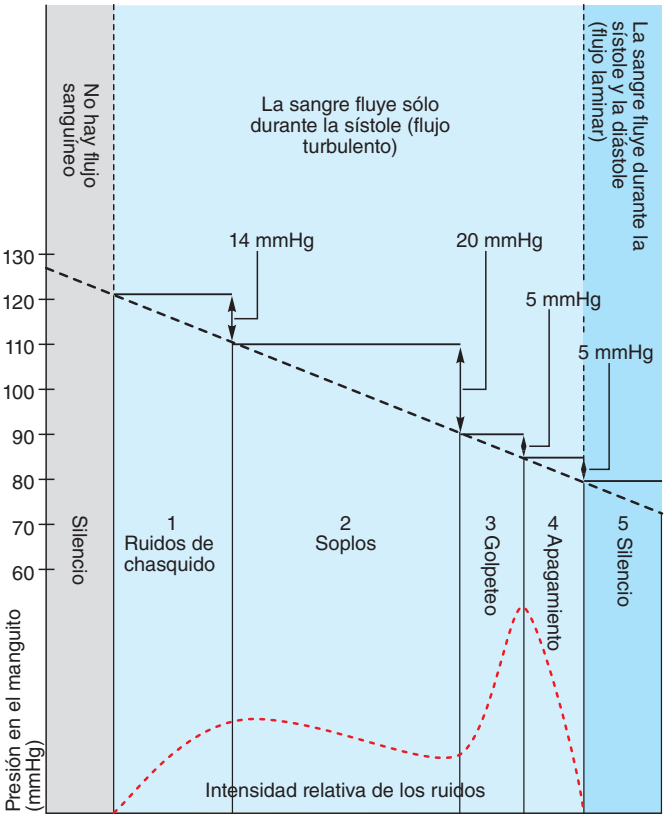


Figura 14-32 **Las cinco fases de la medición de la presión arterial.** No todas las fases se auscultan en todas las personas. La presión en el manguito es indicada por la línea de color negro discontinua descendente.

La presión arterial promedio en la circulación sistémica es de 120/80 mmHg, mientras que la presión promedio en la arteria pulmonar es de sólo 22/8 mmHg. Debido a la relación de Frank-Starling, el gasto cardiaco que va del ventrículo derecho hacia la circulación pulmonar es igual al que va del ventrículo izquierdo hacia la circulación sistémica. Dado que los gastos cardiacos son los mismos, la presión pulmonar más baja debe originarse por una resistencia periférica más baja en la circulación pulmonar. Puesto que el ventrículo derecho bombea sangre contra menor resistencia, tiene una carga de trabajo más ligera, y sus paredes son más delgadas que las del ventrículo izquierdo.

Presión de pulso y presión arterial media

Cuando alguien "toma el pulso", palpa una arteria (p. ej., la arteria radial) y siente que la expansión de la arteria ocurre en respuesta al latido del corazón; así, la frecuencia del pulso es una medida de la frecuencia cardiaca. La expansión de la arteria con cada pulso ocurre como resultado del aumento de la presión sanguínea dentro de la arteria a medida que esta última recibe el volumen de sangre eyectado desde el ventrículo izquierdo.

Dado que el pulso se produce por el aumento de la presión desde cifras diastólicas hacia las sistólicas, la diferencia entre estas dos presiones se conoce como **presión de pulso**. Por ende, una persona con presión arterial de 120/80 (sistólica/diastólica) tendría una presión de pulso de 40 mmHg.

Presión del pulso = presión sistólica – presión diastólica

En la diástole en este ejemplo, la presión aórtica es igual a 80 mmHg. Cuando el ventrículo izquierdo se contrae, la presión intraventricular aumenta por arriba de 80 mmHg y empieza la eyección. Como resultado, la cantidad de sangre en la aorta aumenta por la cantidad eyectada desde el ventrículo izquierdo (el volumen sistólico). Debido al incremento del volumen, hay un aumento de la presión arterial. Por ende, la presión en la arteria humeral, donde por lo general se toman las mediciones de presión arterial, aumenta a 120 mmHg en este ejemplo. Así, el incremento de la presión desde las cifras diastólicas hasta las sistólicas (presión de pulso) es un reflejo del volumen sistólico.

PISTAS de investigación clínica

Cuando se encontró a Charlie, tenía un pulso débil.

- ¿Qué indica esto acerca de su presión de pulso?
- ¿Qué secuencia de efectos causó este cambio de la presión de pulso?

La **presión arterial media** representa la presión arterial promedio durante el ciclo cardiaco. Este valor es importante porque es la diferencia entre esta presión y la presión venosa lo que impulsa la sangre por los lechos capilares de órganos. La presión arterial media no es un promedio aritmético simple porque el periodo de diástole es más prolongado que el de sístole. Es posible hacer un cálculo aproximado de la presión arterial media al añadir una tercera parte de la presión de pulso a la presión diastólica. Para una persona con presión arterial de 120/80, la presión arterial media sería de alrededor de 80 + 1/3 (40) = 93 mmHg.

Presión arterial media = presión diastólica + 1/3 presión de pulso

Un aumento de la resistencia periférica total y de la frecuencia cardiaca incrementa la presión diastólica más de lo que aumenta la presión sistólica. Por ejemplo, cuando el reflejo barorreceptor se activa al ponerse de pie luego de estar acostado, la presión diastólica por lo general aumenta 5 a 10 mmHg, mientras que la sistólica permanece sin cambios o se reduce un poco (como resultado de decremento del retorno venoso). De igual modo, las personas con hipertensión (presión arterial alta), que por lo general tienen resistencia periférica total y frecuencias cardiacas altas, muestran un mayor incremento de la presión diastólica que de la sistólica. La deshidratación o la pérdida de sangre da por resultado decremento del gasto cardiaco y, así, también produce una disminución de la presión de pulso.

En contraste, un aumento del gasto cardiaco incrementa la presión sistólica más de lo que incrementa la presión diastólica (aunque ambas presiones aumentan). Por ejemplo, esto ocurre durante el ejercicio, cuando la presión arterial puede alcanzar valores de hasta 200/100 (lo que da una presión de pulso de 100 mmHg).

PUNTOS DE CONTROL

12a. Describa la relación entre la presión arterial y el área de corte transversal total de arterias, arteriolas y capilares. Describa cómo las arteriolas influyen sobre el flujo sanguíneo a través de capilares y sobre la presión arterial.

12b. Explique cómo el reflejo barorreceptor ayuda a compensar una disminución de la presión arterial. ¿Por qué una persona que está gravemente deshidratada tendrá un pulso rápido?

13a. Describa cómo se producen los ruidos de Korotkoff y explique cómo se usan estos ruidos para medir la presión arterial.

13b. Defina *presión de pulso* y explique la importancia fisiológica de esta medición.

14.7 HIPERTENSIÓN, CHOQUE E INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

Un entendimiento de las características fisiológicas normales del sistema cardiovascular es un prerrequisito para el estudio de su fisiopatología o mecanismos de función anormal. Estudiar los mecanismos de función cardiovascular anormal es importante desde el punto de vista médico y puede mejorar el entendimiento de las características fisiológicas normales.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

14. Describir las causas de la hipertensión y los peligros que plantea.

15. Describir las causas del choque circulatorio y los peligros que plantea.

16. Explicar los eventos que ocurren en la insuficiencia cardiaca congestiva.

Hipertensión

La hipertensión es la presión arterial mayor que el rango normal; puede definirse como una presión sistólica de 140 mmHg o más, o una presión diastólica de 90 mmHg o más (cuadro 14-8). En EUA, la incidencia de hipertensión aumenta desde 10% a los 30 años de edad hasta 50% a los 60 años de edad. La hipertensión que es un resultado de (secundaria a) procesos morbosos conocidos —como insuficiencia renal crónica o un tumor suprarrenal— se conoce como **hipertensión secundaria**. La hipertensión secundaria sólo explica alrededor de 5% de la población hipertensa. La hipertensión que se produce por procesos complejos y que se entienden poco recibe el nombre de **hipertensión primaria** o **esencial**. Evidencia reciente sugiere que el riesgo cardiovascular empieza a aumentar cuando la presión arterial sistólica de una persona excede 115 mmHg o la

Cuadro 14-8 | Clasificación de la presión arterial en adultos

Clasificación de la presión arterial	Presión arterial sistólica		Presión arterial diastólica	Farmacoterapia
Normal	Menos de 120 mmHg	y	Menos de 80 mmHg	Ninguna farmacoterapia
Prehipertensión	120 a 139 mmHg	o bien	80 a 89 mmHg	Modificación del estilo de vida;* no están indicados fármacos antihipertensores
Hipertensión en etapa 1	140 a 159 mmHg	o bien	o bien 90 a 99 mmHg	Modificación del estilo de vida; fármacos antihipertensores
Hipertensión en etapa 2	160 mmHg o más	o bien	o 100 mmHg o más	Modificación del estilo de vida; fármacos antihipertensores

* Las modificaciones del estilo de vida comprenden reducción de peso; reducción de la grasa en la dieta y aumento del consumo de verduras y frutas; reducción del sodio en la dieta (sal); ejercicio aeróbico regular, como caminar a paso vivo durante al menos 30 minutos al día, casi todos los días de la semana, y moderación del consumo de alcohol.

Fuente: tomado del Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *Journal of the American Medical Association; 289* (2003): 2560-2572.

Cuadro 14-9 | Posibles causas de hipertensión secundaria

Sistema involucrado	Ejemplos	Mecanismos
Riñones	Enfermedad de los riñones	Formación disminuida de orina
	Enfermedad de la arteria renal	Secreción de sustancias químicas vasoactivas
Endocrino	Exceso de catecolaminas (tumor de la médula suprarrenal)	Aumento del gasto cardiaco y de la resistencia periférica total
	Exceso de aldosterona (síndrome de Conn)	Retención excesiva de sal y agua por los riñones
Nervioso	Aumento de la presión intracraneal	Activación del sistema simpático-adrenal
	Daño del centro vasomotor	Activación del sistema simpático-adrenal
Cardiovascular	Bloqueo cardiaco completo; conducto arterioso permeable	Aumento del volumen sistólico
	Arteriosclerosis de la aorta; coartación de la aorta	Distensibilidad reducida de la aorta

presión diastólica excede 75 mmHg. Se espera que el nuevo objetivo médico de mantener una presión arterial que no exceda de 120/80 salve vidas al disminuir el riesgo de ataques cardiacos, insuficiencia cardiaca, apoplejía y enfermedad renal.

Las enfermedades de los riñones y la arteriosclerosis de las arterias renales pueden causar hipertensión secundaria debido a volumen sanguíneo alto. Con mayor frecuencia, la reducción del flujo sanguíneo renal puede aumentar la presión arterial al estimular la secreción de sustancias químicas vasoactivas a partir de los riñones. Experimentos en los cuales se ocluye la arteria renal, por ejemplo, producen hipertensión que se relaciona (al menos inicialmente) con secreción alta de renina. En el cuadro 14-9 se resumen estas y otras causas de hipertensión secundaria.

Hipertensión esencial

La mayoría de las personas con hipertensión tiene hipertensión esencial. Dado que su presión arterial es directamente proporcional al gasto cardiaco y la resistencia periférica total, uno de éstos, o ambos, debe estar alto. Se encuentra bien establecido que una dieta con alto contenido de sal se relaciona con hipertensión. Una posible explicación de esta asociación es que una dieta con mucha sal causa aumento de la osmolalidad plasmática, que estimula la secreción de ADH. A continuación, la ADH aumentada suscita incremento de la resorción de agua por los riñones, lo que aumenta el volumen sanguíneo y, por eso, incrementa el gasto cardiaco y la presión arterial.

Esta secuencia debe prevenirse mediante la capacidad de los riñones para excretar la sal y el agua excesivas. Sin embargo, la capacidad de los riñones para excretar Na^+ declina con la edad, debido en parte a la declinación gradual de la capacidad de filtración de los riñones (el índice de filtración glomerular, capítulo 17). Asimismo, puede haber secreción inapropiadamente alta de aldosterona, lo que estimula la resorción de sal y agua. Esto es sugerido por la observación de que algunas personas con hipertensión esencial (que deben tener secreción baja de renina) pueden mostrar concentración normal o incluso alta de renina y, así, producción aumentada de angiotensina II, que estimula la secreción de aldosterona.

Empero, hay personas con hipertensión esencial que al parecer no tienen un gasto cardiaco alto. Si ese es el caso, una resistencia periférica total aumentada debe producir la presión arterial alta. Esto podría originarse por volumen sanguíneo alto que activa receptores de distensión en las aurículas que, a su

vez, estimulan incremento de la actividad nerviosa simpática que lleva a vasoconstricción. Algunos científicos creen que el endotelio de las arterias es al menos en parte la causa del incremento de la resistencia periférica total, por medio de su producción de reguladores paracrinos. Por ejemplo, puede haber liberación reducida de óxido nítrico (un vasodilatador) y liberación aumentada de endotelina (un vasoconstrictor). También se han propuesto varios otros mecanismos como contribuidores a un aumento persistente de la resistencia periférica total y, así, a hipertensión esencial.

Las interacciones entre ingestión de sal, actividad nerviosa simpática, respuestas cardiovasculares a la actividad simpática, respuestas a reguladores paracrinos por el endotelio y función renal, hacen difícil ordenar la secuencia de causa y efecto que lleva a hipertensión esencial. Algunos científicos creen que la función de los riñones puede ser una "vía común final" en la hipertensión esencial, en el sentido de que los riñones que están funcionando de manera apropiada deben ser capaces de disminuir el volumen sanguíneo para compensar presión arterial alta por cualquier causa. Parece ser que varios genes están involucrados en los mecanismos por los cuales una dieta alta en sal promueve la hipertensión. Así, diferentes mecanismos pueden estar involucrados en distintos grados en diferentes personas. Al margen de esto, la mayoría de las personas con hipertensión esencial se beneficiaría a partir de una ingestión más baja de sal, y de comer más frutas y verduras que tienen contenido más bajo de Na^+ y más alto de K^+. También hay evidencia de que una deficiencia de calcio y posiblemente de vitamina D puede contribuir a la hipertensión arterial.

Peligros que plantea la hipertensión

Si otros factores permanecen constantes, el flujo sanguíneo aumenta conforme se incrementa la presión arterial. Así, los órganos de las personas con hipertensión están adecuadamente perfundidos con sangre hasta que la presión excesivamente alta causa daño vascular. Puesto que la mayoría de los pacientes es asintomática (no presenta síntomas) hasta que ha ocurrido daño vascular considerable, la hipertensión es considerada como un asesino silencioso.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **preeclampsia** es un trastorno específico del embarazo en etapas avanzadas (después de 20 semanas), que se caracteriza por el inicio nuevo de presión arterial alta, proteinuria (presencia de proteína en la orina) y edema. En circunstancias normales sólo se encuentran cantidades insignificantes de proteínas en la orina (sección 17.2) y la excreción de proteínas plasmáticas en la orina puede causar edema. La preeclampsia es la complicación médica más frecuente durante el embarazo con una ocurrencia de alrededor de 3 a 5% de las embarazadas. La preeclampsia es causada por la placenta y los síntomas casi siempre desaparecen cuando esta última se elimina en el momento del parto. Esto tal vez se relacione con secreciones de la placenta que afectan los vasos sanguíneos maternos. Por ejemplo, en la preeclampsia el endotelio de los vasos sanguíneos maternos produce cantidades aumentadas de endotelina y tromboxano (reguladores paracrinos que promueven la vasoconstricción), y cantidades disminuidas de NO y prostaciclina (reguladores paracrinos que promueven la vasodilatación). Dichos cambios llevan a vasoconstricción, lo que da por resultado decremento de la perfusión de órgano e incremento de la presión arterial. El peligro que plantea la preeclampsia yace en que puede degenerar con rapidez hacia un estado llamado *eclampsia*, en el cual ocurren crisis convulsivas. Esto puede poner en peligro la vida y, así, la mujer con preeclampsia recibe tratamiento de inmediato para los síntomas, y se procede al parto con la brevedad posible.

Cuadro 14-10 | Mecanismos de acción de antihipertensores seleccionados

Categoría de fármacos	Ejemplos	Mecanismos
Diuréticos	Tiazida; furosemida	Aumentan el volumen de orina excretado, lo que disminuye el volumen sanguíneo
Inhibidores del sistema simpático-adrenal	Clonidina; α-metildopa	Actúan para disminuir la estimulación simpático-adrenal al unirse a receptores α_2-adrenérgicos en el encéfalo
	Guanetidina; reserpina	Agotan la noradrenalina de terminaciones nerviosas simpáticas
	Atenolol	Bloquea receptores β-adrenérgicos, lo que disminuye el gasto cardiaco y/o la secreción de renina
	Fentolamina	Bloquea receptores α-adrenérgicos, lo que disminuye la vasoconstricción simpática
Vasodilatadores directos	Hidralazina; minoxidil, nitroprusiato de sodio	Causa vasodilatación al actuar de manera directa sobre el músculo liso vascular
Bloqueadores de los canales de calcio	Verapamilo; diltiazem	Inhibe la difusión de Ca^{2+} hacia células de músculo liso vascular, lo que causa vasodilatación y resistencia periférica disminuida
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)	Captopril; enalapril	Inhibe la conversión de angiotensina I en angiotensina II
Antagonistas de receptores de angiotensina II	Losartán	Bloquea la unión de angiotensina II a su receptor

La hipertensión es peligrosa por diversas razones. Un problema es que la presión arterial alta aumenta la poscarga, lo que hace más difícil para los ventrículos la eyección de sangre. Los ventrículos entonces deben trabajar más duro, lo que lleva a crecimiento patológico de sus paredes. Esta hipertrofia anormal que puede producirse por hipertensión, o por defectos valvulares u obesidad, aumenta el riesgo de arritmias e insuficiencia cardiaca. La hipertrofia debida a estas causas difiere de la hipertrofia normal del ventrículo izquierdo que suele observarse en atletas bien entrenados, que alivia la tensión de pared y que se cree que es beneficiosa.

Además, la presión alta puede dañar vasos sanguíneos cerebrales, lo que lleva a enfermedad cerebrovascular, o "apoplejía" (la apoplejía es la tercera causa principal de muerte en EUA). Por último, la hipertensión contribuye a la aparición de aterosclerosis que, como ya se explicó, por sí misma puede llevar a enfermedad del corazón y apoplejía.

Tratamiento de la hipertensión

La primera forma de tratamiento que por lo general se intenta es la modificación del estilo de vida. Esta modificación comprende cese del tabaquismo, moderación de la ingestión de alcohol y reducción de peso, si es aplicable. También puede incluir ejercicio programado y una reducción de la ingestión de sodio. Las personas con hipertensión esencial pueden tener deficiencia de potasio y hay evidencia de que comer alimentos ricos en potasio puede ayudar a disminuir la presión arterial. También hay evidencia de que los complementos de la dieta con Ca^{2+} pueden ser beneficiosos, aunque todavía hay controversia al respecto.

Si las modificaciones del estilo de vida no son suficientes, pueden prescribirse diversos fármacos. A menudo entre ellos se incluyen *diuréticos* que aumentan el volumen de orina, lo que disminuye el volumen sanguíneo y la presión arterial. Los fármacos que bloquean los receptores β_1-adrenérgicos (como el atenolol) disminuyen la presión arterial al reducir la frecuencia cardiaca y también se prescriben con frecuencia. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los antagonistas del calcio y diversos vasodilatadores (cuadro 14-10) también pueden usarse en situaciones particulares.

Otra clase de fármacos, los *bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARB)*, permiten que se forme angiotensina II, pero bloquean la unión de esta última a sus receptores. Esto reduce la vasoconstricción inducida por angiotensina II y (por medio de estimulación de la secreción de aldosterona por la angiotensina II) retención de sal y agua. En la actualidad, los inhibidores de la ACE y los ARB son los fármacos más ampliamente prescritos para el tratamiento de hipertensión. Los fármacos más nuevos son los que inhiben la actividad de renina y reducen de otras maneras la actividad del sistema de renina-angiotensina-aldosterona.

Choque circulatorio

El **choque circulatorio** ocurre cuando hay flujo sanguíneo insuficiente, o utilización inadecuada de oxígeno por los tejidos, o ambos. Algunos de los signos de choque (cuadro 14-11) son resultado de riego tisular insuficiente; otros signos de choque se producen por respuestas cardiovasculares que ayudan a compensar la mala perfusión tisular (cuadro 14-12). Cuando estas compensaciones son eficaces, pueden (junto con el cuidado

Cuadro 14-11 | Signos de choque

	Signo temprano	Signo tardío
Presión arterial	Presión de pulso disminuida	Decremento de la presión sistólica
	Presión diastólica aumentada	
Orina	Concentración de Na^+ disminuida	Volumen disminuido
	Osmolalidad aumentada	
pH sanguíneo	pH aumentado (alcalosis) debido a hiperventilación	Decremento del pH (acidosis) debido a ácidos "metabólicos"
Efectos de perfusión tisular inadecuada	Inquietud leve; en ocasiones piel seca y caliente	Piel fría y pegajosa; sentidos "embotados"

Fuente: tomado de *Principles and Techniques of Critical Care,* Vol. 1, editado por by R. F. Wilson. Copyright © 1977 F.A. Davis Company, Philadelphia, PA. Usado con autorización.

Cuadro 14-12 | Reflejos cardiovasculares que ayudan a compensar choque circulatorio

Órgano(s)	Mecanismos compensadores
Corazón	La estimulación simpático-adrenal produce aumento de la frecuencia cardiaca y del volumen sistólico debido a "efecto inotrópico positivo" sobre la contractilidad miocárdica
Tracto digestivo y piel	Flujo sanguíneo disminuido debido a vasoconstricción como resultado de estimulación de nervios simpáticos (efecto α-adrenérgico)
Riñones	Producción de orina disminuida como resultado de constricción de arteriolas renales inducida por nervios simpáticos; retención aumentada de sal y agua debido a concentraciones plasmáticas aumentadas de aldosterona y hormona antidiurética (ADH)

médico urgente) restablecer riego tisular adecuado. Con todo, en algunos casos y por razones que no se entienden con claridad, el choque puede progresar hacia una etapa irreversible y puede sobrevenir la muerte.

Choque hipovolémico

El término **choque hipovolémico** se refiere a choque circulatorio que se debe a volumen sanguíneo bajo, como podría producirse por hemorragia (sangrado), deshidratación o quemaduras; esto se acompaña de decremento de la presión arterial, y gasto cardiaco disminuido. En respuesta a estos cambios, el sistema simpático-adrenal se activa por medio del reflejo barorreceptor. Como resultado, se produce taquicardia y ocurre vasoconstricción en la piel, el tubo digestivo, los riñones y los músculos. El flujo sanguíneo disminuido por los riñones estimula la secreción de renina y la activación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona. Así, una persona en choque hipovolémico tiene presión arterial baja, un pulso rápido, piel fría y pegajosa y producción reducida de orina.

Dado que la resistencia en las circulaciones coronaria y cerebral no está aumentada, la sangre se desvía hacia el corazón y el encéfalo a expensas de otros órganos. Despierta interés que sucede una respuesta similar en mamíferos que bucean y, en menor grado, en buceadores japoneses pescadores de perlas durante sumersión prolongada. Estas respuestas ayudan a suministrar sangre a los dos órganos que tienen los requerimientos más altos de metabolismo aeróbico.

La vasoconstricción en órganos que no son el encéfalo y el corazón aumenta la resistencia periférica total, lo que ayuda (junto con el incremento reflejo de la frecuencia cardiaca) a compensar el decremento de la presión arterial debido a volumen sanguíneo bajo. La constricción de las arteriolas también disminuye el flujo sanguíneo capilar y la presión de filtración capilar. Como consecuencia, se forma menos filtrado. Al mismo tiempo, el regreso osmótico de líquido hacia los capilares no cambia o aumenta (durante deshidratación). De este modo, el volumen sanguíneo se incrementa a expensas del volumen del líquido tisular. El volumen sanguíneo también se conserva mediante producción disminuida de orina, que ocurre como resultado de vasoconstricción en los riñones, y los efectos conservadores de agua de la ADH y la aldosterona, que se secretan en cantidades aumentadas durante el choque.

Choque séptico

El **choque séptico** se refiere a presión arterial baja (hipotensión) hasta cifras peligrosas, que puede sobrevenir por sepsis, o infección. Esto puede ocurrir por la acción de un lipopolisacárido bacteriano llamado *endotoxina*. La mortalidad relacionada con el choque séptico en la actualidad es muy alta; se estima en 50 a 70%. De acuerdo con información reciente, la endotoxina activa la enzima óxido nítrico sintasa dentro de macrófagos —células que tienen un papel importante en la respuesta inmunitaria (capítulo 15)—. Como se comentó, la óxido nítrico sintasa produce NO, que promueve la vasodilatación y, como resultado, un decremento de la presión arterial. A últimas fechas, el choque séptico se ha tratado eficazmente con fármacos que inhiben la producción de óxido nítrico.

Otras causas de choque circulatorio

En el **choque anafiláctico** se observa una disminución rápida de la presión arterial como resultado de una reacción alérgica grave (por lo general picaduras de abejas o penicilina). Esto se produce por la liberación difundida de histamina, que causa vasodilatación y, así, disminuye la resistencia periférica total. Una disminución rápida de la presión arterial también ocurre en el **choque neurogénico**, en el cual el tono simpático está disminuido, por lo general debido a daño de la parte alta de la columna vertebral o anestesia espinal. El **choque cardiogénico** depende de insuficiencia cardiaca, según se define por gasto cardiaco insuficiente para mantener la perfusión tisular. Esto por lo general se produce por infarto que causa la pérdida de una proporción importante del miocardio. El choque cardiogénico también puede sobrevenir por arritmias cardiacas, o por daño valvular, graves.

Insuficiencia cardiaca congestiva

La insuficiencia cardiaca sucede cuando el gasto cardiaco es insuficiente para mantener el flujo de sangre requerido por el cuerpo. Esto puede deberse a enfermedad del corazón —que se produce por infarto de miocardio o defectos congénitos— o a hipertensión, que aumenta la poscarga sobre el corazón. Las causas más frecuentes de insuficiencia cardiaca ventricular izquierda son infarto de miocardio, estenosis de válvula aórtica, e incompetencia de las válvulas aórtica y mitral (bicúspide). Esto puede convertirse en círculo vicioso, en el cual el infarto de miocardio causa insuficiencia cardiaca que da lugar a remodelado del músculo cardiaco que, a su vez, puede promover arritmias peligrosas. La insuficiencia del ventrículo derecho por lo general se origina por insuficiencia previa del ventrículo izquierdo.

La insuficiencia cardiaca también puede producirse por alteración de las concentraciones de electrólitos en la sangre. La concentración plasmática excesiva de K^+ disminuye el potencial de membrana en reposo de las células miocárdicas, y un Ca^{2+} sanguíneo bajo reduce el acoplamiento entre excitación y contracción. Así, el K^+ alto y el Ca^{2+} bajo en sangre pueden hacer que el corazón se detenga en diástole. Por el contrario, el K^+ bajo y el Ca^{2+} alto en sangre pueden detener el corazón en la sístole.

El término *congestiva* a menudo se usa para describir la insuficiencia cardiaca debido al volumen y la presión venosos aumentados que sobrevienen. Por ejemplo, la insuficiencia del ventrículo izquierdo aumenta la presión de la aurícula izquierda y produce congestión y edema pulmonares. Esto causa falta de aliento y fatiga; el edema pulmonar grave puede ser mortal. La insuficiencia del ventrículo derecho suscita aumento de la presión en la aurícula derecha, lo que produce congestión y edema en la circulación sistémica.

Las respuestas compensadoras que ocurren durante la insuficiencia cardiaca congestiva son similares a las que ocurren durante el choque hipovolémico. La activación del sistema simpático-adrenal estimula la frecuencia cardiaca, la contractilidad de los ventrículos, y la constricción de arteriolas. Al igual que en el choque hipovolémico, la secreción de renina está aumentada, y la producción de orina, disminuida. El incremento de la secreción de renina, y la activación consiguiente del sistema de renina-angiotensina-aldosterona causa retención de sal y agua. Esto sucede pese a una secreción aumentada de péptido natriurético auricular (que tendría el efecto compensador de promover la excreción de sal y agua).

Como resultado de estas compensaciones, el gasto cardiaco crónicamente bajo se relaciona con volumen sanguíneo alto y dilatación e hipertrofia de los ventrículos. Dichos cambios pueden ser peligrosos por sí mismos. El volumen sanguíneo alto impone una carga de trabajo sobre el corazón, y los ventrículos agrandados tienen un requerimiento metabólico más alto de oxígeno. Estos problemas a menudo se tratan con fármacos que aumentan la contractilidad miocárdica (como la digital; capítulo 13), fármacos que son vasodilatadores (como la nitroglicerina), fármacos que bloquean receptores β-adrenérgicos (para reducir el esfuerzo impuesto sobre el corazón por activación simpático-adrenal excesiva), y fármacos que reducen los efectos de la activación excesiva del sistema de renina-angiotensina. Estos últimos incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y bloqueadores de receptor de angiotensina II (ARB). Los diuréticos —fármacos que disminuyen el volumen sanguíneo al aumentar el volumen urinario (sección 17.6)— también se usan para aliviar la insuficiencia cardiaca congestiva.

PUNTOS DE CONTROL

14. Explique cómo el estrés y una dieta alta en sal pueden contribuir a hipertensión. También explique de qué modo diferentes fármacos pueden actuar para disminuir la presión arterial.

15a. Usando un diagrama de flujo para mostrar causa y efecto, explique por qué una persona en choque hipovolémico puede tener pulso rápido, piel fría y pegajosa.

15b. Describa los mecanismos compensadores que actúan para aumentar el volumen sanguíneo durante choque cardiovascular.

15c. Explique cómo puede producirse el choque séptico.

16. Describa la insuficiencia cardiaca congestiva. Explique las respuestas compensadoras que ocurren durante esta afección.

RESUMEN de investigación clínica

Charlie estaba sufriendo deshidratación, que disminuyó su volumen sanguíneo y, así, redujo su presión arterial. Esto estimuló el reflejo barorreceptor, lo que dio por resultado activación intensa de nervios simpáticos. La activación nerviosa simpática causó vasoconstricción en vasos cutáneos —de ahí la piel fría— y un incremento de la frecuencia cardiaca (de ahí la frecuencia del pulso alta). La solución de albúmina por vía intravenosa se administró en el hospital para aumentar su presión coloidosmótica y, así, su volumen sanguíneo y presión arterial. Su producción de orina estuvo baja como resultado de 1) vasoconstricción de arteriolas en los riñones inducida por nervios simpáticos, lo que disminuyó el flujo hacia los riñones; 2) resorción de agua en respuesta a la secreción alta de ADH, lo que se produjo por estimulación de osmorreceptores en el hipotálamo, y 3) retención de agua y sal en respuesta a la secreción de aldosterona, que se estimuló por activación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona. La falta de sodio en su orina dependió de la secreción alta de aldosterona.

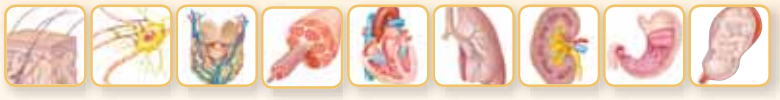
Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 14 sobre *Hipotensión ortostática* y *Feocromocitoma* en el sitio de Connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.

connect ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0 —simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

Interacciones



HPer Links (hiperlink de HP [*Human Physiology*]) de conceptos del sistema circulatorio con los sistemas corporales

Sistema tegumentario

- La piel ayuda a proteger el cuerpo contra agentes patógenos (p. 494)
- La piel proporciona un sitio para termorregulación (p. 474)
- El sistema circulatorio suministra sangre para intercambio de gases, nutrientes y desechos con todos los órganos del cuerpo, incluso la piel (p. 405)
- La coagulación de la sangre ocurre si hay solución de continuidad de vasos sanguíneos de la piel (p. 414)

Sistema esquelético

- La hematopoyesis ocurre en la médula ósea (p. 409)
- La caja torácica protege el corazón y los vasos torácicos (p. 418)
- La sangre suministra calcio y fosfato para depósito de hueso, y elimina calcio y fosfato durante la resorción ósea (p. 690)
- La sangre transporta hormona paratiroidea y otras hormonas que regulan el crecimiento de los huesos y el mantenimiento de los mismos (p. 345)

Sistema muscular

- La función del músculo cardiaco es fundamental para la actividad del corazón (p. 392)
- La función del músculo liso en los vasos sanguíneos regula el flujo sanguíneo y la presión arterial (p. 464)
- Las contracciones de músculo esquelético exprimen las venas y, así, ayudan al flujo sanguíneo venoso (p. 435)
- La sangre elimina ácido láctico y calor desde músculos activos (p. 382)

Sistema nervioso

- Los nervios del sistema nervioso autónomo ayudan a regular el gasto cardiaco (p. 451)
- Los nervios del sistema nervioso autónomo ayudan a regular la resistencia vascular, el flujo sanguíneo y la presión arterial (p. 466)
- Los capilares cerebrales participan en la barrera hematoencefálica (p. 171)

Sistema endocrino

- La adrenalina y noradrenalina de la médula suprarrenal ayudan a regular la función cardiaca y la resistencia vascular (p. 252)
- La aldosterona y otras hormonas influyen sobre la presión arterial (p. 482)
- La sangre transporta hormonas hacia sus órganos blanco (p. 405)

Sistema inmunitario

- El sistema inmunitario protege contra infecciones (p. 494)
- Los vasos linfáticos drenan el líquido tisular y lo devuelven al sistema venoso (p. 443)
- Los linfocitos provenientes de la médula ósea y los órganos linfoides circulan en la sangre (p. 498)
- Los neutrófilos abandonan el sistema vascular mediante diapédesis para participar en aspectos de la respuesta inmunitaria (p. 486)
- La circulación transporta reguladores químicos de la respuesta inmunitaria (p. 508)

Sistema respiratorio

- Los pulmones proporcionan oxígeno para transporte por la sangre y eliminan dióxido de carbono (p. 533)
- La ventilación ayuda a regular el pH de la sangre (p. 568)
- La sangre transporta gases entre los pulmones y las células tisulares (p. 533)
- La respiración ayuda al retorno venoso (p. 455)

Sistema urinario

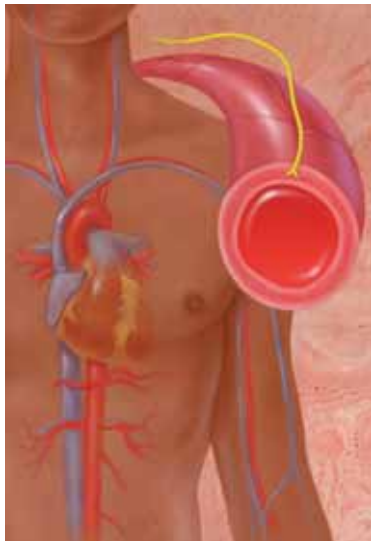
- Los riñones regulan el volumen, el pH y el equilibrio de electrólitos de la sangre (p. 582)
- Los riñones excretan productos de desecho, derivados del plasma, en la orina (p. 598)
- La presión arterial se requiere para la función de los riñones (p. 588)

Sistema digestivo

- La absorción intestinal de nutrientes, incluso el hierro y vitaminas B particulares, se necesita para la producción de eritrocitos (p. 408)
- La vena porta hepática permite la circulación enterohepática de algunas moléculas absorbidas (p. 636)
- La circulación transporta nutrientes desde el tracto gastrointestinal hacia todos los tejidos en el cuerpo (p. 405)

Sistema reproductor

- Las hormonas gonadales, en particular la testosterona, estimulan la producción de eritrocitos (p. 714)
- La placenta permite intercambios de gases, nutrientes y productos de desecho entre la sangre materna y fetal (p. 742)
- La erección del pene y del clítoris se produce por vasodilatación de vasos sanguíneos (p. 711)



RESUMEN

14.1 Gasto cardiaco 451

A. El gasto cardiaco aumenta por estimulación simpático-adrenal y disminuye por los efectos de fibras parasimpáticas que inervan el nodo SA.

B. El volumen sistólico está regulado de manera tanto extrínseca como intrínseca.

1. La ley de Frank-Starling del corazón describe la manera en que el volumen al final de la diástole, por medio de diversos grados de estiramiento miocárdico, influye sobre la fuerza de contracción del miocardio y, así, sobre el volumen sistólico.
2. El volumen al final de la diástole se llama precarga. La resistencia periférica total, por medio de su efecto sobre la presión arterial, proporciona una poscarga que actúa para reducir el volumen sistólico.
3. A un volumen al final de la diástole dado, la cantidad de sangre eyectada depende de la contractilidad. La estimulación simpático-adrenal aumenta la fuerza de la contracción.

C. El retorno venoso de sangre hacia el corazón depende en su mayor parte del volumen sanguíneo total y de mecanismos que mejoran el flujo de sangre en las venas.

1. El volumen sanguíneo total está regulado por los riñones.
2. El flujo venoso de sangre hacia el corazón es auxiliado por la acción de bombas de músculo esquelético, y por los efectos de la respiración.

14.2 Volumen sanguíneo 456

A. El líquido tisular se forma a partir de la sangre y regresa a esta última.

1. La presión hidrostática de la sangre fuerza líquido desde los extremos arteriolares de capilares hacia los espacios intersticiales de los tejidos.
2. Dado que la presión coloidosmótica del plasma es mayor que la del líquido tisular, el agua regresa mediante ósmosis hacia los extremos venulares de los capilares.
3. Los vasos linfáticos devuelven el líquido intersticial excesivo al sistema venoso.
4. El edema ocurre cuando se acumula líquido intersticial excesivo.

B. Los riñones controlan el volumen sanguíneo al regular la cantidad de líquido filtrado que se resorberá.

1. La hormona antidiurética estimula la resorción de agua desde el filtrado renal y, así, actúa para mantener el volumen sanguíneo.
2. Un decremento del flujo sanguíneo por los riñones activa el sistema de renina-angiotensina-aldosterona.
3. La angiotensina II estimula la vasoconstricción y la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal.
4. La aldosterona actúa sobre los riñones para promover la retención de sal y agua.
5. El péptido natriurético auricular (ANP) aumenta la excreción urinaria de sal y agua, lo que disminuye el volumen sanguíneo.

14.3 Resistencia vascular al flujo sanguíneo 462

A. De acuerdo con la ley de Poiseuille, el flujo sanguíneo guarda relación directa con la diferencia de presión entre los dos extremos de un vaso, e inversa con la resistencia al flujo sanguíneo por el vaso.

1. La resistencia al flujo sanguíneo es directamente proporcional a la longitud del vaso y la viscosidad de la sangre.
2. La resistencia al flujo es inversamente proporcional al radio, elevado a la cuarta potencia, del vaso.

B. La regulación extrínseca de la resistencia vascular es proporcionada principalmente por el sistema nervioso simpático, que estimula la vasoconstricción de arteriolas en las vísceras y la piel.

C. El control intrínseco de la resistencia vascular permite que los órganos autorregulen sus propios índices de flujo.

1. La regulación miogénica ocurre cuando los vasos se constriñen o dilatan como una respuesta directa a un aumento o disminución de la presión arterial.
2. La regulación metabólica ocurre cuando los vasos se dilatan en respuesta al ambiente químico local dentro del órgano.

14.4 Flujo sanguíneo hacia el corazón y los músculos esqueléticos 468

A. El corazón normalmente respira de manera aeróbica debido a su extenso aporte capilar y contenido alto de mioglobina y enzimas.

B. Durante el ejercicio, cuando el metabolismo del corazón aumenta, mecanismos metabólicos intrínsecos estimulan la vasodilatación de los vasos coronarios y, así, incrementan el flujo sanguíneo coronario.

C. Inmediatamente antes del ejercicio, y al principio del mismo, el flujo sanguíneo a través de músculos esqueléticos aumenta debido a vasodilatación causada por la actividad de fibras nerviosas simpáticas colinérgicas. Durante el ejercicio, ocurre vasodilatación metabólica intrínseca.

D. Dado que el gasto cardiaco puede aumentar por un factor de cinco o más durante el ejercicio, el corazón y los músculos esqueléticos reciben una proporción incrementada de un flujo sanguíneo total más alto.

1. La frecuencia cardiaca aumenta debido a actividad más baja del nervio vago y más alta de nervios simpáticos.
2. El retorno venoso es mayor debido a actividad más alta de las bombas de músculo esquelético e incremento de la respiración.
3. El aumento de la contractilidad del corazón, combinado con una disminución de la resistencia periférica total, puede tener como resultado un volumen sistólico más alto.

14.5 Flujo sanguíneo hacia el encéfalo y la piel 473

A. El flujo sanguíneo cerebral está regulado de manera tanto miogénica como metabólica.

1. Los vasos sanguíneos cerebrales se constriñen de manera automática si la presión arterial sistémica aumenta hasta cifras demasiado altas.
2. Los productos metabólicos hacen que los vasos locales se dilaten y que proporcionen más sangre a las áreas más activas.

B. La piel contiene anastomosis arteriovenosas singulares que pueden desviar la sangre en dirección contraria a las asas capilares superficiales.

1. La actividad de fibras nerviosas simpáticas causa constricción de arteriolas cutáneas.
2. una respuesta termorreguladora, el flujo sanguíneo cutáneo y el flujo sanguíneo a través de asas capilares superficiales aumentan cuando hay incremento de la temperatura corporal.

14.6 Presión arterial 475

A. Los barorreceptores en el arco aórtico y los senos carotídeos afectan la frecuencia cardiaca y la resistencia periférica total por medio del sistema nervioso simpático.
  1. El reflejo barorreceptor hace que la presión se mantenga cuando se adopta una postura erguida. Este reflejo puede causar disminución de la presión cuando se da masaje a los senos carotídeos.
  2. Otros mecanismos que afectan el volumen sanguíneo ayudan a regular la presión arterial.

B. La presión arterial por lo general se mide de manera directa mediante auscultación de la arteria humeral cuando un manguito de presión se infla y se desinfla.
  1. El primer ruido de Korotkoff, causado por flujo sanguíneo turbulento a través de una constricción en la arteria, ocurre cuando la presión en el manguito iguala la presión sistólica.
  2. El último ruido de Korotkoff se ausculta cuando la presión del manguito es igual a la presión arterial diastólica.

C. La presión arterial media representa la fuerza impulsora para el flujo de sangre a través del sistema arterial.

14.7 Hipertensión, choque e insuficiencia cardiaca congestiva 482

A. La hipertensión, o presión arterial alta, se clasifica como primaria o secundaria.
  1. La hipertensión primaria, también llamada hipertensión esencial, puede producirse por la interacción de muchos mecanismos que aumentan el volumen sanguíneo, el gasto cardiaco, o la resistencia periférica, o todos o una combinación de las anteriores.
  2. La hipertensión secundaria es el resultado directo de enfermedades específicas conocidas.

B. El choque circulatorio ocurre cuando el aporte de oxígeno hacia los órganos del cuerpo es insuficiente.
  1. En el choque hipovolémico, el volumen sanguíneo bajo causa presión arterial baja que puede progresar hacia un estado irreversible.
  2. La disminución del volumen sanguíneo y de la presión arterial estimula diversos reflejos que producen un aumento de la frecuencia cardiaca, una desviación de líquido desde los tejidos hacia el sistema vascular, un decremento del volumen de orina, y vasoconstricción.

C. Insuficiencia cardiaca congestiva ocurre cuando el gasto cardiaco es insuficiente para proporcionar el flujo sanguíneo requerido por el organismo. El término *congestiva* se usa para describir el volumen y presión venosos aumentados que sobrevienen.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. De acuerdo con la ley de Frank-Starling del corazón, la fuerza de la contracción ventricular es
   a. directamente proporcional al volumen al final de la diástole.
   b. inversamente proporcional al volumen al final de la diástole.
   c. independiente del volumen al final de la diástole.
2. En ausencia de compensaciones, el volumen sistólico disminuirá cuando
   a. el volumen sanguíneo aumenta.
   b. el retorno venoso aumenta.
   c. la contractilidad aumenta.
   d. la presión arterial aumenta.
3. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca del líquido tisular es *falsa*?
   a. Contiene la misma concentración de glucosa y sal que el plasma.
   b. Contiene una concentración de proteína más baja que el plasma.
   c. Su presión coloidosmótica es mayor que la del plasma.
   d. Su presión hidrostática es más baja que la del plasma.
4. El edema puede originarse por
   a. presión arterial alta.
   b. decremento de la concentración plasmática de proteína.
   c. escape de proteína plasmática hacia el líquido intersticial.
   d. bloqueo de vasos linfáticos.
   e. todas las anteriores.
5. Tanto la ADH como la aldosterona actúan para
   a. aumentar el volumen de orina.
   b. aumentar el volumen sanguíneo.
   c. aumentar la resistencia periférica total.
   d. producir todos los efectos anteriores.
6. La mayor resistencia al flujo sanguíneo ocurre en
   a. arterias de gran calibre.
   b. arterias de mediano calibre.
   c. arteriolas.
   d. capilares.
7. Si un vaso se dilatara hasta el doble de su radio previo y si la presión permaneciera constante, el flujo sanguíneo por este vaso
   a. aumentaría por un factor de 16.
   b. aumentaría por un factor de 4.
   c. aumentaría por un factor de 2.
   d. disminuiría por un factor de 2.
8. Los ruidos de Korotkoff se producen por
   a. cierre de las válvulas semilunares.
   b. cierre de las válvulas AV.
   c. el flujo turbulento de sangre a través de una arteria.
   d. retroceso elástico de la aorta.
9. La vasodilatación en el corazón y los músculos esqueléticos durante el ejercicio se debe principalmente a los efectos de
   a. estimulación α-adrenérgica.
   b. estimulación β-adrenérgica.
   c. estimulación colinérgica.
   d. productos liberados por las células musculares que están haciendo ejercicio.
10. El flujo sanguíneo en la circulación coronaria
   a. aumenta durante la sístole.
   b. aumenta durante la diástole.
   c. permanece constante durante todo el ciclo cardiaco.
11. El flujo sanguíneo total hacia la circulación cerebral
   a. varía con la presión arterial sistémica.
   b. está regulado principalmente por el sistema simpático.
   c. es mantenido constante dentro de límites fisiológicos.
   d. aumenta de manera significativa durante el ejercicio.
12. ¿Cuál de estos órganos es capaz de tolerar la mayor reducción del flujo sanguíneo?
   a. Encéfalo.

b. Corazón.
c. Músculos esqueléticos.
d. Piel.

13. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de las derivaciones arteriovenosas en la piel es *verdadera*?
a. Desvían sangre hacia asas capilares superficiales.
b. Se cierran cuando la temperatura ambiente es muy baja.
c. Se cierran cuando la temperatura corporal profunda aumenta mucho por arriba de 37 °C.
d. Todas las anteriores son verdaderas.
14. Un aumento del volumen sanguíneo causará
a. decremento de la secreción de ADH.
b. aumento de la secreción de Na^+ en la orina.
c. decremento de la secreción de renina.
d. todas las anteriores.
15. El volumen de sangre bombeado por minuto por el ventrículo izquierdo es
a. mayor que el volumen bombeado por el ventrículo derecho.
b. menor que el volumen bombeado por el ventrículo derecho.
c. igual que el volumen bombeado por el ventrículo derecho.
d. menor o mayor que el volumen bombeado por el ventrículo derecho, dependiendo de la fuerza de contracción.
16. La presión sanguínea es más baja en
a. arterias.
b. arteriolas.
c. capilares.
d. vénulas.
e. venas.
17. Los receptores de estiramiento en el arco aórtico y el seno carotídeo
a. estimulan la secreción de péptido natriurético auricular.
b. sirven como barorreceptores que afectan la actividad del nervio vago y de nervios simpáticos.
c. sirven como osmorreceptores que estimulan la liberación de ADH.
d. estimulan la secreción de renina, lo que aumenta la formación de angiotensina II.
18. La angiotensina II
a. estimula la vasoconstricción.
b. estimula la corteza suprarrenal para que secrete aldosterona.
c. inhibe la acción de la bradicinina.
d. hace todas las anteriores.
19. ¿Cuál de éstos es un regulador paracrino que estimula la vasoconstricción?
a. Óxido nítrico.
b. Prostaciclina.
c. Bradicinina.
d. Endotelina-1.
20. La presión de pulso es una medida de
a. el número de latidos cardiacos por minuto.
b. la suma de las presiones diastólica y sistólica.
c. la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica.
d. la diferencia entre las presiones arterial y venosa.

Pruebe su entendimiento

21. Defina los términos *contractilidad*, *precarga* y *poscarga*, y explique cómo estos factores afectan el gasto cardiaco.
22. Usando la ley de Frank-Starling del corazón, explique cómo el volumen sistólico es afectado por a) la bradicardia y b) un "latido omitido".
23. ¿Qué parte del sistema cardiovascular contiene más sangre? ¿Qué parte ofrece la mayor resistencia al flujo sanguíneo? ¿Qué parte tiene la mayor área de corte transversal? Explique.
24. Explique de qué modo los riñones regulan el volumen sanguíneo.
25. Una persona que está deshidratada bebe más y orina menos. Explique los mecanismos involucrados.
26. Usando la ley de Poiseuille, explique cómo el flujo sanguíneo arterial puede desviarse desde un sistema hacia otro.
27. Describa los mecanismos que aumentan el gasto cardiaco durante el ejercicio, y que incrementan el índice de flujo sanguíneo hacia el corazón y los músculos esqueléticos.
28. Explique por qué una persona que presenta ansiedad puede tener piel fría y pegajosa, y por qué la piel se torna caliente y rubicunda en un día caluroso y húmedo.
29. Explique las diferentes maneras en las cuales un fármaco que actúa como un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) puede disminuir la presión arterial. Asimismo, explique cómo los diuréticos y los bloqueadores β_1-adrenérgicos funcionan para disminuir la presión arterial.
30. Explique cómo puede producirse hipotensión en a) choque hipovolémico, y b) choque séptico. También explique los mecanismos por los cuales las personas en choque tienen un pulso rápido pero débil, piel fría y pegajosa, y producción baja de orina.
31. Describa los mecanismos que se han propuesto para explicar cómo una dieta alta en sal podría aumentar la presión arterial.
32. Explique cómo la inmersión del cuerpo en agua causa aumento del volumen de orina.

Pruebe su habilidad analítica

33. Una consecuencia de la ley de Frank Starling del corazón es que los gastos de los ventrículos derecho e izquierdo son iguales. Explique por qué es importante esto y cómo se logra esta coincidencia.
34. Un anciano que está tomando digoxina por un corazón débil se queja de molestias en los pies. En el examen, se encuentran hinchazón y alteraciones de la pigmentación en los pies, con manchas de color púrpura y venas expandidas. Se le recomienda que mantenga los pies elevados y se le extiende una prescripción de furosemida, un potente diurético. Comente la afección de este paciente y la lógica para su tratamiento.
35. Está compitiendo en una carrera benéfica en bicicleta, de 160.9 km (100 millas), porque desea ayudar a la causa, pero no previó que el día iba a ser muy caluroso y húmedo. Se ha tomado dos botellas de agua y, en los últimos 16 km (10 millas), tiene sed otra vez. ¿Debe aceptar el agua que un espectador ofrece, o la bebida para deportistas ofrecida por otro? Explique su elección.
36. Como el líder de una revolución para apoderarse de un país grande, da instrucciones a sus seguidores de que tomen las minas de sal. ¿Por qué es importante esto? Cuando la revolución triunfa y usted llega a presidente, le solicita a su ministro de salud que organice una campaña de salud en la que se inste a los ciudadanos a reducir su ingestión de sal. ¿Por qué?
37. ¿Cuál tipo de ejercicio, las contracciones isotónicas o las isométricas, impone más "esfuerzo" sobre el corazón? Explique.
38. Como se describió en el capítulo 8, la resonancia magnética funcional (fMRI) se basa en el flujo de oxihemoglobina aumentado hacia las regiones del encéfalo más activas. Explique los mecanismos fisiológicos que dan por resultado este efecto cuando una región particular del encéfalo se hace muy activa.
39. Suponga que palpa el pulso de una persona que está en choque circulatorio, y encuentra que es débil y rápido. También le preocupa que la persona tiene producción muy baja de orina. Explique las razones de estas observaciones. ¿Qué tratamientos podrían darse para aumentar la presión arterial? Explique.
40. Los atletas a menudo tienen una frecuencia cardiaca en reposo más lenta que el promedio (un estado llamado *bradicardia*

del atleta). ¿Cuál es la causa de la frecuencia cardiaca más lenta? ¿Qué adaptaciones cardiovasculares permiten a la persona tener bradicardia del atleta, y aun así no tener una presión arterial peligrosamente baja? ¿Qué ventajas podría conferir al atleta tener frecuencia cardiaca en reposo más lenta?

Pruebe su habilidad cuantitativa

Suponga que, conforme entra a un órgano, una arteria se divide en dos ramas de igual radio. Aplique la ley de Poiseuille (véase p. 464 y figura 14-15) para responder las preguntas que siguen:

41. Si la rama A tiene dos veces la longitud de la rama B, ¿qué es cierto respecto a la resistencia en la rama A en comparación con la rama B?
42. Si la rama A ahora se constriñe una tercera parte de su radio previo, ¿cómo afecta esto la resistencia en la rama A?
43. Dado que la presión y la viscosidad de la sangre son constantes, ¿qué será cierto respecto al índice de flujo sanguíneo a través de la rama A en comparación con la rama B?

Consulte en la página 457 y la figura 14-9 la información respecto al cálculo de las fuerzas de Starling para responder las preguntas que siguen, dada esta información:

Presión hidrostática dentro del capilar = 34 mmHg
Presión coloidosmótica del plasma sanguíneo = 27 mmHg
Presión hidrostática en el líquido intersticial = 2 mmHg
Presión coloidosmótica en el líquido intersticial = 4 mmHg

44. ¿Cuál es la presión total que favorece la filtración?
45. ¿Cuál es la presión total que favorece la absorción?
46. ¿Cuál es el efecto neto de estas fuerzas sobre el movimiento de líquido a través de la pared del capilar?

CAPÍTULO

15

Sistema inmunitario

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

15.1 Mecanismos de defensa 494
Inmunidad innata (inespecífica) 495
Inmunidad adaptativa (específica) 498
Linfocitos y órganos linfoides 498
Inflamación local 500

15.2 Funciones de los linfocitos B 503
Anticuerpos 503
Sistema de complemento 506

15.3 Funciones de los linfocitos T 507
Linfocitos T asesinos, auxiliares y reguladores 507
Interacciones entre células presentadoras de antígeno y linfocitos T 511

15.4 Inmunidad activa y pasiva 515
Inmunidad activa y la teoría de la selección clonal 515
Tolerancia inmunitaria 518
Inmunidad pasiva 518

15.5 Inmunología de los tumores 519
Células asesinas naturales 520
Inmunoterapia para cáncer 521
Efectos del envejecimiento y el estrés 521

15.6 Enfermedades causadas por el sistema inmunitario 522
Autoinmunidad 522
Enfermedades por inmunocomplejos 523
Alergia 524

Interacciones 527

Resumen 528

Actividades de revisión 530

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Ciclo celular 73**
- **Mitosis 76**
- **Emisión de señales celulares 153**
- **Regulación paracrina y autocrina 350**



Investigación clínica

Gary, un niño de ocho años de edad, se arrastró por la maleza circundante mientras sus padres estaban en un día de campo. Se cortó un pulgar con un pedazo de metal herrumbroso y, más tarde, mientras estaba comiendo su almuerzo, fue picado por una abeja por vez primera en su vida. Al siguiente día presentó un exantema en el abdomen. Cuando se le llevó al médico de la familia, el médico dijo que la cortadura de Gary no era peligrosa porque él había recibido una vacuna antitetánica seis meses antes. Explicó que los antihistamínicos no ayudarían a aliviar el exantema y, en lugar de eso, prescribió una crema con cortisona; sin embargo, Gary fue picado por una abeja dos meses más tarde y esta vez la picadura causó hinchazón grave, para la cual el médico recetó antihistamínicos.

Algunos de los términos y conceptos nuevos que encontrará comprenden:

- Inmunidad activa y pasiva, e inmunizaciones
- Inflamación; la acción de la cortisona
- Hipersensibilidad inmediata y tardía; IgE, histamina, y antihistamínicos

15.1 MECANISMOS DE DEFENSA

La protección inmunitaria inespecífica es proporcionada por mecanismos como la fagocitosis, la fiebre y la liberación de interferones. La inmunidad específica, que comprende las funciones de linfocitos, está dirigida a moléculas específicas o partes de moléculas conocidas como antígenos.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. Describir los diferentes elementos del sistema inmunitario innato.
2. Describir la naturaleza de los antígenos, los linfocitos y los órganos linfoides.
3. Explicar los eventos que ocurren en una inflamación local.

El sistema inmunitario incluye todas las estructuras y procesos que proporcionan defensa contra *agentes patógenos* (agentes que causan enfermedad) potenciales. Estas defensas pueden agruparse en dos categorías: **inmunidad innata** (o **inespecífica**), e **inmunidad adaptativa** (o **específica**). Aunque estas dos categorías se refieren a mecanismos de defensa diferentes, hay áreas en las cuales se superponen.

Los mecanismos de defensa innatos, o inespecíficos, se heredan como parte de la estructura de cada organismo; por ejemplo, las membranas epiteliales que cubren la superficie corporal restringen la infección por casi todos los agentes patógenos. La fuerte acidez del jugo gástrico (pH de 1 a 2) también ayuda a matar muchos microorganismos antes de que puedan invadir el cuerpo. Estas defensas externas están respaldadas por defensas internas, como la fagocitosis, que funcionan de una manera tanto específica como inespecífica (cuadro 15-1).

Cada individuo puede adquirir la capacidad para defenderse contra agentes patógenos específicos por exposición previa a estos agentes patógenos. Esta respuesta inmunitaria adaptativa, o específica, es una función de los linfocitos. Los mecanismos de defensa específicos e inespecíficos internos funcionan juntos para combatir la infección; los linfocitos interactúan en un esfuerzo coordinado con las células fagocíticas.

Los genes que se requieren para la *inmunidad innata* son heredados. Dado que esto limita el número de genes que pue-

Cuadro 15-1 | Estructuras y mecanismos de defensa de la inmunidad inespecífica (innata)

	Estructura	Mecanismos
Externos	Piel	Barrera física para la penetración por agentes patógenos; las secreciones contienen lisozima (enzima que destruye bacterias)
	Tubo digestivo	Acidez alta del estómago; protección por población bacteriana normal del colon
	Vías respiratorias	Secreción de moco; movimiento de moco por cilios; macrófagos alveolares
	Tracto genitourinario	Acidez de la orina; ácido láctico vaginal
Internos	Células fagocíticas	Ingieren bacterias, restos celulares, proteínas desnaturalizadas y toxinas, y los destruyen
	Interferones	Inhiben la replicación del virus
	Proteínas del complemento	Promueven la destrucción de bacterias; aumentan la respuesta inflamatoria
	Pirógeno endógeno	Secretado por leucocitos y otras células; produce fiebre
	Células asesinas naturales (NK)	Destruye células infectadas por virus, células tumorales y células tisulares trasplantadas incompatibles
	Mastocitos	Liberan histamina y otros mediadores de inflamación, y citocinas que promueven la inmunidad adaptativa

den dedicarse a esta tarea, los mecanismos inmunitarios innatos combaten categorías enteras de agentes patógenos; por ejemplo, una categoría de bacterias llamada gramnegativas puede reconocerse por la presencia de moléculas particulares (llamadas lipopolisacáridos) sobre su superficie. En contraste, en la *inmunidad adaptativa*, se reconocen características específicas de agentes patógenos. El enorme número de diferentes genes requeridos para esta tarea es demasiado grande como para que sean heredados. En lugar de eso, la variación se produce por cambios genéticos en los linfocitos durante la vida de cada persona después del nacimiento.

Inmunidad innata (inespecífica)

La inmunidad innata incluye defensas tanto externas como internas. Estas defensas siempre están presentes en el cuerpo, y representan la primera línea de defensa contra la invasión por agentes patógenos potenciales.

Los agentes patógenos invasivos, como las bacterias, que han cruzado barreras epiteliales, a continuación entran a los tejidos conjuntivos. Estos invasores —o sustancias químicas, llamadas *toxinas*, secretadas por ellos— pueden entrar a la sangre o los capilares linfáticos y transportarse a otras áreas del cuerpo. Las defensas inmunitarias innatas son las que se emplean primero para contrarrestar la invasión y la propagación de infección. Si estas defensas son insuficientes para destruir los agentes patógenos, se pueden reclutar linfocitos, y usar sus acciones específicas para reforzar las defensas inmunitarias inespecíficas.

Activación de la inmunidad innata

El sistema inmunitario innato distingue entre las células tisulares propias del organismo ("lo propio") y agentes patógenos invasivos al reconocer moléculas llamadas **patrones moleculares relacionados con agentes patógenos (***pathogen-associated molecular patterns* **[PAMP])** que son singulares para los invasores. Los mejores conocidos de estos PAMP son los *lipopolisacáridos (LPS)*, que se encuentran en la membrana de bacterias gramnegativas, y peptidoglucano de las paredes celulares de bacterias grampositivas.

Algunas células del sistema inmunitario innato tienen proteínas receptoras —llamadas **receptores de reconocimiento de agente patógeno**— que reconocen PAMP. Los genes que codifican para estas proteínas receptoras se heredan por medio de las células germinales (espermatozoides y óvulos), que es una característica distintiva del sistema inmunitario innato. En contraste, el sistema inmunitario adaptativo tiene una mayor diversidad de genes que codifican para proteínas receptoras debido a mutación y recombinación posnatales del DNA que codifica para estos receptores (sección 15.2).

Un grupo importante de receptores de reconocimiento de agente patógeno del sistema inmunitario innato son los **receptores tipo toll**, así llamados porque son similares a un receptor descubierto antes en moscas de la fruta que se denominó el receptor toll. (*Toll* es la palabra alemana que significa "raro"; las moscas que carecen de este receptor tienen un desarrollo extraño.) En la actualidad se han identificado 10 receptores tipo toll diferentes en seres humanos, cada uno específico para un tipo diferente de molécula que es característica de agentes patógenos invasivos, pero no de células humanas. Estos 10 receptores tipo toll permiten al sistema inmunitario innato del ser humano identificar de manera correcta cualquier agente patógeno potencial como extraño y como un objeto idóneo para ataque. La importancia de los receptores tipo toll en la inmunidad fue reconocida por el otorgamiento compartido del Premio Nobel en Fisiología o Medicina de 2011.

Así, la exposición a LPS proveniente de bacterias estimula uno de los receptores tipo toll sobre ciertas células del sistema inmunitario innato llamadas *células dendríticas* y *macrófagos*. Estas células son estimuladas para que secreten **quimiocinas** (moléculas atrayentes de células), que reclutan otras células del sistema inmunitario, y **citocinas** (moléculas de crecimiento celular y reguladoras), que promueven diferentes aspectos de respuestas inmunitarias. Esto incluye respuestas tanto del sistema inmunitario innato, como la fagocitosis y la fiebre, como del sistema inmunitario adaptativo (linfocitos B y T).

El **sistema de complemento** ayuda a integrar las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. El sistema del complemento consta de proteínas en el plasma y otros líquidos corporales que quedan activadas cuando los *anticuerpos* (partes del sistema inmunitario adaptativo) se unen a sus blancos moleculares, llamados *antígenos* (figura 15-10). Cuando ocurre esto, las proteínas del complemento —parte del sistema inmunitario innato— promueven la fagocitosis, la lisis (destrucción) de las células establecidas como objetivo, y otros aspectos de una inflamación local (que se comenta en una sección más adelante).

Una inflamación local también puede producirse en ausencia de infección cuando el daño de tejido causa necrosis. En este caso, el sistema inmunitario queda expuesto a **DAMP** (**patrones moleculares asociados con peligro**, del inglés *danger-associated molecular patterns*). Los DAMP, al igual que los PAMP en microorganismos invasores, estimulan las respuestas inmunitarias innatas y la inflamación. De cualquier modo, cuando las células mueren por apoptosis como parte de muerte celular programada (sección 3.5), por lo general no expresan DAMP y, así, no causan inflamación.

Fagocitosis

Hay tres grupos principales de células fagocíticas: 1) **neutrófilos**; 2) las células del **sistema fagocítico mononuclear**, incluso *monocitos* en la sangre y *macrófagos* (derivados de monocitos) y *células dendríticas* en los tejidos conjuntivos, y 3) **fagocitos específicos para órgano** en el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, pulmones y encéfalo (cuadro 15-2). Los fagocitos específicos para órgano, como la microglia del encéfalo, están relacionados desde los puntos de vista embrionario y funcional con los macrófagos, y pueden considerarse parte del sistema fagocítico mononuclear.

Cuadro 15-2 | Células fagocíticas y sus ubicaciones

Fagocito	Ubicación
Neutrófilos	Sangre y todos los tejidos
Monocitos	Sangre
Macrófagos tisulares (histiocitos)	Todos los tejidos (incluso bazo, ganglios linfáticos, médula ósea)
Células de Kupffer	Hígado
Macrófagos alveolares	Pulmones
Microglia	Sistema nervioso central

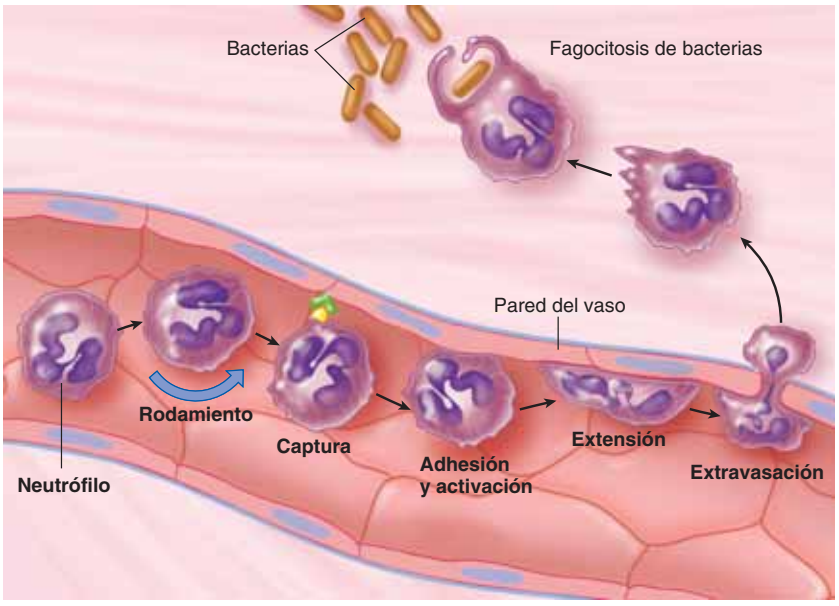


Figura 15-1 Etapas involucradas en la migración de leucocitos desde vasos sanguíneos hacia tejidos. La figura describe un neutrófilo que pasa por las etapas de rodamiento, captura, adhesión y activación y, finalmente, extravasación (diapédesis) a través de la pared del vaso sanguíneo. Este proceso se pone en movimiento cuando las bacterias invasivas secretan ciertas sustancias químicas, que atraen los leucocitos y los activan. Los pasos de extravasación requieren el enlace de moléculas particulares sobre la superficie del leucocito a moléculas receptoras sobre la superficie de células endoteliales.

Las *células de Kupffer* en el hígado, así como las células fagocíticas en el bazo y los ganglios linfáticos, son **fagocitos fijos**; este término se refiere al hecho de que estas células están inmóviles ("fijas") en las paredes de los sinusoides dentro de estos órganos. A medida que la sangre fluye a través de los sinusoides en el hígado y el bazo, las sustancias químicas extrañas y los restos se eliminan por fagocitosis, y se desactivan desde el punto de vista químico dentro de las células fagocíticas. Los agentes patógenos invasivos se eliminan con mucha eficacia de esta manera, de modo que la sangre por lo general es estéril después de pasar algunas veces por el hígado y el bazo. De modo similar, los fagocitos fijos en los ganglios linfáticos ayudan a eliminar partículas extrañas de la linfa.

Casi todo el tiempo, los macrófagos operan por separado del sistema inmunitario a medida que desempeñan el sencillo servicio de eliminar restos celulares, como los remanentes de células que mueren normalmente por apoptosis. Empero, cuando reconocen señales patogénicas por medio de la activación de sus receptores tipo toll, quedan activados para secretar citocinas proinflamatorias. Algunas de éstas atacan neutrófilos y monocitos residentes dentro de tejidos conjuntivos, que son reclutados hacia el sitio de una infección mediante un proceso llamado *quimiotaxis* —movimiento hacia atrayentes químicos—. Los atrayentes químicos son una subclase de citocinas conocidas como **quimiocinas**. Los neutrófilos son los primeros en llegar al sitio de una infección; los monocitos llegan más tarde y pueden transformarse en macrófagos a medida que progresa la lucha.

Si la infección se ha propagado, nuevas células fagocíticas de la sangre pueden unirse a las que ya están en el tejido conjuntivo. Estos neutrófilos y monocitos nuevos pueden pasar a través de las pequeñas uniones entre células endoteliales adyacentes en la pared del vaso, y entrar en los tejidos conjuntivos; este proceso, llamado **extravasación** (o **diapédesis**), se ilustra en la figura 15-1. A diferencia del movimiento de líquido hacia afuera de los vasos, que ocurre a través de las paredes de los capilares sanguíneos (figura 14-9), los leucocitos abandonan a través de las paredes de vénulas poscapilares. Estas vénulas más estrechas constan de sólo células endoteliales y células de sostén circundantes. Los leucocitos pueden penetrar en la capa endotelial en el transcurso de varios minutos, pero pueden ser detenidos por la membrana basal —una red de proteínas con muchos enlaces covalentes que apoyan las células endoteliales— durante hasta media hora antes de que puedan entrar en el tejido conjuntivo circundante.

Las células fagocíticas rodean partículas de una manera similar al modo en que una ameba come. La partícula queda rodeada por extensiones citoplasmáticas llamadas seudópodos, que finalmente se fusionan. Así, la partícula queda rodeada por una membrana derivada de la membrana plasmática (figura 15-2), y contenida dentro de un orgánulo análogo a una vacuola de alimento en una ameba. Esta vacuola a continuación se fusiona con lisosomas (orgánulos que contienen enzimas diges-

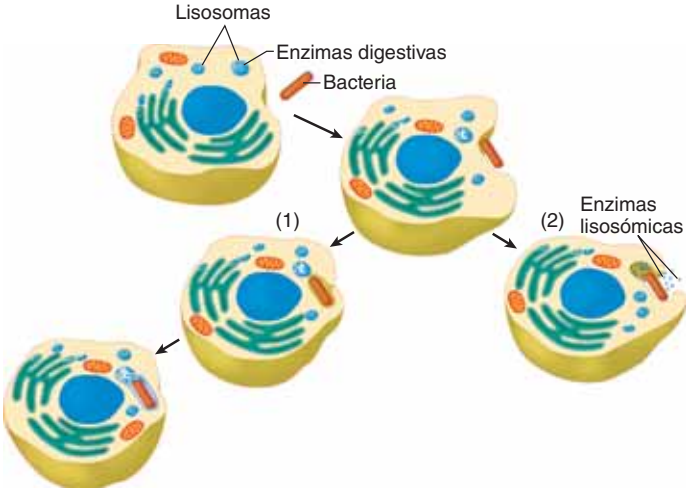


Figura 15-2 Fagocitosis por un neutrófilo o macrófago. Una célula fagocítica extiende sus seudópodos alrededor del objeto que va a rodear y a introducir a su interior (como una bacteria). (Los puntos de color azul representan enzimas lisosómicas.) 1) Si los seudópodos se fusionan para formar una vacuola de alimento completa, las enzimas lisosómicas se restringen al orgánulo formado por el lisosoma y la vacuola de alimento. 2) Si el lisosoma se fusiona con la vacuola antes de que se complete la fusión de los seudópodos, las enzimas lisosómicas se liberan hacia el área de tejido infectada. APR

tivas), de modo que la partícula ingerida y las enzimas digestivas aún están separadas del citoplasma por una membrana continua. Con todo, las enzimas lisosómicas a menudo se liberan antes de que la vacuola de alimento se haya formado por completo. Así, enzimas lisosómicas libres pueden liberarse hacia el área infectada, y contribuir a la inflamación.

Las células del cuerpo que se suicidan (apoptosis; sección 3.5) emiten señales a los macrófagos para que ataquen al desplegar una molécula de fosfolípido (*fosfatidilserina*) sobre su superficie, que en circunstancias normales sólo se encuentra en la capa interna de la membrana plasmática. La fosfatidilserina proporciona una señal de "cómeme" a los macrófagos. Aun así, a diferencia de la activación de macrófagos en respuesta a agentes patógenos extraños, otros procesos inflamatorios se suprimen cuando los macrófagos comen células corporales apoptóticas. Esto limita el "daño colateral" que de otra manera ocurriría como resultado de la inflamación.

Fiebre

La fiebre puede ser un componente del sistema de defensa en específico. La temperatura corporal está regulada por el hipotálamo, que contiene un centro de control termorregulador (un "termostato") que coordina el estremecimiento del músculo esquelético y la actividad del sistema simpático-adrenal para mantener la temperatura corporal a alrededor de 37 °C. Este termostato se reajusta en dirección ascendente en respuesta a una sustancia química llamada **pirógeno endógeno**. En al menos algunas infecciones, el pirógeno endógeno se ha identificado como interleucina-1β, que primero es producida como una citocina por leucocitos, y después es producida por el encéfalo mismo.

La pared celular de bacterias gramnegativas contiene **endotoxina**, un lipopolisacárido que estimula monocitos y macrófagos para que liberen diversas citocinas; estas citocinas, entre ellas *interleucina-1*, *interleucina-6* y *factor de necrosis tumoral*, actúan para producir fiebre, aumento de la somnolencia, y decremento de la concentración plasmática de hierro.

Aunque las fiebres altas en definitiva son peligrosas, una fiebre leve a moderada puede ser una respuesta beneficiosa que ayuda a la recuperación cuando hay infecciones bacterianas. La disminución de la concentración plasmática de hierro que acompaña a una fiebre puede inhibir la actividad bacteriana, y representa un beneficio posible de una fiebre; otros comprenden aumento de la actividad de neutrófilos y de la producción de interferón.

Interferones

En 1957, ciertos investigadores demostraron que las células infectadas por un virus producían polipéptidos que interferían con la capacidad de una segunda cepa de virus, no relacionada, para infectar otras células en el mismo cultivo. Así, estos **interferones**, como los llamaron, producían una resistencia inespecífica, de acción breve, a infección viral. Aunque este descubrimiento generó mucho entusiasmo, el hecho de que los interferones humanos sólo podían obtenerse en muy pequeñas cantidades obstaculizó la investigación adicional; más aún, se mostró que los interferones de animales tenían poco efecto en seres humanos. De cualquier modo, en 1980 una técnica llamada *recombinación genética* hizo posible introducir en bacterias genes que codifican para interferón de humano, lo que permitió que las bacterias actuaran como fábricas de interferón.

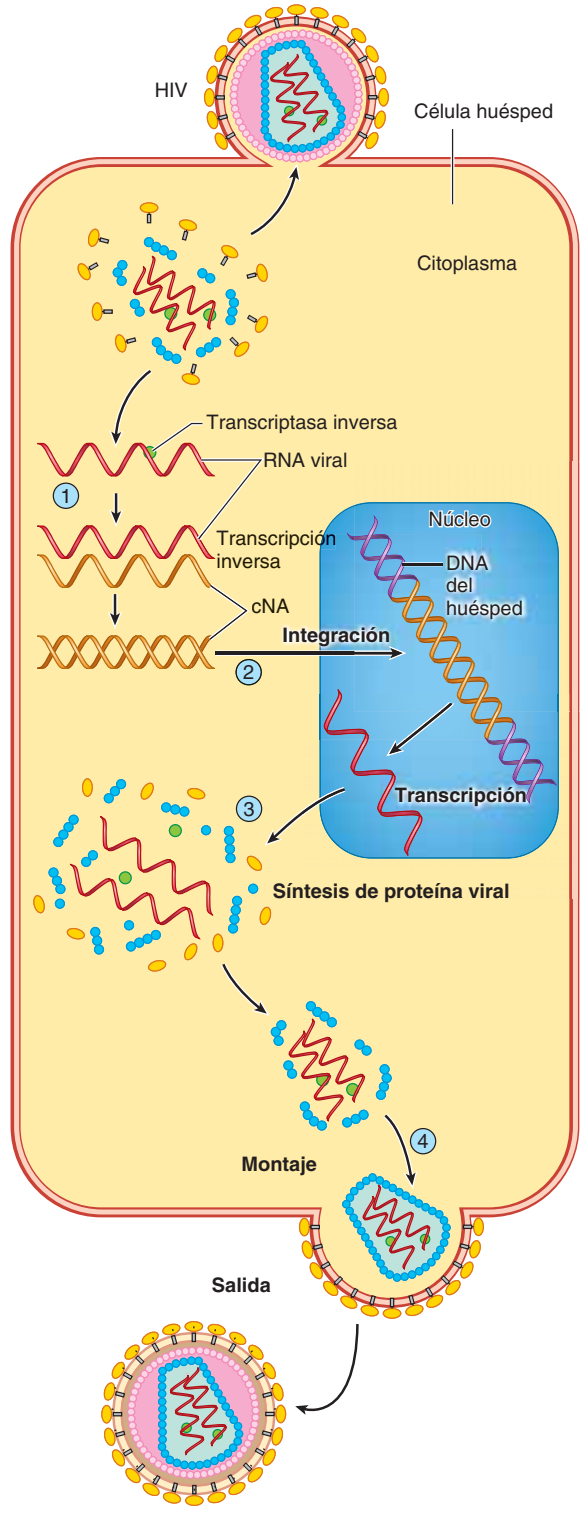


Figura 15-3 Ciclo de vida del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Este virus contiene RNA más que DNA. Después de que el RNA viral se inserta en la célula, 1) se transcribe mediante transcriptasa inversa hacia DNA complementario (cDNA), que 2) entra al núcleo y se integra en el DNA del huésped. El cDNA a continuación dirige la síntesis de RNA, que 3) codifica para proteínas virales, lo que permite el montaje de nuevas partículas de virus. 4) Estos nuevos virus a continuación salen de la célula huésped, de modo que pueden infectar otras células.

Cuadro 15-3 | Efectos de interferones

Estimulación	Inhibición
Fagocitosis por macrófagos	División celular
Actividad de células T citotóxicas ("asesinas")	Crecimiento de tumor
Actividad de células asesinas naturales	Maduración de células adiposas
Producción de anticuerpos	Maduración de eritrocitos

Hay tres categorías principales de *interferones*: α, β y γ. Casi todas las células en el cuerpo sintetizan interferones α y β. Estos polipéptidos actúan como mensajeros que protegen a otras células en la vecindad contra infección viral. Los virus aún son capaces de penetrar en estas otras células, pero se inhibe la capacidad de los virus para replicarse y ensamblar nuevas partículas de virus. La infección, replicación y dispersión virales se ilustran en la figura 15-3 usando como ejemplo el HIV (virus de la inmunodeficiencia humana) que causa SIDA. Otros virus de transmisión sexual son el HPV (virus del papiloma humano), que puede causar cáncer cervical y verrugas genitales; HSV (virus del herpes simple), que causa herpes genital, y el virus de la hepatitis B.

El interferón γ sólo se produce en linfocitos particulares, y en un tipo de célula relacionado llamada célula asesina natural. La secreción de interferón γ por estas células forma parte de la defensa inmunitaria contra infección y cáncer. En el cuadro 15-3 se resumen algunos de los efectos de los interferones.

La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de interferones para tratar diversas enfermedades. Por ejemplo, el interferón α ahora se está usando para tratar hepatitis B y C, leucemia de células pilosas, verrugas genitales inducidas por virus, y sarcoma de Kaposi. La FDA también aprobó el uso de interferón β para tratar esclerosis múltiple recurrente-remitente, y el uso de interferón γ para tratar enfermedad granulomatosa crónica. El tratamiento de diversas formas de cáncer con interferón se encuentra en diversas etapas de estudios clínicos.

Inmunidad adaptativa (específica)

En 1890, el bacteriólogo alemán Emil Adolf von Behring demostró que un conejillo de Indias (cobayo) previamente infectado con una dosis subletal de toxina diftérica podía sobrevivir a inyecciones subsiguientes de dosis por lo demás mortales de esa toxina. Además, von Behring mostró que esta inmunidad podía transferirse a un segundo animal, no expuesto, mediante inyecciones de suero del conejillo de Indias inmunizado. Concluyó que el animal inmunizado tenía sustancias químicas en el suero —que llamó **anticuerpos**— de las cuales dependió la inmunidad. También mostró que estos anticuerpos sólo confirieron inmunidad a infecciones diftéricas; los anticuerpos tuvieron acciones *específicas*. Más tarde se supo que los anticuerpos son proteínas producidas por un tipo particular de linfocito.

Antígenos

Los **antígenos** son moléculas que estimulan la producción de anticuerpos específicos y se combinan de manera específica con los anticuerpos producidos. Casi todos los antígenos son moléculas grandes (como proteínas) con un peso molecular de más de alrededor de 10 000, aunque hay importantes excepciones. Asimismo, casi todos los antígenos son extraños a la sangre y otros líquidos corporales; esto se debe a que el sistema inmunitario puede distinguir sus moléculas "propias" de las de cualquier otro organismo ("extrañas"), y en circunstancias normales sólo monta una respuesta inmunitaria contra antígenos extraños. La capacidad de una molécula para funcionar como un antígeno no sólo depende de su tamaño, sino también de la complejidad de su estructura. Los plásticos usados en implantes artificiales están compuestos de moléculas grandes, pero no son muy antigénicos debido a sus estructuras simples, repetitivas.

Una molécula grande y compleja puede tener diferentes **sitios determinantes antigénicos** (también llamados *epítopes*) que son áreas de la molécula que estimulan la producción de diferentes anticuerpos y se combinan con los mismos. Casi todos los antígenos naturales tienen muchos sitios determinantes antigénicos, y estimulan la producción de diferentes anticuerpos con especificidades para estos sitios.

Haptenos

Muchas moléculas orgánicas pequeñas no son antigénicas por sí mismas, pero pueden convertirse en antígenos si se unen a proteínas (y, así, se convierten en sitios determinantes antigénicos sobre las proteínas). Este descubrimiento fue hecho por Karl Landsteiner, quien también descubrió los grupos sanguíneos ABO (sección 13.2). Al unir estas moléculas pequeñas —que Landsteiner llamó **haptenos**— a proteínas en el laboratorio, podrían crearse nuevos antígenos para propósitos de investigación o diagnósticos. El enlace de haptenos extraños a las proteínas propias de una persona también puede ocurrir en el cuerpo; por ejemplo, vía este medio, los derivados de la penicilina, que de otro modo serían inocuos, pueden producir reacciones alérgicas mortales en personas susceptibles.

Inmunoensayos

Cuando las moléculas actúan como antígenos y pueden unirse a anticuerpos, los antígenos se pueden "*ensayar*" (detectar y medir) por medio de la reacción de antígenos-anticuerpo. Si los anticuerpos están fijos a la superficie de células, o a partículas artificiales, como pequeñas cuentas de poliestireno (en las pruebas diagnósticas comerciales), la reacción de antígeno-anticuerpo se hace visible porque las células con las partículas se *aglutinan* (amontonan). La aglutinación se origina por los enlaces entre antígeno y anticuerpo, que crean puentes entre las células o partículas (figura 15-4). Estas partículas aglutinadas pueden usarse para "ensayar" diversos antígenos, y los análisis en los que se utiliza este procedimiento se llaman **inmunoensayos**. La tipificación de sangre, y las pruebas modernas para detección de embarazo son ejemplos de esos inmunoensayos. Para aumentar su sensibilidad, en los inmunoensayos modernos por lo general se usan anticuerpos que muestran especificidad para sólo un sitio determinante antigénico.

Linfocitos y órganos linfoides

Los leucocitos, los eritrocitos y las plaquetas de la sangre finalmente se derivan de células no especializadas en la médula ósea. Estas *células madre* producen las células sanguíneas especializadas, y se reemplazan por sí mismas mediante división celular, de modo que la población de células madre no se

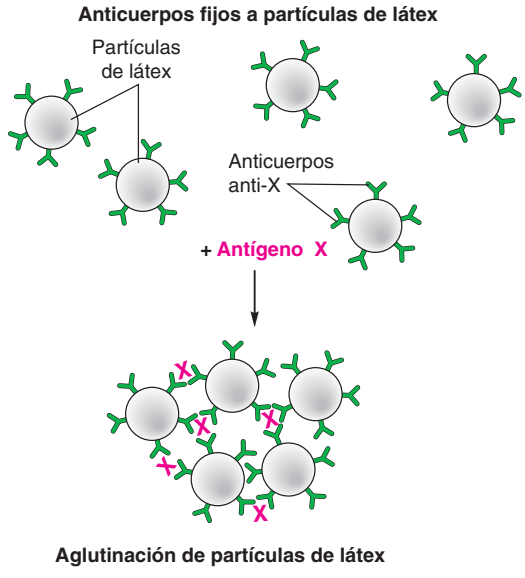


Figura 15-4 Inmunoensayo en que se usó la técnica de aglutinación. Anticuerpos contra un antígeno particular se adsorben a partículas de látex. Cuando éstas se mezclan con una solución que contiene el antígeno apropiado, la formación de los complejos de antígeno-anticuerpo produce amontonamiento (aglutinación) que puede observarse a simple vista.

agota. Los linfocitos producidos de esta manera siembran el timo, el bazo y los ganglios linfáticos, lo que produce colonias de linfocitos que se reemplazan por sí mismas en estos órganos.

Los linfocitos que siembran el timo se convierten en **linfocitos T**, o **células T** (la letra *T* significa dependientes del *t*imo). Estas células tienen características de superficie y una función inmunitaria que difieren de las de otros linfocitos. El timo, a su vez, siembra otros órganos; alrededor de 65 a 85% de los linfocitos en la sangre, y casi todos los linfocitos en los centros germinales de los ganglios linfáticos y el bazo, son linfocitos T; por ende, los linfocitos T provienen de, o tuvieron, un ancestro que provino del timo.

Casi todos los linfocitos que no son linfocitos T se llaman **linfocitos B**, o **células B**. La letra *B* se deriva de investigación inmunológica efectuada en pollos. Los pollos tienen un órgano llamado *bolsa (bursa) de Fabricio* que procesa linfocitos B. Dado que los mamíferos no tienen una bolsa, la *B* a menudo se traduce como el "equivalente de la *b*olsa" para seres humanos y otros mamíferos. En la actualidad se cree que los linfocitos en mamíferos se procesan en la médula ósea, que en inglés convenientemente también empieza con la letra *B* (*bone marrow*). Dado que la médula ósea produce linfocitos B, y el timo produce linfocitos T, la médula ósea y el timo se consideran los **órganos linfoides primarios**.

Los linfocitos tanto B como T funcionan en la inmunidad específica. Los linfocitos B combaten infecciones bacterianas, así como algunas infecciones virales, al secretar anticuerpos hacia la sangre y la linfa. Dado que la sangre y la linfa son líquidos corporales (humores), se dice que los linfocitos B proporcionan **inmunidad humoral**, aunque también se usa el término *inmunidad mediada por anticuerpos.* Los linfocitos T atacan las células huésped que han quedado infectadas por virus o por hongos, células humanas trasplantadas, y células cancerosas. Los linfocitos T no secretan anticuerpos; deben estar en estrecha proximidad a la célula víctima, o tener contacto físico real con ella, para destruirla; por ende, se dice que los linfocitos T proporcionan **inmunidad mediada por células** (cuadro 15-4).

Cuadro 15-4 | Comparación de linfocitos B y T

Característica	Linfocitos B	Linfocitos T
Sitio donde se procesan	Médula ósea	Timo
Tipo de inmunidad	Humoral (secretan anticuerpos)	Mediada por células
Subpoblaciones	Células de memoria y células plasmáticas	Células T citotóxicas (asesinas), células auxiliares, células supresoras
Presencia de anticuerpos de superficie	Sí —IgM o IgD	No detectables
Receptores para antígenos	Presentes —son anticuerpos de superficie	Presentes —se relacionan con inmunoglobulinas
Lapso de vida	Breve	Prolongado
Distribución en los tejidos	Alta en el bazo, baja en la sangre	Alta en la sangre y la linfa
Porcentaje de linfocitos en sangre	10 a 15%	75 a 80%
Se transforma por antígenos hacia	Células plasmáticas	Linfocitos activados
Productos secretorios	Anticuerpos	Linfocinas
Inmunidad a infecciones virales	Enterovirus, poliomielitis	Casi todas las otras
Inmunidad a infecciones bacterianas	*Streptococcus*, *Staphylococcus*, muchas otras	Tuberculosis, lepra
Inmunidad a infecciones micóticas	Ninguna conocida	Muchas
Inmunidad a infecciones parasitarias	Tripanosomiasis, probablemente al paludismo	Casi todas las otras

Timo

El **timo** se extiende desde debajo de la tiroides en el cuello hasta la cavidad torácica. Este órgano crece durante la niñez, pero muestra regresión gradual después de la pubertad. Los linfocitos provenientes del hígado y el bazo fetales, y de la médula ósea después del nacimiento, siembran el timo y se transforman en células T; dichos linfocitos, a su vez, entran a la sangre y siembran ganglios linfáticos y otros órganos donde se dividen para producir nuevas células T cuando son estimulados por antígenos.

Los linfocitos T pequeños, que todavía no han sido estimulados por antígenos, tienen lapsos de vida muy prolongados —de meses o quizá años—. Aun así, en forma continua deben producirse nuevas células T para proporcionar inmunidad mediada por células eficientes. Esto tiene particular importancia después de quimioterapia para cáncer y durante infección por HIV (en el SIDA), cuando la población de linfocitos T ha quedado agotada. En estas circunstancias, el timo puede reabastecer la población de linfocitos T hasta etapas avanzadas de la niñez. La repoblación de linfocitos T ocurre con mayor lentitud durante la adultez, y parece lograrse en su mayor parte por la producción de linfocitos T en los órganos linfoides secundarios más que en el timo. Eso se debe a que el timo de adultos se convierte más en un órgano graso, aunque se ha demostrado que ocurre hasta cierto grado producción de linfocitos en el timo en personas de más de 70 años de edad.

Órganos linfoides secundarios

Los **órganos linfoides secundarios** comprenden los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas y áreas llamadas placas de Peyer bajo la mucosa del intestino (figura 13-38). Estos órganos están ubicados de modo estratégico a través de membranas epiteliales en áreas donde los antígenos podrían lograr entrar a la sangre o la linfa. El bazo filtra sangre, mientras que los otros órganos linfoides filtran linfa recibida desde vasos linfáticos.

Los órganos linfoides secundarios captan agentes patógenos y los concentran, los presentan a macrófagos y otras células, y sirven como sitios donde los linfocitos circulantes pueden entrar en contacto con antígenos extraños. Los linfocitos migran desde los órganos linfoides primarios —la médula ósea y el timo— hacia los órganos linfoides secundarios; de hecho, los linfocitos se mueven constantemente por la sangre y la linfa; van de un órgano linfoide a otro. Este viaje incesante aumenta la probabilidad de que un linfocito dado, específico para un antígeno particular, sea capaz de encontrar ese antígeno. Dicho proceso es auxiliado, particularmente en el caso de los linfocitos T, por otras células que se conocen como *células presentadoras de antígeno* (figura 15-13). La secreción de quimiocinas (atrayentes químicos) por estas células aumenta las probabilidades de que el linfocito apropiado encuentre su antígeno específico.

Inflamación local

Los aspectos de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, y sus interacciones, son bien ilustrados por los eventos que ocurren cuando entran bacterias a través de una solución de continuidad en la piel, y producen una **inflamación local** (cuadro 15-5). En este caso de inflamación causada por una infección microbiana, el sistema inmunitario innato, inespecífico, queda activado por estimulación de sus receptores de reconocimiento de patógenos tipo toll. Los macrófagos y los mastocitos (que se comentarán en breve), que son residentes en el tejido, liberan diversas citocinas y quimiocinas que atraen neutrófilos fagocíticos y promueven las respuestas inmunitarias innatas de fagocitosis y activación del complemento. (Las proteínas del complemento también son activadas durante la inmunidad adaptativa; sección 15.2.) El complemento activado aumenta más las respuestas innatas (inespecíficas) durante una inflamación al atraer nuevos fagocitos y mastocitos hacia el área y estimular su actividad.

Los **mastocitos** se encuentran en casi todos los tejidos, pero están en especial concentrados en la piel, los bronquíolos (vías respiratorias de los pulmones), y la mucosa intestinal. Se identifican por su contenido de *heparina*, una molécula que

Cuadro 15-5 | Resumen de eventos en una inflamación local

Categoría	Eventos
Inmunidad innata (inespecífica)	Las bacterias entran por una solución de continuidad de la piel
	Células fagocíticas residentes —neutrófilos y macrófagos— rodean la bacteria y la introducen a su interior
	Ocurre activación inespecífica de proteínas del complemento
Inmunidad adaptativa (específica)	Las células B son estimuladas para producir anticuerpos específicos
	La fagocitosis aumenta por anticuerpos fijos a antígenos de superficie bacterianos (opsonización)
	Ocurre activación específica de proteínas del complemento, que estimula la fagocitosis, la quimiotaxis de nuevos fagocitos hacia el área infectada, y la secreción de histamina a partir de mastocitos tisulares
	La extravasación (diapédesis) permite que nuevos leucocitos fagocíticos (neutrófilos y monocitos) invadan el área infectada
	La vasodilatación y permeabilidad capilar aumentada (como resultado de secreción de histamina) producen enrojecimiento y edema

tiene importancia médica debido a su actividad anticoagulante (sección 13.2). No obstante, los mastocitos son mejor conocidos por su producción de **histamina**, una molécula que produce muchos de los síntomas de alergia (sección 15.6). La histamina se une a sus receptores de histamina H_1 en el músculo liso de bronquíolos para estimular la constricción bronquiolar (en el asma), pero produce relajación de los músculos lisos en vasos sanguíneos (lo que causa vasodilatación). Además, la histamina promueve la permeabilidad capilar de modo que más leucocitos pueden entrar en el área inflamada (figura 15-5). La histamina y otras citocinas liberadas por mastocitos no sólo están involucradas en reacciones alérgicas; también están implicadas en la respuesta inmunitaria a infección por agentes patógenos. De hecho, los mastocitos tienen receptores de superficie que reconocen PAMP sobre agentes patógenos y pueden ayudar a activar respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas.

La histamina y la heparina, junto con enzimas proteasa importantes en la inflamación, son almacenadas en *gránulos* dentro de los mastocitos. Sea en una reacción alérgica o como una respuesta fisiológica normal a agentes patógenos, los mastocitos son estimulados para que se *desgranulen.* Este término se refiere a la exocitosis de los gránulos, que liberan rápidamente histamina hacia el líquido extracelular y liberan más lentamente las enzimas proteasa. Con un retraso, los agentes patógenos estimulan los mastocitos para que produzcan prostaglandinas y leucotrienos (figura 11-34), así como otras citocinas proinflamatorias. Estas incluyen *factor de necrosis tumoral*, que actúa como una quimiocina para reclutar neutrófilos hacia el sitio infectado.

Los leucocitos dentro de los vasos en el área inflamada se adhieren a las células endoteliales de los vasos mediante interacciones entre *moléculas de adhesión* sobre las dos superficies. A continuación, los leucocitos pueden rodar a lo largo de la

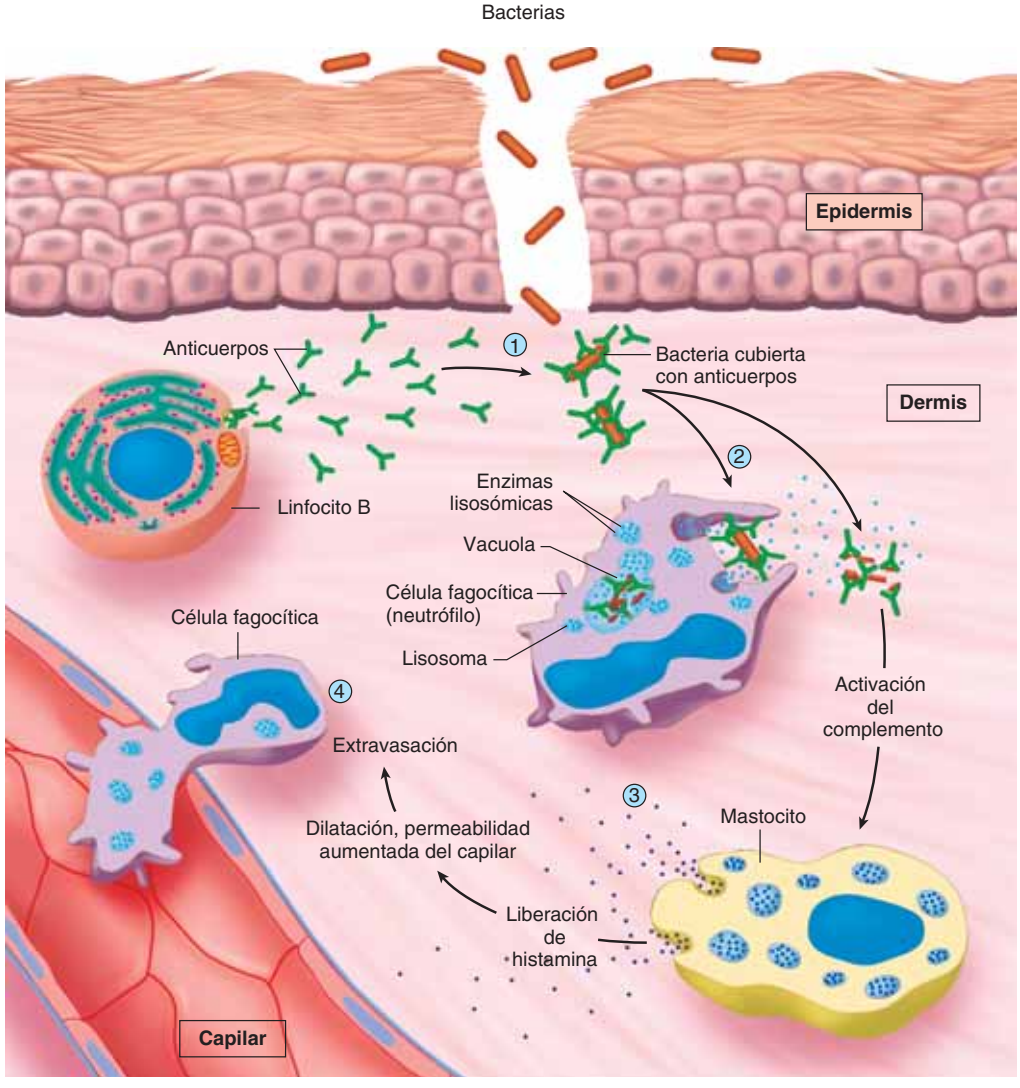


Figura 15-5 **Eventos en una inflamación local.** Los antígenos sobre la superficie de células bacterianas 1) se unen a anticuerpos, que cubren las bacterias. Esto activa el complemento y 2) promueve fagocitosis por neutrófilos y macrófagos. La activación del complemento también 3) estimula los mastocitos para que liberen histamina y otros mediadores de inflamación, incluso sustancias químicas que promueven la permeabilidad capilar y 4) extravasación (diapédesis) de leucocitos, que invaden el sitio inflamado. APR

pared del vaso hacia sustancias químicas particulares. Como se mencionó, este movimiento, llamado *quimiotaxis*, se produce por moléculas llamadas quimiocinas. Las proteínas del complemento y los productos bacterianos pueden servir como quimiocinas, y llevar los leucocitos hacia el sitio de infección.

Los leucocitos pasan entre células endoteliales adyacentes (el proceso de extravasación que ya se comentó), y entran al tejido conjuntivo subendotelial. Ahí, moléculas particulares sobre la membrana del leucocito interactúan con moléculas circundantes que guían los leucocitos hacia la infección. Los primeros en llegar son los neutrófilos, seguidos por los monocitos (que pueden convertirse en macrófagos) y linfocitos T (figura 15-6). Casi todos los leucocitos fagocíticos (neutrófilos y monocitos) mueren en el transcurso de la infección, pero los linfocitos pueden viajar por el sistema linfático y volver a entrar a la circulación.

Cuando hay lesión e infección, los neutrófilos llegan en etapas tempranas y liberan señales químicas que reclutan monocitos, linfocitos y otras células inmunitarias hacia el sitio de la infección. Los neutrófilos matan microorganismos por medio de fagocitosis y la liberación de enzimas y diversos péptidos antimicrobianos. También liberan *NET —trampas extracelulares de neutrófilo—* compuestas de fibras extracelulares que atrapan agentes patógenos invasores. En el proceso, los neutrófilos sufren un tipo de muerte celular programada. Por medio de la acción de proteasas (enzimas que digieren proteína), los neutrófilos licuan los tejidos circundantes. Esto produce un líquido viscoso y rico en proteína que, junto con neutrófilos muertos, forma **pus**. El pus puede ser beneficioso porque produce presión que cierra capilares linfáticos y sanguíneos, lo cual bloquea la diseminación de bacterias desde el sitio de la batalla.

Los neutrófilos también liberan proteínas de gránulos que son reconocidas por monocitos que ruedan a lo largo del endotelio de capilares (figura 15-1). Estas diversas citocinas promueven el reclutamiento de monocitos hacia el sitio de infección, donde pueden adherirse a proteínas de la matriz extracelular (sección 6.1) y transformarse en macrófagos. Los macrófagos ingieren microorganismos y fragmentos de la matriz extracelular mediante fagocitosis; también liberan óxido nítrico, que ayuda a la destrucción de bacterias. A medida que los neutrófilos mueren por apoptosis y liberan más proteasas y otros agentes que contribuyen a la inflamación, sus restos son engullidos por macrófagos. Esta fagocitosis de neutrófilos apoptóticos a continuación hace que los macrófagos liberen factores de crecimiento y otros agentes que ayudan a finalizar la inflamación y promueven la reparación.

Después de cierto tiempo, los linfocitos B son estimulados para que produzcan anticuerpos contra antígenos específicos que forman parte de las bacterias invasoras. La unión de estos anticuerpos a antígenos en las bacterias amplifica mucho la respuesta previamente inespecífica. Esto ocurre debido a la mayor activación de complemento, que destruye directamente las bacterias y que, también —junto con los anticuerpos mismos— promueve la actividad fagocítica de neutrófilos, macrófagos y monocitos (figura 15-5). La capacidad de los anticuerpos para promover la fagocitosis se llama *opsonización*.

Estos efectos producen los síntomas característicos de una inflamación local: *rubor* y *calor* (debidos a vasodilatación estimulada por histamina); *tumefacción* (edema) y *pus*, y *dolor*. Estos síntomas fueron descritos por vez primera por Celso alrededor de 40 a.C. como "rubor, calor, dolor y tumor". El umbral de dolor es disminuido por la prostaglandina E_2 (PGE_2) liberada como una citocina durante inflamación. La PGE_2 y el dolor por inflamación son reducidos mediante aspirina y otros NSAID (fármacos antiinflamatorios no esteroideos), que inhiben las enzimas ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) que producen prostaglandinas (figura 11-34). Si la infección continúa, la liberación de pirógeno endógeno a partir de leucocitos y macrófagos también puede producir una fiebre, como se comentó.

Los procesos inflamatorios protegen al organismo y se requieren para que haya salud. No obstante, estos procesos también pueden dañar el cuerpo; aun cuando la inflamación se desencadena por agentes patógenos, la inflamación a veces puede infligir más daño que los agentes patógenos mismos. Los ejemplos de enfermedades en las cuales la inflamación tiene un papel patogénico importante son enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, aterosclerosis, asma, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus tipo 1.

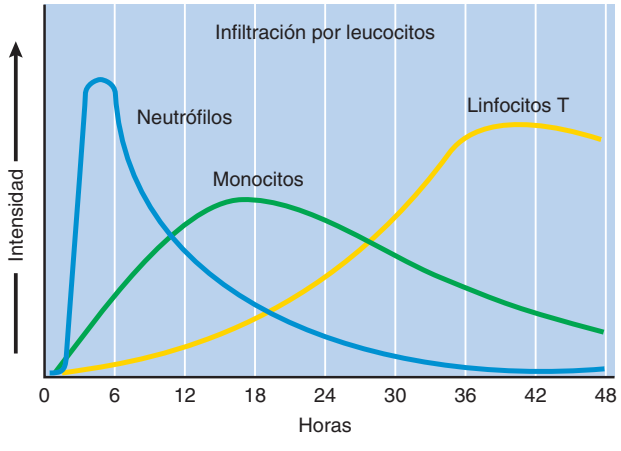


Figura 15-6 Infiltración de un sitio inflamado, por leucocitos. Diferentes tipos de leucocitos infiltran el sitio de una inflamación local. Los neutrófilos llegan primero, seguidos por monocitos y después linfocitos.

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

PUNTOS DE CONTROL

1a. Liste las células fagocíticas que se encuentran en la sangre y la linfa. Indique cuáles órganos contienen fagocitos fijos.

1b. Describa las acciones de los interferones.

2a. Distinga entre inmunidad innata y adaptativa, también describa las propiedades de los antígenos.

2b. Distinga entre linfocitos B y T en términos de sus orígenes y sus funciones inmunitarias.

2c. Identifique los órganos linfoides primarios y secundarios, y describa sus funciones.

3. Describa los eventos que ocurren durante una inflamación local.

15.2 FUNCIONES DE LOS LINFOCITOS B

Los linfocitos B secretan anticuerpos que se unen a antígenos específicos; esta unión estimula una cascada de reacciones por las cuales se activa un sistema de proteínas plasmáticas llamadas complemento. Algunas de las proteínas del complemento activadas matan las células que contienen el antígeno; otras promueven la fagocitosis, lo que da por resultado una defensa más eficaz contra agentes patógenos.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

4. Describir los linfocitos B y los anticuerpos, y explicar cómo funcionan.
5. Describir el sistema de complemento y explicar sus funciones.

Un linfocito circula en todo el cuerpo; va de un órgano linfoide secundario a otro hasta que encuentra el antígeno específico para sus receptores. La exposición de un linfocito B al antígeno apropiado activa la célula B y hace que entre a un *centro germinal* de un órgano linfoide secundario, donde pasa por muchas divisiones celulares. Parte de la progenie se convierte en las **células de memoria**; éstas son visualmente indistinguibles de la célula original, y son importantes en la inmunidad activa. Otra parte se transforma en **células plasmáticas** (plasmocitos) (figura 15-7). Las células plasmáticas son fábricas de proteína que producen alrededor de 2 000 proteínas anticuerpo por segundo.

Los anticuerpos producidos por células plasmáticas cuando los linfocitos B quedan expuestos a un antígeno particular reaccionan de manera específica con ese antígeno. Tales antígenos pueden ser moléculas aisladas (figura 15-7), o ser moléculas en la superficie de una célula extraña invasiva (figura 15-8). La unión específica de anticuerpos a antígenos sirve para identificar al enemigo, y para activar mecanismos de defensa que llevan a la destrucción del invasor.

Anticuerpos

Las proteínas plasmáticas pueden separarse en cinco clases principales mediante una técnica llamada *electroforesis*, en la cual las

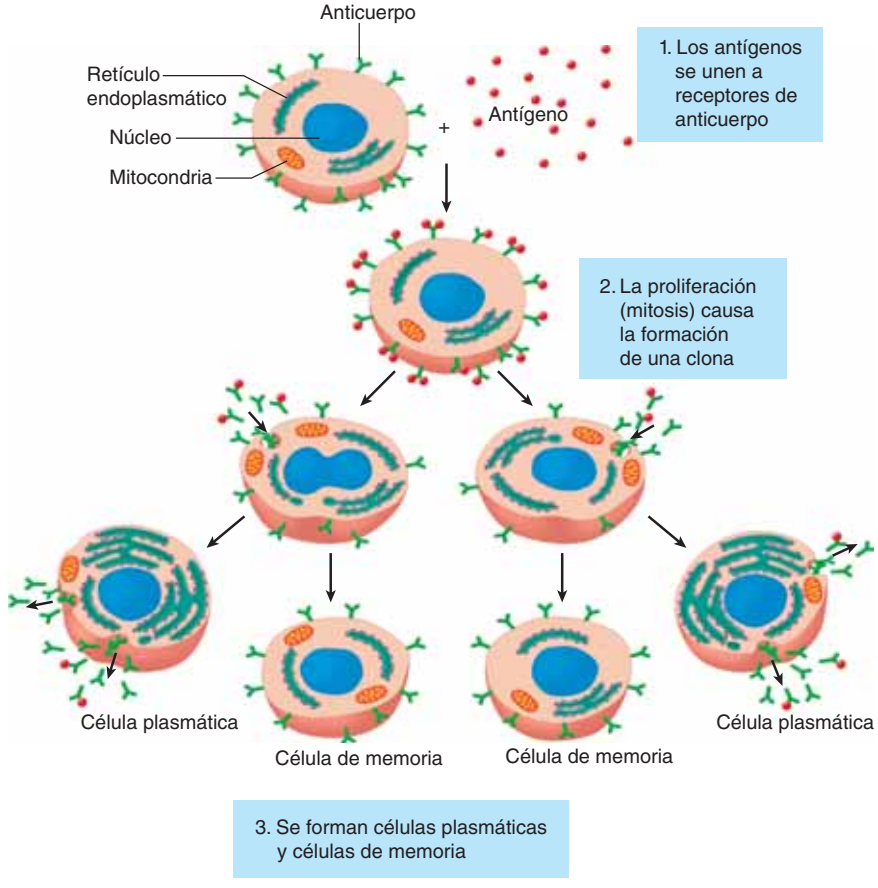


Figura 15-7 Los linfocitos B son estimulados para que se conviertan en células plasmáticas y células de memoria. Los linfocitos B tienen anticuerpos sobre su superficie que funcionan como receptores para antígenos específicos. La interacción de antígenos y anticuerpos sobre la superficie estimula la división celular y la maduración de la progenie de la célula B hacia células de memoria y células plasmáticas. Las células plasmáticas producen y secretan grandes cantidades del anticuerpo. (Note el extenso retículo endoplasmático rugoso en estas células.)

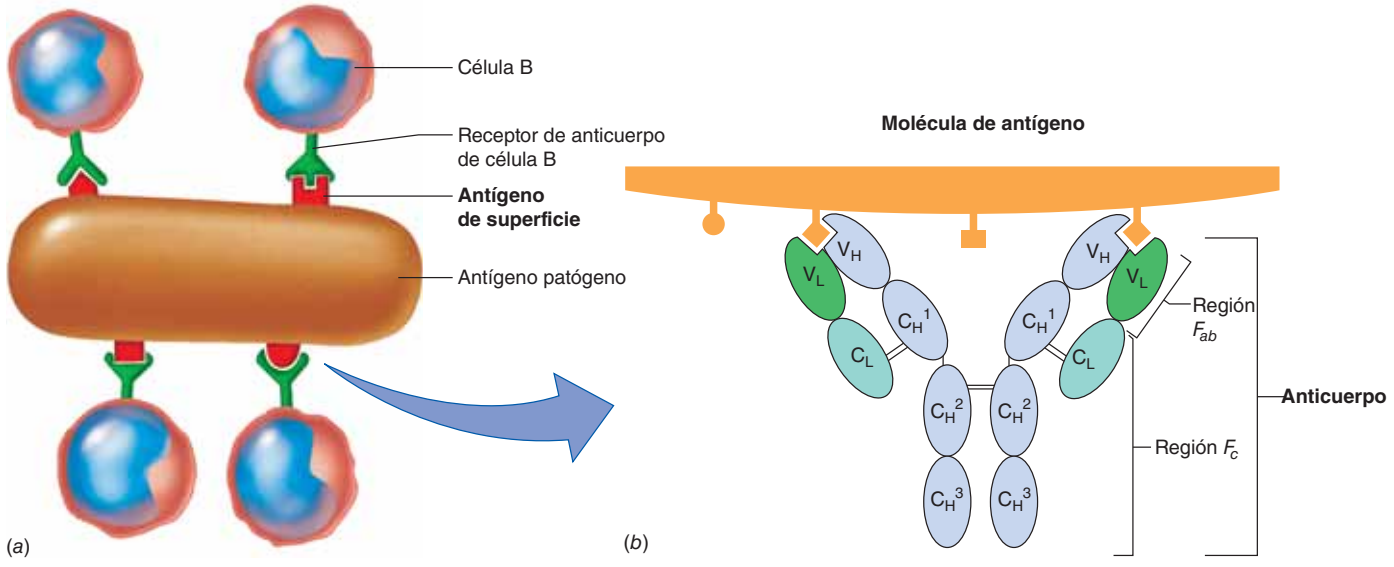


Figura 15-8 **Los anticuerpos se unen a antígenos sobre bacterias.** *a*) Un agente patógeno, como una célula bacteriana, tiene muchos antígenos sobre su superficie, que pueden activar células B que producen anticuerpos contra esos antígenos. *b*) Cada anticuerpo está compuesto de cuatro cadenas polipeptídicas: dos son pesadas (H) y dos son ligeras (L). Las regiones que detienen secuencia de aminoácidos constantes se abrevian C, y aquellas con secuencias de aminoácidos variables se abrevian V. Los antígenos se unen a las regiones variables. Cada anticuerpo se divide en fragmentos de unión a antígeno (F_{ab}) y un fragmento cristalizable (F_c).
AP|R

proteínas se mueven en un campo eléctrico. Las cinco clases principales de proteínas plasmáticas son albúmina, alfa-1 globulina, alfa-2 globulina, beta globulina y gamma globulina. La clase gamma globulina de proteínas plasmáticas contiene los anticuerpos; puesto que los anticuerpos tienen acciones específicas, se deduce que diferentes tipos de anticuerpos deben tener diferentes estructuras. Un anticuerpo contra la viruela, por ejemplo, no confiere inmunidad contra la poliomielitis y, por ende, debe tener una estructura un poco diferente de la de un anticuerpo contra el virus de la poliomielitis. Pese a estas diferencias, los anticuerpos muestran relación estructural, y sólo forman algunas clases.

Las proteínas anticuerpo también se conocen como **inmunoglobulinas (Ig)**. Hay cinco subclases de Ig: *IgG*, *IgA*, *IgM*, *IgD* e *IgE*. Casi todos los anticuerpos que circulan en el plasma son de la subclase IgG, mientras que la IgA es la subclase más abundante en las secreciones de mucosas. Por ejemplo, los anticuerpos IgA protegen la mucosa del intestino tanto contra bacterias comensales (capítulo 18) como contra agentes patógenos, y están presentes en las secreciones externas de saliva y leche (cuadro 15-6). Los anticuerpos en la subclase IgE están involucrados en reacciones alérgicas (de hipersensibilidad inmediata), lo que se explica en la sección 15.6.

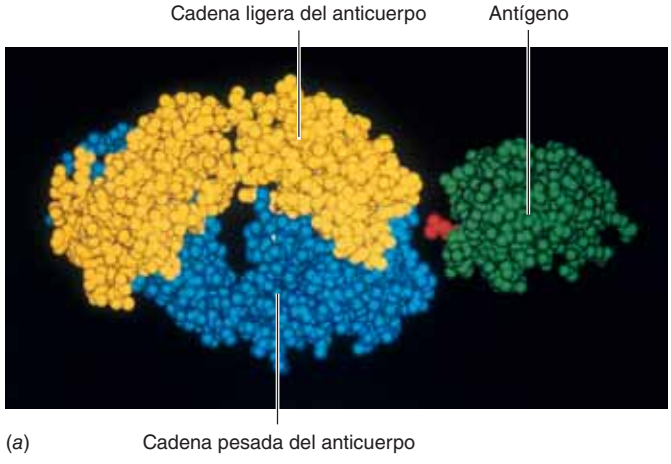
Estructura de los anticuerpos

Todas las moléculas de anticuerpo constan de cuatro cadenas polipeptídicas interconectadas. Dos cadenas pesadas (*heavy*), largas (las *cadenas H*), están unidas por dos *cadenas L* más cortas y ligeras. La investigación ha mostrado que estas cuatro cadenas se encuentran dispuestas en la forma de una Y. El tallo de la Y se ha llamado "fragmento cristalizable" (que se abrevia F_c), mientras que la parte superior de la Y es el "fragmento de unión a antígeno" ("*antigen-binding fragment*) (F_{ab}). Esta estructura se muestra en la figura 15-8.

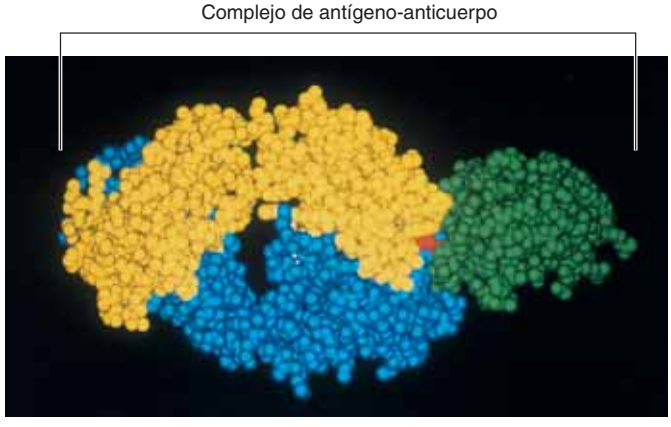
Cuadro 15-6 | Inmunoglobulinas

Inmunoglobulina	Funciones
IgG	Principal forma de anticuerpos en la circulación; producción aumentada después de inmunización; se secreta durante la respuesta secundaria
IgA	Principal tipo de anticuerpo en las secreciones externas, como la saliva y la leche materna
IgE	Es la causa de los síntomas de alergia en las reacciones de hipersensibilidad inmediata
IgM	Funcionan como receptores de antígeno sobre la superficie de linfocitos antes de la inmunización; se secretan durante la respuesta primaria
IgD	Funcionan como receptores de antígeno sobre la superficie de linfocitos antes de la inmunización; se desconocen otras funciones

La secuencia de aminoácidos de algunos anticuerpos se ha determinado por medio del análisis de muestras de anticuerpos obtenidas a partir de personas con mieloma múltiple. Estos tumores de linfocitos surgen por la división de un linfocito B único, que forma una población de células idénticas desde el punto de vista genético (una clona) que secretan anticuerpos idénticos; sin embargo, las clonas y los anticuerpos que secretan difieren de un paciente a otro. El análisis de estos anticuerpos ha mostrado que las regiones F_c de diferentes anticuerpos son las mismas (son constantes), mientras que las regiones F_{ab} son variables. La variabilidad de las regiones de unión a antígeno se requiere para la especificidad de los anticuerpos para antígenos. Así, es la región F_{ab} de un anticuerpo la que proporciona un sitio específico para unión con un antígeno particular (figura 15-9).



(*a*)



(*b*)

Figura 15-9 **Sitio de unión a antígeno de un anticuerpo.** La estructura de la porción F_{ab} de una molécula de anticuerpo y el antígeno con el cual se combina según se determina mediante difracción de rayos X. *a*) Las cadenas pesada y ligera del anticuerpo se muestran en color azul y amarillo, respectivamente, y el antígeno se muestra en color verde. Note la forma complementaria en la región donde ambos se unen en *b*).

Reimpresa, con autorización, de A. G. Amit,"Three Dimensional Structure of an Antigen-Antibody Complex at 2.8 A Resolution" in *Science*, vol. 233, August 15, 1986. Copyright © 1986 American Association for the Advancement of Science.

Los linfocitos B tienen anticuerpos sobre su membrana plasmática que sirven como **receptores** para antígenos. La combinación de antígenos con estos receptores de anticuerpos estimula a las células B para que se dividan y produzcan más de estos anticuerpos, que se secretan. Así, la exposición a un antígeno dado origina cantidades aumentadas del tipo específico de anticuerpo que puede atacar un antígeno. Esto proporciona inmunidad activa (sección 15.4).

Diversidad de anticuerpos

Se estima que hay alrededor de 100 trillones (10^{20}) de moléculas de anticuerpos en cada individuo, lo que representa algunos millones de especificidades diferentes para distintos antígenos. Dado que los anticuerpos que se unen a antígenos particulares pueden mostrar reacción cruzada hasta cierto grado con antígenos estrechamente relacionados, esta tremenda diversidad de anticuerpos por lo general asegura que habrá algunos anticuerpos que se combinan con casi cualquier antígeno que una persona pudiera encontrar. Estas observaciones evocan la pregunta que ha fascinado a los científicos desde hace mucho tiempo: ¿de qué modo pueden producirse algunos millones de anticuerpos diferentes? Es imposible que una persona herede un número correspondientemente grande de genes dedicados a la producción de anticuerpos.

Se han propuesto dos mecanismos para explicar la diversidad de los anticuerpos: 1) recombinación genética en la médula ósea *independiente de antígeno*, y 2) división celular de linfocitos *dependiente de antígeno* en los órganos linfoides secundarios.

La generación de diversidad de anticuerpos independientes de antígeno se debe a diferentes combinaciones de cadenas pesadas y ligeras, que producen anticuerpos con especificidades diferentes. Como resultado, una persona no tiene que heredar un millón de genes diferentes para codificar para un millón de anticuerpos diferentes. Si algunos cientos de genes codifican para diferentes cadenas H, y algunos cientos lo hacen para diferentes cadenas L, distintas combinaciones de estas cadenas polipeptídicas podrían producir millones de anticuerpos diferentes. El número de combinaciones posibles se hace aún mayor por el hecho de que diferentes segmentos de DNA codifican para diferentes segmentos de las cadenas pesada y ligera. Tres segmentos de la región que se combina con antígeno de una cadena pesada y dos en una cadena ligera están codificados por diferentes segmentos de DNA, y pueden combinarse de diferentes maneras para hacer una molécula de anticuerpo. La recombinación de estos genes en los linfocitos de la médula ósea en desarrollo es independiente de antígeno, y de ella depende la diversidad grande inicial de células B con diferentes receptores de anticuerpos para diferentes antígenos.

La generación de diversidad de anticuerpos dependiente de antígeno ocurre conforme las células B proliferan en los órganos linfoides secundarios (como el bazo y los ganglios linfáticos) en respuesta a antígenos; esta diversificación ocurre por hipermutación (un índice alto de mutaciones) de pares de bases únicos en el DNA. Puesto que las mutaciones en las células corporales, más que en las células germinales (espermatozoides u óvulos), se llaman mutaciones somáticas, este mecanismo se llama **hipermutación somática**. La diversificación de anticuerpos dependiente de antígeno también ocurre por recombinaciones genéticas. Hay un cambio en las regiones constantes de

las cadenas pesadas de los anticuerpos, de modo que los anticuerpos IgM originales se convierten en anticuerpos IgG, IgA o IgE (figura 15-8 y cuadro 15-6). Esto recibe el nombre de **recombinación de cambio de clase**.

Entre los procesos que ocurren durante la diversificación independiente de antígeno en la médula ósea y la diversificación dependiente de antígeno en los órganos linfoides secundarios, el organismo puede producir cientos de miles de millones de diferentes anticuerpos para combatir diferentes agentes patógenos.

Sistema de complemento

La combinación de anticuerpos con antígenos no causa por sí misma destrucción de los antígenos o de los microorganismos patogénicos que contienen estos antígenos. Más bien, los anticuerpos sirven para identificar los blancos para ataque inmunitario y activar procesos inmunitarios inespecíficos que destruyen al invasor. Por ejemplo, las bacterias que están "cubiertas" con anticuerpos son mejores blancos para la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos. La capacidad de los anticuerpos para estimular la fagocitosis se llama **opsonización**. La destrucción inmunitaria de bacterias también es promovida por activación, inducida por anticuerpos, de un sistema de proteínas séricas conocido como *complemento*.

A principios del siglo xx, científicos encontraron que anticuerpos de conejo que se unían a antígenos de eritrocitos de ovejas no podían lisar (destruir) estas células a menos que se añadieran ciertos componentes proteínicos del suero. Estas proteínas, llamadas **complemento**, constituyen un sistema de defensa inespecífico que se activa por la unión de anticuerpos a antígenos, y por este medio se dirige contra invasores específicos que han sido identificados por anticuerpos.

Las proteínas del complemento se designan C1 a C9. Estas proteínas se encuentran presentes en un estado inactivo en el plasma y otros líquidos corporales, y quedan activadas por la unión de anticuerpos a antígenos. En términos de sus funciones, las proteínas del complemento pueden subdividirse en tres componentes: 1) reconocimiento (C1); 2) activación (C4, C2 y C3, en ese orden), y 3) de ataque (C5 a C9). La fase de ataque consiste en **fijación de complemento**, en la cual las proteínas de complemento se unen a la membrana celular y destruyen la célula víctima.

Hay dos vías de activación del complemento. La **vía clásica** se inicia por la unión de anticuerpos de las clases IgG e IgM a antígenos sobre la membrana de la célula invasiva. Esto es más rápido y más eficiente que la **vía alternativa**, que se inicia por los polisacáridos singulares que cubren células bacterianas.

La vía clásica de *citotoxicidad dependiente de complemento* (destrucción de células por complemento) es iniciada por la unión de anticuerpos IgG a sus receptores de superficie celular. En este proceso es activada la proteína del complemento C1, que cataliza la hidrólisis de C4 hacia dos fragmentos, $C4_a$ y $C4_b$ (figura 15-10). El fragmento $C4_b$ se une a la membrana celular (es "fijado") y se convierte en una enzima activa. A continuación, mediante un paso intermedio que comprende la división de C2, C3 se divide hacia $C3_a$ y $C3_b$. Al actuar por medio de una secuencia de eventos diferente, la vía alternativa de la activación del complemento también da por resultado la conversión de C3 en $C3_a$ y $C3_b$, de modo que ambas vías convergen en este punto.

El $C3_b$ convierte C5 en $C5_a$ y $C5_b$. El $C3_a$ y $C5_a$ estimulan mastocitos para que liberen histamina. El $C3_a$ y $C5_a$ sirven además como quimiocinas potentes para atraer macrófagos, neutrófilos, monocitos y eosinófilos al sitio de la infección. Entre tanto, C5 a C9 se insertan en la membrana celular bacteriana para formar un **complejo de ataque a membrana** (figura 15-11). El complejo de ataque es un poro grande que puede matar la célula bacteriana por medio del flujo osmótico de agua hacia adentro. Note que las proteínas del complemento, no

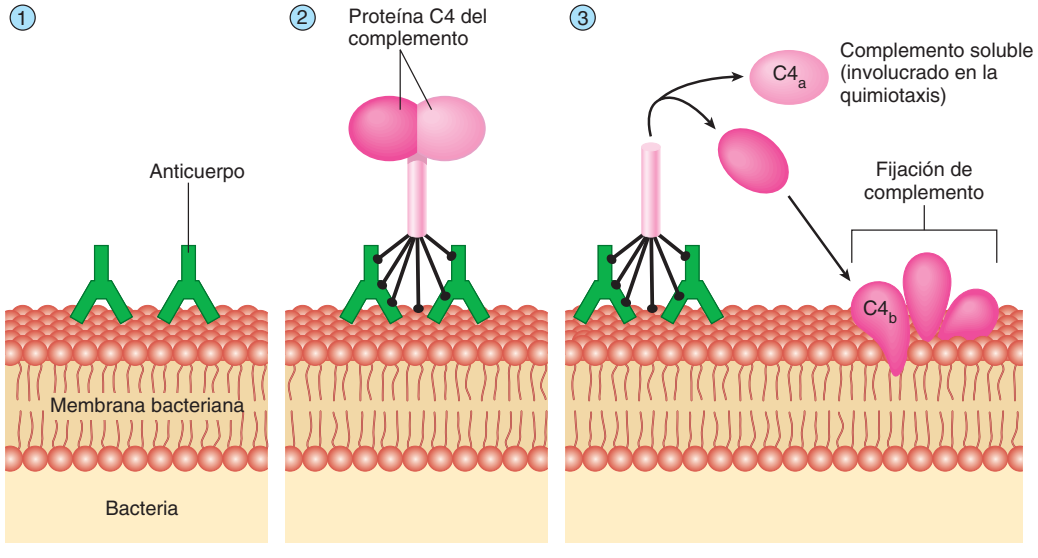


Figura 15-10 **Fijación de proteínas de complemento.** 1) La formación de un complejo de anticuerpo-antígeno hace que 2) la proteína del complemento C4 se divida 3) hacia dos subunidades: $C4_a$ y $C4_b$. La subunidad $C4_b$ se une (se fija) a la membrana de la célula que va a destruirse (como una bacteria). Este evento desencadena la activación de otras proteínas del complemento, algunas de las cuales se fijan a $C4_b$ sobre la superficie de la membrana.

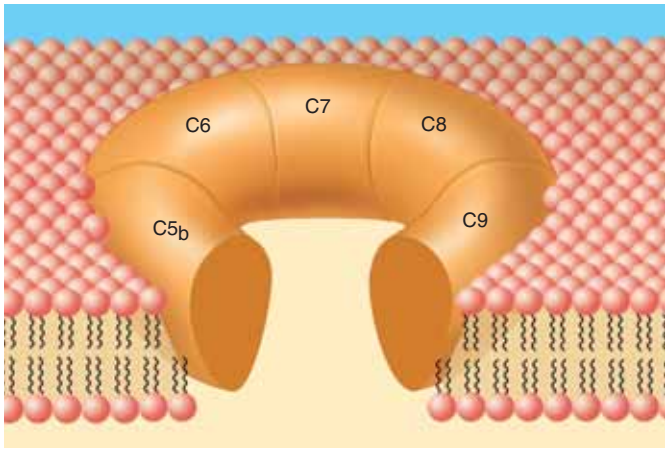


Figura 15-11 **Complejo de ataque a membrana.** Las proteínas del complemento fijas C5 a C9 se montan en la membrana plasmática de la célula víctima como un complejo de ataque a membrana. Este complejo forma un poro grande que punciona la membrana y, así, promueve la destrucción de la célula.

directamente los anticuerpos, matan las células; los anticuerpos sólo sirven como activadores de este proceso en la vía clásica.

Los fragmentos del complemento que se liberan hacia el líquido circundante en lugar de quedar fijos, tienen diversos efectos. Estos efectos comprenden 1) quimiotaxis (los fragmentos de complemento liberados atraen células fagocíticas hacia el sitio de activación del complemento); 2) opsonización (las células fagocíticas tienen receptores para $C3_b$ de modo que este fragmento puede formar puentes entre el fagocito y la célula víctima, lo que facilita la fagocitosis), y 3) *estimulación de la liberación de histamina* desde mastocitos y basófilos por los fragmentos $C3_a$ y $C5_a$. Como resultado de la liberación de histamina, el flujo sanguíneo hacia el área infectada aumenta debido a vasodilatación e incremento de la permeabilidad capilar. Esto ayuda a introducir más células fagocíticas para combatir la infección, pero la permeabilidad capilar aumentada también suscita el edema por escape de proteínas plasmáticas hacia el líquido tisular circundante.

PUNTOS DE CONTROL

4a. Ilustre la estructura de una molécula de anticuerpo. Anote el nombre de las regiones constante y variable, y las partes F_c y F_{ab}, y las cadenas pesadas y ligeras.

4b. Defina *opsonización* e identifique dos tipos de moléculas que promueven este proceso.

5. Describa la fijación de complemento y explique las funciones de los fragmentos de complemento que no quedan fijos.

15.3 FUNCIONES DE LOS LINFOCITOS T

Las células T asesinas efectúan destrucción mediada por células de células víctima específicas, y las células T auxiliares y supresoras desempeñan funciones de sostén. Las células T sólo son activadas por antígenos presentados a ellas sobre la superficie de células presentadoras de antígeno particulares. Las células T auxiliares producen linfocinas que estimulan otras células del sistema inmunitario.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

6. Identificar los diferentes linfocitos T y sus funciones.

7. Explicar cómo quedan activadas las células T, y cómo funcionan en la inmunidad.

El timo procesa linfocitos de tal manera que sus funciones se hacen bastante distintas de las de las células B. Los linfocitos que residen en el timo o que se originan a partir de este último, o los derivados de células que provinieron del timo, son linfocitos T; estas células pueden distinguirse de las células B mediante técnicas especializadas. A diferencia de las células B, los linfocitos T proporcionan protección inmunitaria específica sin secretar anticuerpos, lo cual se logra de diferentes maneras mediante tres subpoblaciones de linfocitos T.

Linfocitos T asesinos, auxiliares y reguladores

Los **linfocitos T asesinos**, o **citotóxicos**, pueden identificarse en el laboratorio mediante una molécula de superficie llamada *CD8*. Su función es destruir células corporales que albergan moléculas extrañas. Éstas por lo general son moléculas de un microorganismo invasivo, pero también pueden ser moléculas producidas por el genoma de la célula debido a una transformación maligna, o simplemente pueden ser moléculas del cuerpo que nunca antes habían sido presentadas al sistema inmunitario.

En contraste con la acción de los linfocitos B, que matan a una distancia por medio de inmunidad humoral (la secreción de anticuerpos), los linfocitos T asesinos, o citotóxicos, matan a sus células víctima mediante *destrucción mediada por células*. Esto significa que deben estar en contacto físico real con las células víctima. Cuando sucede esto, las células asesinas secretan moléculas llamadas **perforinas** y enzimas llamadas **granzimas**. Las perforinas entran en la membrana plasmática de la célula víctima y se polimerizan para formar un poro muy grande. Esto es similar al poro formado por el complejo de ataque a membrana de las proteínas del complemento, y da por resultado la destrucción osmótica de la célula víctima. Las granzimas entran a la célula víctima y, por medio de la activación de cas-

pasas (enzimas involucradas en la apoptosis; sección 3.5), causan la destrucción del DNA de la célula víctima.

Los linfocitos T asesinos defienden contra infecciones virales y micóticas, y de ellos dependen también las reacciones de rechazo de trasplantes, y la vigilancia inmunitaria contra cáncer. Si bien casi todas las infecciones bacterianas se combaten mediante linfocitos B, algunas son los blancos del ataque mediado por células, por linfocitos T asesinos; tal es el caso con el bacilo que causa la tuberculosis. Las inyecciones de algunas de estas bacterias bajo la piel producen inflamación tras un periodo latente de 48 a 72 horas. Esta *reacción de hipersensibilidad retardada* es mediada por células más que humoral, como se muestra por el hecho de que puede inducirse en un conejillo de Indias (cobayo) no expuesto mediante una administración de linfocitos, pero no de suero, de un animal expuesto.

Los **linfocitos T auxiliares** se identifican en el laboratorio mediante una molécula de superficie llamada CD4. Como su nombre lo indica, estas células aumentan la respuesta inmunitaria; mejoran la capacidad de los linfocitos B para diferenciarse hacia células plasmáticas y secretar anticuerpos específicos (figura 15-12), y aumentan la capacidad de los linfocitos asesinos (citotóxicos) para montar una respuesta inmunitaria mediada por células. Los linfocitos T auxiliares ayudan a la respuesta inmunitaria específica de los linfocitos B y de los linfocitos T asesinos por medio de secreción de reguladores químicos llamados *linfocinas*, que se comenta en la sección siguiente. Por ejemplo, los linfocitos T auxiliares secretan una linfocina llamada *interleucina-2*, que ayuda a la respuesta de los linfocitos T asesinos (figura 15-17).

Los **linfocitos T reguladores** (antes llamados **supresores**), que se abrevian **linfocitos T_{reg}**, proporcionan un "freno" sobre la respuesta inmunitaria específica (figura 15-12); inhiben la actividad de linfocitos T asesinos y linfocitos B. Si bien no hay un marcador celular específico para linfocitos T_{reg}, un subgrupo importante de estas células tiene marcadores de superficie CD4, así como CD25. El CD25 forma parte del receptor para IL-2 (secretada por células T auxiliares); las personas que tienen una deficiencia genética de CD25 y, así, de la función de células T_{reg}, presentan enfermedad autoinmunitaria y alergia graves. Asimismo, los linfocitos T_{reg} se han distinguido mediante la activación de un gen que se conoce como *FOXP3*, que codifica para un factor de transcripción que parece requerirse para el desarrollo y el mantenimiento de linfocitos T reguladores.

No se entienden por completo los mecanismos mediante los cuales los linfocitos T reguladores suprimen las respuestas inmunitarias. La supresión inmunitaria requiere proximidad cercana o incluso contacto físico entre las células T_{reg} y sus células blanco. La liberación de citocinas, entre ellas *interleucina-10* y *TGF*β (factor de crecimiento transformante beta), a partir de las células T_{reg}, se requiere en muchos casos de supresión inmunitaria. En otros casos, los linfocitos T reguladores promueven la destrucción de sus células blanco al liberar granzimas y perforinas, de modo muy parecido a la acción de células T asesinas.

Dado que los linfocitos T reguladores suprimen respuestas inmunitarias específicas inapropiadas, protegen contra enfermedades causadas por el sistema inmunitario (enfermedades autoinmunitarias y alergia [sección 15.6]). Por este razonamiento, las personas quizá contraigan alergias y enfermedades autoinmunitarias debido en parte a funcionamiento inadecuado de los linfocitos T reguladores. De hecho, se sabe que las mutaciones del gen FOXP3 y la falta consiguiente de linfocitos T_{reg} causan enfermedad autoinmunitaria grave. Por otro lado, el funcionamiento inapropiadamente vigoroso de linfocitos T reguladores también puede promover enfermedad. Esto es sugerido por evidencia de que ciertas infecciones virales y cánceres pueden protegerse a sí mismos contra el ataque inmunitario al reclutar la actividad de linfocitos T reguladores.

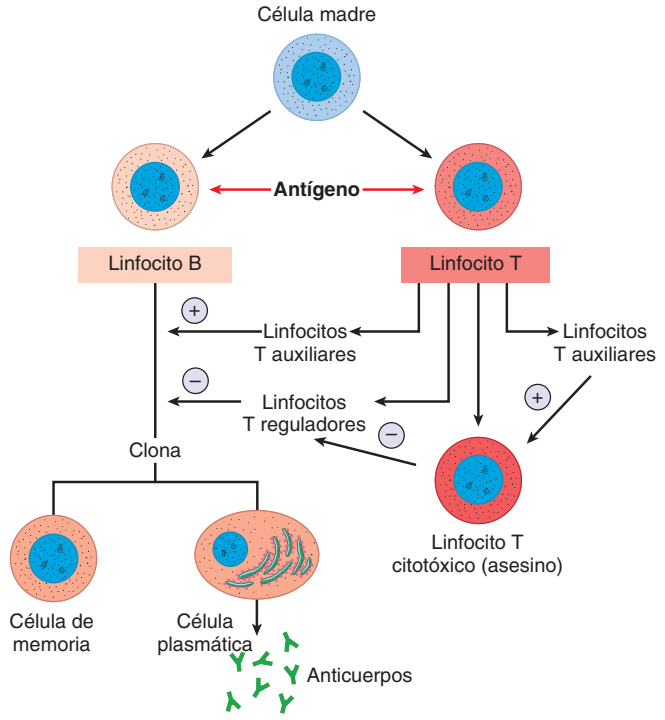


Figura 15-12 Efecto de un antígeno sobre los linfocitos B y T. Un antígeno dado puede estimular la producción de clonas de linfocitos tanto B como T. La capacidad para producir clonas de linfocitos B también está influida por los efectos relativos de los linfocitos T auxiliares y supresores.

Linfocinas

Los linfocitos T, así como algunas otras células, como los macrófagos, secretan varios polipéptidos que funcionan como reguladores autocrinos (capítulo 11) del sistema inmunitario. Estos productos por lo general se llaman **citocinas**; el término **linfocina** a menudo se usa para hacer referencia a las citocinas de linfocitos. Cuando se descubre una citocina, se nombra de acuerdo con su actividad biológica (p. ej., *factor estimulante de células B*). Empero, dado que cada citocina tiene muchas acciones diferentes (cuadro 15-7), esos nombres pueden ser desorientadores. Así, los científicos han concordado en usar el nombre *interleucina*, seguido por un número, para indicar una citocina una vez que se ha determinado su secuencia de aminoácidos.

Por ejemplo, la *interleucina-1* es secretada por los macrófagos y otras células, y puede activar el sistema de células T. El factor estimulante de células B, ahora llamado *interleucina-4*, es secretado por los linfocitos T, y se requiere para la proliferación y el desarrollo clonal de células B. La *interleucina-2* es liberada por linfocitos T auxiliares y se requiere para la activación

APLICACIÓN CLÍNICA

El **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)** ha matado a aproximadamente 25 millones de personas en todo el mundo y ha dejado en la orfandad a 14 millones de niños en África subsahariana. Se estima que anualmente aún mueren dos millones de personas por SIDA. En la actualidad, más estadounidenses han muerto por SIDA que los que fueron muertos durante la Primera Guerra Mundial y la Segunda Guerra Mundial combinadas. Actualmente, alrededor de 40 millones de personas en todo el mundo están infectadas y puesto que se ha mostrado que el SIDA tiene un periodo de latencia de alrededor de ocho años, la mayoría desplegará síntomas de la enfermedad en el futuro cercano. El SIDA es causado por el **virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)** (figura 15-3), que destruye de manera específica los linfocitos T auxiliares. En particular, el HIV establece como objetivo linfocitos T auxiliares en la mucosa del tracto gastrointestinal, donde reside hasta 30% de las células T. Esto da lugar a función inmunitaria disminuida y mayor susceptibilidad a infecciones oportunistas, incluso neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*). Muchas personas con SIDA también presentan una forma previamente rara de cáncer conocido como *sarcoma de Kaposi.*

El HIV se clasifica como un **retrovirus** porque su código genético es portado en su RNA. Para la replicación viral se necesita la enzima *transcriptasa inversa* para transcribir este RNA viral hacia DNA complementario (figura 15-3), y en los tratamientos actuales para SIDA se emplean fármacos que inhiben esta enzima. Dos inhibidores de la transcriptasa inversa diferentes se han combinado con un inhibidor de proteasa (las enzimas proteasas se necesitan para cortar la proteína viral hacia segmentos para montaje de la cubierta viral) a fin de producir un "cóctel" que ha resultado ser un tratamiento eficaz. Ahora también se dispone de nuevos fármacos que inhiben la fusión del HIV con las células de su víctima al dirigirse a la parte de los "rayos" de glucoproteína que sobresalen desde las partículas de HIV (figura 15-3), que sirven para fijar el virus a la membrana plasmática de su célula víctima. Estos fármacos y otros fármacos nuevos quizá proporcionen mejor tratamiento en tanto se desarrolla una vacuna segura y eficaz. Por diversas razones, esto ha resultado ser mucho más difícil que lo esperado, entre ellas la extrema diversidad del HIV entre las personas e incluso dentro de una persona única infectada, y la capacidad del HIV para causar pérdida masiva de células T auxiliares en la mucosa intestinal en el transcurso de días después de la infección.

Han dado esperanzas reportes de que: 1) el tratamiento de pacientes con SIDA con fármacos que inhiben la transcriptasa inversa reduce significativamente la capacidad para infectar parejas sexuales (62 a 73% en estudios recientes); 2) los geles para aplicación vaginal con medicinas antirretrovirales aminoran la transmisión sexual de SIDA a mujeres (39% en el estudio); 3) la circuncisión disminuye hasta 60% el riesgo de que un varón quede infectado por HIV (la circuncisión también aminora 30% el riesgo de herpes genital y 35% el riesgo de infección por virus del papiloma humano de alto riesgo), y 4) el desarrollo de una vacuna contra el SIDA o el uso de anticuerpos (quizá en un gel) que neutralicen la amplia gama de cepas de HIV que pueden ser posibles en el futuro.

Cuadro15-7 | Algunas citocinas que regulan el sistema inmunitario

Citocinas	Funciones biológicas
Interleucina-1 (IL-1)	Induce proliferación y activación de linfocitos T
Interleucina-2 (IL-2)	Induce proliferación de linfocitos T activados
Interleucina-3 (IL-3)	Estimula la proliferación de células madre de la médula ósea y mastocitos
Interleucina-4 (IL-4)	Estimula la proliferación de células B activadas; promueve la producción de anticuerpos IgE; aumenta la actividad de células T citotóxicas
Interleucina-5 (IL-5)	Induce la activación de células T citotóxicas; promueve la diferenciación de eosinófilos, y sirve como quimiocina para eosinófilos
Interleucina-6 (IL-6)	Estimula la proliferación y activación de linfocitos T y B
Factor estimulante de colonias de granulocitos/monocitos-macrófagos (GM-CSF)	Estimula la proliferación y diferenciación de neutrófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos

de células T asesinas, células T reguladoras, entre otras funciones. La *interleucina-4* se requiere para la proliferación y el desarrollo de clonas de células B. Otras interleucinas se describirán conjuntamente con sus funciones.

Dos subtipos de linfocitos T auxiliares se designan $\mathbf{T_H1}$ y $\mathbf{T_H2}$. Los linfocitos T auxiliares del subtipo T_H1 producen interleucina-2 e interferón γ. Dado que secretan estas linfocinas, las células T_H1 activan células T asesinas y promueven la inmunidad mediada por células contra agentes patógenos intracelulares. Las linfocinas secretadas por los linfocitos T_H1 también estimulan la producción de óxido nítrico en los macrófagos, lo que aumenta su actividad. Los linfocitos T_H2 secretan interleucina-4, interleucina-5, interleucina-13 y otras linfocinas que estimulan los linfocitos B para que promuevan la inmunidad humoral contra agentes patógenos extracelulares. La interleucina-4 y otras linfocinas secretadas por las células T_H2 reclutan eosinófilos hacia el sitio de la inflamación, ayudan a eliminar infecciones parasitarias, e inducen la producción de IgE en una reacción alérgica (hipersensibilidad inmediata). Por ejemplo, los linfocitos T_H2 y las citocinas que secretan —IL-4, IL-5 e IL-13— desempeñan un papel clave en la mayor parte de los casos de asma alérgica.

Además de los subtipos T_H1 y T_H2 de células T auxiliares, hay otro subtipo reconocido en fecha más reciente llamado células $\mathbf{T_H17}$. Las células T_H17 secretan un grupo diferente de linfocinas que incluyen la interleucina-17, que estimula una diferente clase de respuesta inflamatoria dominada por neutrófilos. Estas células tienen particular importancia para combatir infecciones en la piel, los pulmones y otras mucosas. Las citocinas liberadas por células T_H17 promueven el reclutamiento de neutrófilos y la activación de los mismos para combatir bacterias. Esto tiene particular importancia en el combate

de infecciones en superficies mucosas (del intestino y los pulmones, por ejemplo), así como en la piel. Las células T_H17 también están involucradas en enfermedades autoinmunitarias, inflamación alérgica y respuestas inmunitarias que afectan el crecimiento tumoral.

Proteínas receptoras de células T

Los antígenos reconocidos por linfocitos B pueden ser proteínas o carbohidratos, pero sólo los antígenos proteínicos son reconocidos por casi todos los linfocitos T. A diferencia de las células B, las células T no sintetizan anticuerpos y, así, no tienen anticuerpos sobre su superficie para que sirvan como receptores para estos antígenos. Con todo, las células T tienen receptores de antígenos sobre sus superficies de membrana que se hallan estrechamente relacionadas con las inmunoglobulinas. Los receptores de células T difieren de los receptores anticuerpos sobre las células B en un aspecto muy importante: los receptores de células T *no pueden unirse a antígenos libres.* Para que los linfocitos T muestren respuesta a antígenos extraños, los antígenos deben ser presentados a las células T sobre la membrana de **células presentadoras de antígeno**.

APLICACIÓN CLÍNICA

En respuesta a la **endotoxina,** una molécula liberada por bacterias, y a citocinas como la interleucina-1 y el interferón γ, los macrófagos son estimulados para que produzcan *óxido nítrico.* Mientras que una cantidad normal de óxido nítrico puede ayudar a los macrófagos a destruir bacterias, la liberación excesiva de óxido nítrico puede causar tanta vasodilatación que da por resultado la hipotensión propia del *choque séptico* (sección 14.7). La **sepsis** es una causa principal de muerte en sociedades desarrolladas y cada año mata a más de 200 000 personas en EUA. La sepsis se produce por una infección que libera grandes cantidades de endotoxina, que después estimula los macrófagos para que secreten citocinas inflamatorias, entre ellas TNF_α (factor de necrosis tumoral alfa) e interleucina-1. Estas citocinas producen una respuesta inflamatoria sistémica, que da por resultado escape capilar, lesión de tejido, e insuficiencia de órgano diseminada. Diversos científicos están tratando de crear agentes que evitan la liberación, o bloquean la acción, de las citocinas inflamatorias, para ayudar en el tratamiento médico de la sepsis.

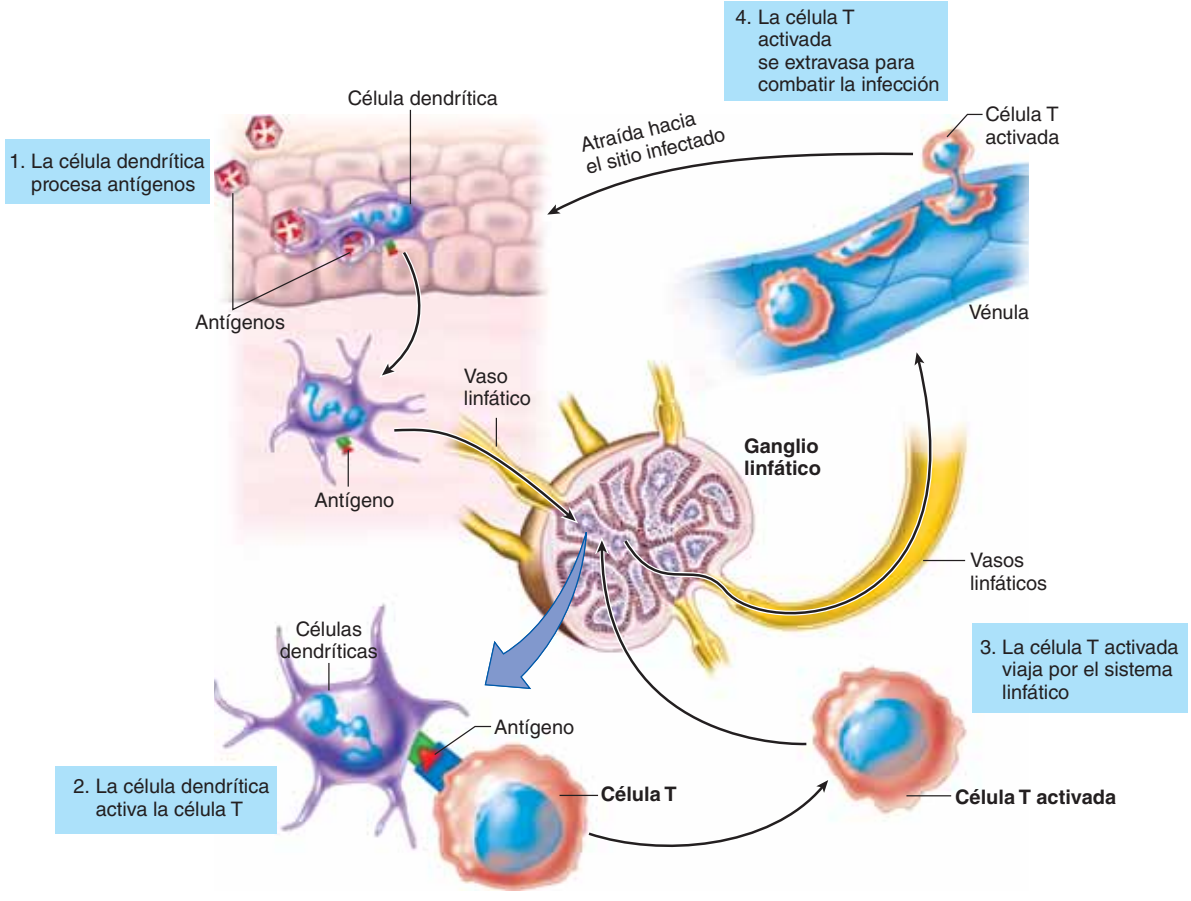


Figura 15-13 **La migración de células dendríticas presentadoras de antígeno hacia órganos linfoides secundarios activa células T.** Una vez que las células T han sido activadas por antígenos presentados a ellas por las células dendríticas, las células activadas se dividen para producir una clona. Algunas de estas células migran desde el órgano linfoide hacia la sangre. Una vez en sangre, estas células T activadas pueden dirigirse al sitio de la infección debido a moléculas quimioatrayentes producidas durante la inflamación. APR

El Premio Nobel en Fisiología o Medicina de 2011 se otorgó al descubridor de las **células dendríticas** (figura 15-13), que junto con los macrófagos son las principales células presentadoras de antígeno. Ambas pueden derivarse de los monocitos, que se forman en la médula ósea y migran por la sangre y la linfa hacia casi todos los tejidos. La diferenciación de monocitos hacia macrófagos y células dendríticas ocurre más en algunos órganos que en otros, y es promovida por estímulos proinflamatorios. Los macrófagos y células dendríticas presentadores de antígeno están en especial concentrados en sitios potenciales donde podrían entrar microorganismos que portan antígenos, como la piel, la mucosa intestinal y los pulmones.

Por ejemplo, la epidermis contiene células dendríticas llamadas **células de Langerhans**, que se derivan de la médula ósea y constituyen hasta 3 a 5% de las células en la epidermis (sin contar las capas cornificadas), donde ocupan espacios entre los queratinocitos. Estas células rodean antígenos proteínicos y los introducen a su interior mediante pinocitosis, digieren parcialmente estas proteínas hacia polipéptidos más cortos, y después mueven estos polipéptidos hacia la superficie celular. En la superficie celular, los polipéptidos extraños se asocian con moléculas llamadas *antígenos de histocompatibilidad* (que se comentan en la sección que sigue). Esto permite que las células presentadoras de antígeno activen los linfocitos T (figura 15-13).

Aun así, para interactuar con los linfocitos T correctos (los que tienen especificidad para el antígeno), las células dendríticas deben migrar a través de los vasos linfáticos hacia los órganos linfoides secundarios, donde secretan quimiocinas para atraer linfocitos T. Esta migración otorga a las células presentadoras de antígeno la oportunidad de tener un encuentro cercano con los linfocitos T correctos. Un linfocito T que no encuentra su antígeno no pasará más de 24 horas en un ganglio linfático, pero este tiempo aumentará a 3 a 4 días cuando queda activado por células dendríticas que portan su antígeno. Las células T activadas se dividen para producir primero *células T efectoras* (las que desempeñan sus funciones específicas) y después producir *células T de memoria*.

Antígenos de histocompatibilidad

El tejido que es trasplantado de una persona a otra contiene antígenos que son extraños para el huésped; esto se debe a que todas las células tisulares, con la excepción de los eritrocitos maduros, están marcadas genéticamente con una combinación característica de **antígenos de histocompatibilidad** sobre la superficie de membrana. Cuanto mayor es la falta de coincidencia en estos antígenos entre el donador y receptor en un trasplante, mayor será la probabilidad de rechazo del trasplante; por ende, antes del trasplante de órgano, se efectúan pruebas de compatibilidad del "tipo de tejido" del receptor con el de donadores potenciales. Dado que los leucocitos de la persona se usan para este propósito, los antígenos de histocompatibilidad en seres humanos también se llaman **antígenos leucocitarios humanos (***human leukocyte antigens* **[HLA])**. También se llaman *moléculas del MHC*, por el nombre de los genes que las codifican.

Los antígenos de histocompatibilidad son proteínas codificadas por un grupo de genes llamados **complejo mayor de histocompatibilidad (***major histocompatibility complex* **[MHC])**, ubicado en el cromosoma número 6. Estos cuatro genes se etiquetan A, B, C y D. Cada uno de ellos sólo puede codificar para una proteína en un individuo dado, pero puesto que cada gen tiene múltiples alelos (formas), esta proteína puede ser diferente en distintas personas. Por ejemplo, dos personas podrían tener antígeno A3, pero una podría tener antígeno B17 y la otra antígeno B21. Mientras más estrechamente están relacionadas dos personas, más cerca será la coincidencia entre sus antígenos de histocompatibilidad.

Interacciones entre células presentadoras de antígeno y linfocitos T

El complejo principal de histocompatibilidad produce dos clases de moléculas del MHC, designadas *clase 1* y *clase 2*, que se encuentran sobre la superficie celular. Las clase 1 son producidas por todas las células del cuerpo excepto por los eritrocitos. Las moléculas del MHC clase 2 sólo son producidas por células presentadoras de antígeno —macrófagos, células dendríticas y linfocitos B—. Estas células presentan sus moléculas del MHC clase 2 junto con el antígeno polipeptídico extraño a linfocitos T auxiliares. Esto activa los linfocitos T auxiliares de modo que pueden promover la respuesta inmunitaria de células B.

Los linfocitos T auxiliares sólo pueden ser activados por antígenos presentados a ellos en asociación con moléculas del MHC clase 2. En contraste, los linfocitos T asesinos (citotóxicos), sólo pueden ser activados para que destruyan una célula víctima si la célula presenta antígenos a ellos en asociación con moléculas del MHC clase 1. Los diferentes requerimientos para las moléculas del MHC clase 1 o clase 2 dependen de la presencia de *correceptores*, que son proteínas asociadas con los receptores de célula T. El correceptor conocido como *CD8* se asocia con el receptor de linfocito T asesino, y sólo interactúa con las moléculas del MHC clase 1; el correceptor conocido como *CD4* se asocia con el receptor de linfocito T auxiliar, y sólo interactúa con las moléculas del MHC clase 2; estas estructuras se ilustran en la figura 15-14.

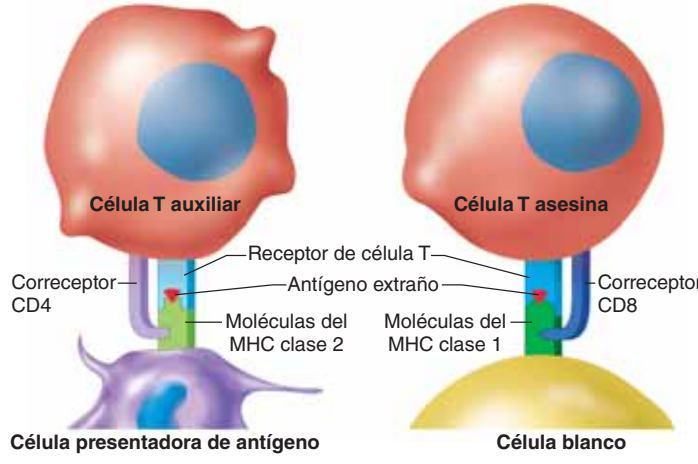


Figura 15-14 Correceptores sobre células T auxiliares y asesinas. Un antígeno extraño es presentado a linfocitos T en asociación con moléculas del MHC. El CD4 sobre células T auxiliares y los correceptores CD8 sobre células T asesinas, permiten que cada tipo de célula T interactúe sólo con una clase específica de moléculas del MHC. AP|R

Respuesta de linfocitos T a un virus

Cuando una partícula extraña como un virus infecta el organismo, es captada por macrófagos (o células dendríticas) mediante fagocitosis, y parcialmente digerida. Dentro del macrófago, las partículas virales parcialmente digeridas proporcionan antígenos extraños que se mueven hacia la superficie de la membrana plasmática. En la membrana, estos antígenos extraños forman un complejo con las moléculas del MHC clase 2. Esta combinación de moléculas del MHC y antígenos extraños se requiere para la interacción con los receptores sobre la superficie de células T auxiliares. Así, los macrófagos "presentan" los antígenos a las células T auxiliares y, de esta manera, las activan (figura 15-15). Es necesario recordar que las células T son "ciegas" a los antígenos libres; sólo pueden mostrar respuesta a los antígenos presentados a ellas por células dendríticas y macrófagos en combinación con moléculas del MHC clase 2.

Entonces ocurre la primera fase de la interacción entre macrófagos y células T: el macrófago es estimulado para que secrete la citocina conocida como interleucina-1. Como se comentó, la interleucina-1 estimula la división celular y la proliferación de linfocitos T. Las células T auxiliares activadas secretan a su vez factor estimulante de colonias de macrófagos, e interferón γ, que promueve la actividad de los macrófagos. Además, los linfocitos T secretan interleucina-2 que estimula los macrófagos para que secrete *factor de necrosis tumoral*, que es en particular eficaz para matar células cancerosas.

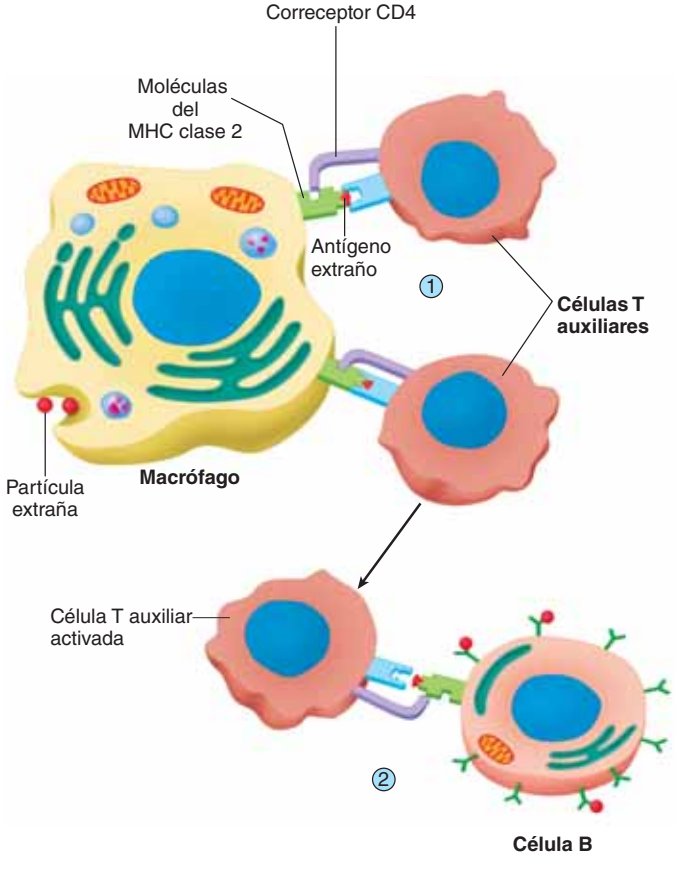


Figura 15-15 Interacciones entre células presentadoras de antígeno, células T y células B. 1) Una célula presentadora de antígeno, que aquí es un macrófago, presenta un antígeno extraño unido a una molécula del MHC clase 2 sobre su superficie a una célula T auxiliar. El receptor de célula T requiere que el antígeno sea presentado de esta manera para que la célula T quede activada. 2) Una vez activada, la célula T auxiliar aquí está interactuando con una célula B para mejorar la respuesta inmunitaria al antígeno extraño.

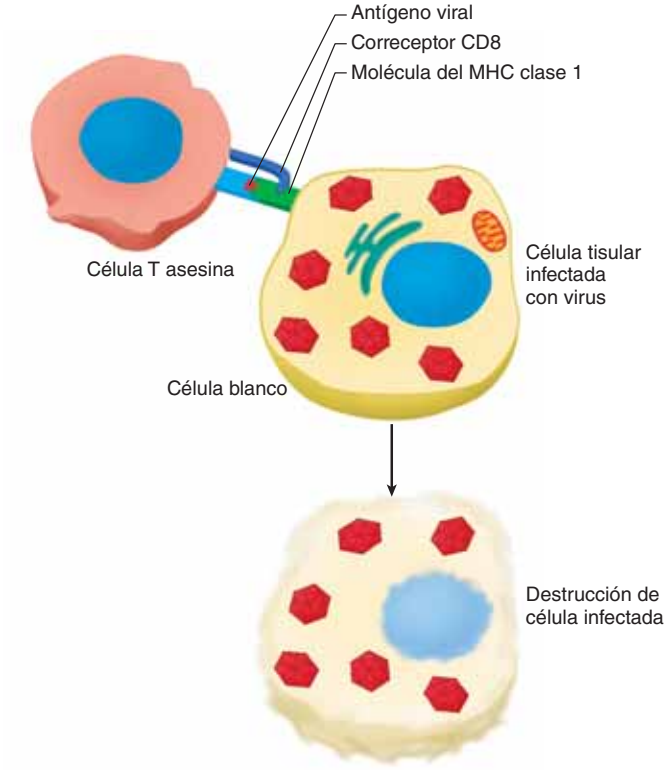


Figura 15-16 Una célula T asesina destruye una célula infectada. Para que una célula T asesina destruya una célula infectada por virus, la célula T debe interactuar tanto con el antígeno extraño como con la molécula del MHC clase 1 sobre la superficie de la célula infectada.

Las células T asesinas sólo pueden destruir células infectadas si esas células despliegan el antígeno extraño junto con sus moléculas de MHC clase 1 (figura 15-16). Esa interacción de células T asesinas con el complejo de antígeno-MHC clase 1 también estimula la proliferación de esas células T asesinas. Además, la interleucina-2 secretada por los linfocitos T auxiliares que fueron activados por macrófagos o células dendríticas estimula la proliferación de los linfocitos T asesinos (figura 15-17).

La red de interacciones entre los diferentes tipos de células del sistema inmunitario ahora se disemina hacia afuera. Las células T auxiliares también pueden promover la respuesta inmunitaria humoral de células B. Puede recordarse que los genes de células B que codifican para anticuerpos pasan por hipermutación somática y recombinación de cambio de clase (sección 15.2) dentro de los centros germinales de los ganglios linfáticos. La capacidad de las células B para producir anticuerpos con cambio de clase (desde IgM hacia IgG, IgA o IgE) con afinidad alta por sus antígenos depende de linfocitos T auxiliares. Estas células T auxiliares se dirigen a los centros germinales de ganglios linfáticos, donde pueden ser activadas por células presentadoras de antígeno (figura 15-18). Ahí, ayudan a las células B a

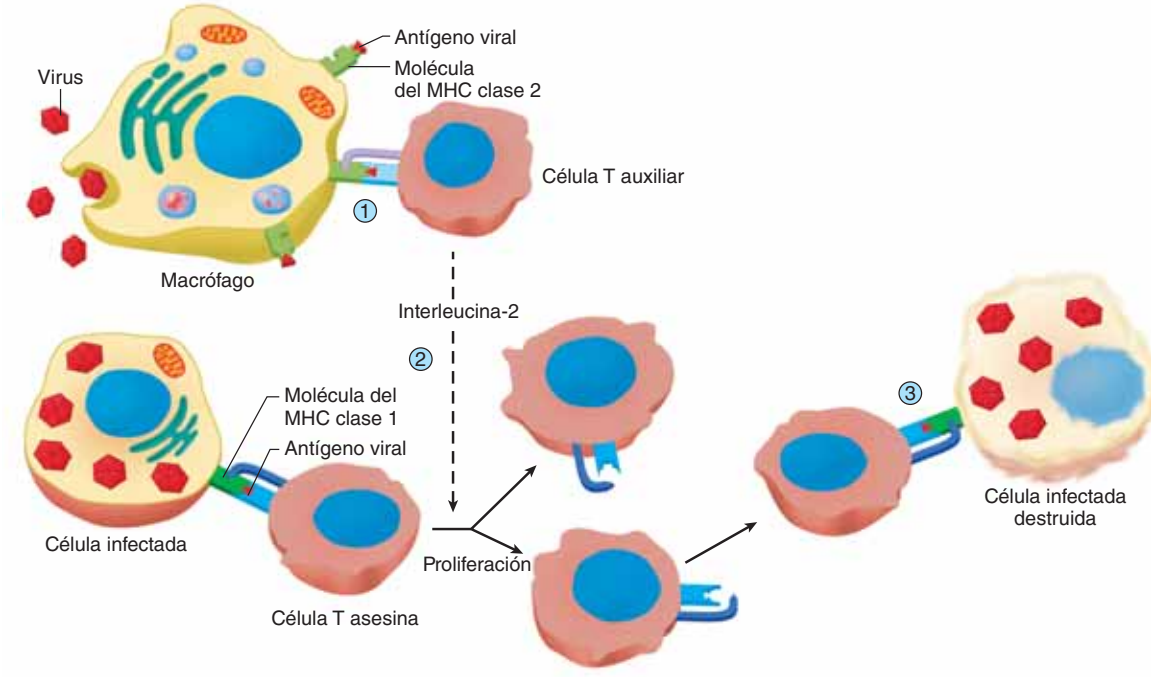


Figura 15-17 **Interacciones entre macrófagos, células T auxiliares y células T asesinas.** 1) Una célula presentadora de antígeno, en este caso un macrófago, activa una célula T auxiliar al presentarle un antígeno viral en asociación con una molécula del MHC clase 2. 2) La célula T auxiliar secreta interleucina-2, que promueve la proliferación de células T asesinas activadas. 3) Las células T asesinas destruyen las células infectadas por los virus.

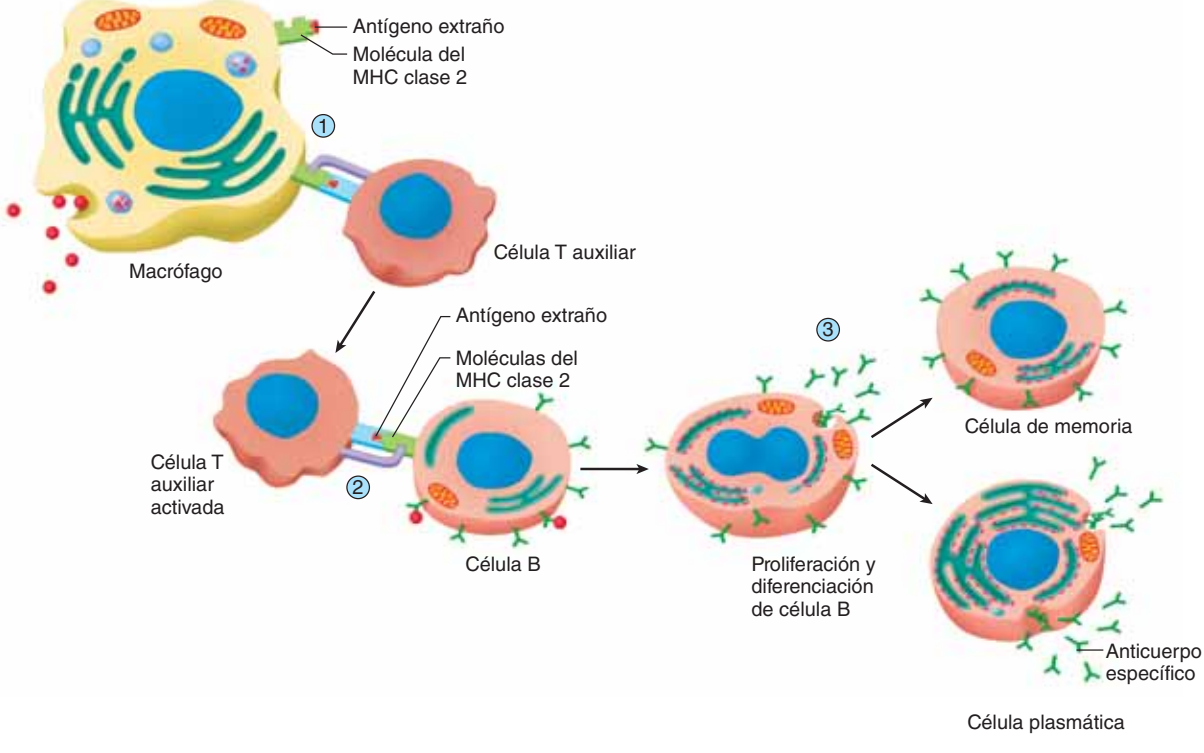


Figura 15-18 **Interacciones entre macrófagos, células T auxiliares y células T.** 1) Una célula presentadora de antígeno, en este caso un macrófago, activa una célula T auxiliar al presentarle un antígeno extraño en asociación con una molécula del MHC clase 2. 2) A continuación, la célula T auxiliar activada interactúa con una célula B específica para ese antígeno. 3) Esto estimula la célula B para que se divida y forme una clona, algunos de cuyos miembros se convierten en células plasmáticas secretoras de anticuerpos y algunos en células de memoria.

dividirse y desarrollarse hacia células plasmáticas y células B de memoria. Esta interacción entre células T auxiliares y células B ayuda a proporcionar inmunidad humoral a largo plazo y la capacidad de vacunas para evocar inmunidad activa.

APLICACIÓN CLÍNICA

Los glucocorticoides (como la hidrocortisona) secretados por la corteza suprarrenal pueden actuar para inhibir la actividad del sistema inmunitario y suprimir la inflamación. Debido a esto, la secreción excesiva de glucocorticoides en pacientes con *síndrome de Cushing* aumenta la susceptibilidad a enfermedad. De modo similar, se ha mostrado que la activación del eje hipófisis-suprarrenal (sección 11.4) por los estreses propios del dolor y del trauma emocional causa inmunosupresión. De cualquier modo, el funcionamiento fisiológico normal al parecer requiere supresión del sistema inmunitario con glucocorticoides a un grado apropiado. Así, cuando los pacientes con *enfermedad de Addison* (que tienen secreción inadecuada de cortisol) presentan infecciones, se les administran glucocorticoides exógenos para prevenir actividad excesiva tóxica de la respuesta inmunitaria. La **cortisona** y sus análogos (como la **prednisona**) se usan en clínica para tratar trastornos inflamatorios, y para inhibir el rechazo inmunitario de órganos trasplantados.

Los efectos inmunosupresores de los glucocorticoides dependen en su mayor parte de su capacidad para suprimir la liberación de varias citocinas proinflamatorias. Éstas incluyen IL-1 y algunas otras interleucinas, interferón-γ, y el TNF-α. Sin embargo, la IL-1 y otras citocinas liberadas por la microglia en el cerebro estimulan el hipotálamo para que libere CRH, que estimula la hipófisis para que secrete ACTH, y la corteza suprarrenal para que secrete glucocorticoides. De este modo, las citocinas proinflamatorias dan lugar a un aumento de la secreción de glucocorticoides, que inhibe la liberación de estas citocinas. Esto forma un asa de retroalimentación negativa entre el sistema inmunitario y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Estas observaciones y otras han abierto un campo científico dedicado a las interacciones entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario.

PISTAS de investigación clínica

El médico recetó cortisona para tratar el exantema de Gary.

- ¿Qué es la cortisona y cómo ayuda a tratar un exantema?

Destrucción de linfocitos T

Los linfocitos T activados deben destruirse después de que se ha eliminado la infección; esto sucede porque las células T producen un receptor de superficie llamado **FAS**. La producción de FAS aumenta durante la infección y, después de algunos días, los linfocitos T activados empiezan a producir otra molécula de superficie llamada **ligando FAS**. La unión de FAS a ligando FAS, en la misma célula o en células diferentes, desencadena apoptosis (suicidio celular) de los linfocitos.

Dicho mecanismo también ayuda a mantener ciertas partes del cuerpo —como la región interna de los ojos, y los túbulos de los testículos— como **sitios inmunológicamente privilegiados**. Estos sitios albergan moléculas que el sistema inmunitario trataría erróneamente como antígenos extraños si el sitio no estuviera protegido de alguna manera; por ejemplo, las células de Sertoli de los túbulos testiculares (figura 20-16) protegen a los espermatozoides en desarrollo contra ataque inmunitario mediante dos mecanismos. En primer lugar, las zonas de oclusión (uniones intercelulares herméticas) entre células de Sertoli adyacentes forman una barrera que normalmente previene la exposición del sistema inmunitario al espermatozoide en desarrollo. En segundo lugar, las células de Sertoli producen ligando FAS, que desencadena apoptosis de cualquier linfocito T que pueda entrar al área.

La cámara anterior del ojo es otro sitio inmunológicamente privilegiado. El privilegio inmunitario aquí es beneficioso porque cualquier inflamación desencadenada por una respuesta inmunitaria podría interferir con la transparencia requerida para la visión, o dañar las capas neurológicas de la retina, que no se pueden regenerar. Durante mucho tiempo se ha creído que los antígenos dentro de la cámara anterior del ojo estaban "ocultos" para el sistema inmunitario, pero evidencia más reciente sugiere que el privilegio inmunitario aquí comprende procesos más activos; éstos incluyen cubierta del interior del ojo con ligando FAS, que promueve apoptosis de leucocitos, y la secreción de diferentes citocinas, que inhibe la inflamación por medio de diversos mecanismos.

Por desgracia, se ha encontrado que algunas células tumorales producen ligando FAS, que puede defender el tumor contra ataque inmunitario al desencadenar la apoptosis de linfocitos. El papel del sistema inmunitario en la defensa contra cáncer se comenta en una sección más adelante.

PUNTOS DE CONTROL

6a. Describa la función del timo en la inmunidad mediada por células, e identifique los diferentes tipos de linfocitos T.

6b. Defina el término *citocinas*. Mencione el origen de las moléculas de citocinas y describa sus diferentes funciones.

7a. Defina el término *antígenos de histocompatibilidad* y explique la importancia de las moléculas del MHC clases 1 y 2 en la función de las células T.

7b. Describa los requerimientos para la activación de células T auxiliares por macrófagos. Explique cómo las células T auxiliares promueven las defensas inmunitarias proporcionadas por las células T asesinas y por las células B.

15.4 INMUNIDAD ACTIVA Y PASIVA

Cuando una persona queda expuesta por vez primera a un agente patógeno, la respuesta inmunitaria puede ser insuficiente para combatir la enfermedad. No obstante, durante la respuesta los linfocitos que tienen especificidad para ese antígeno son estimulados para que se dividan muchas veces y produzcan una clona. Ésta es la inmunidad activa y puede proteger a la persona para que no contraiga la enfermedad en el momento de exposiciones subsiguientes.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

8. Explicar cómo se produce la inmunidad activa, usando la teoría de la selección clonal.
9. Explicar cómo se produce la inmunidad pasiva.

A mediados del siglo XVIII se supo por vez primera en Europa occidental que los efectos mortales de la viruela se podían prevenir al inducir casos leves de la enfermedad. Esto se logró en ese momento al frotar agujas dentro de las pústulas de personas que tenían formas leves de viruela e inyectar estas agujas en personas sanas. Como es de entenderse, este método de inmunización no tuvo aceptación amplia.

Al actuar con base en la observación de que las lecheras que contraían vacuna —una enfermedad similar a la viruela pero menos *virulenta* (menos patogénica)— eran inmunes a la viruela, un médico inglés llamado Edward Jenner inoculó a un niño sano con vacuna. Cuando el niño se recuperó, Jenner lo inoculó con lo que se consideró una cantidad mortal de material de pústulas de viruela, a la cual el niño resultó ser inmune. (Esto fue afortunado tanto para el niño —que era un huérfano— como para Jenner; Jenner se hizo famoso, y conforme el niño llegó a la adultez orgullosamente dio testimonios en favor de Jenner.) Este experimento, efectuado en 1796, constituyó el comienzo del primer programa de inmunización difundida.

Una demostración similar pero más compleja de la eficacia de las inmunizaciones fue efectuada por Louis Pasteur casi un siglo más tarde. Pasteur aisló las bacterias que causan el carbunco, y las calentó hasta que su *virulencia* (su capacidad para causar enfermedad) se redujo mucho (o se *atenuó*), aunque su *antigenicidad* (la naturaleza de sus antígenos) no cambió de manera significativa (figura 15-19). A continuación inyectó estas bacterias atenuadas en 25 vacas, y dejó a 25 no inmunizadas; varias semanas más tarde, antes de una reunión de científicos, inyectó a las 50 vacas la bacteria del carbunco completamente activa, las 25 vacas no inmunizadas murieron, en tanto que las demás sobrevivieron.

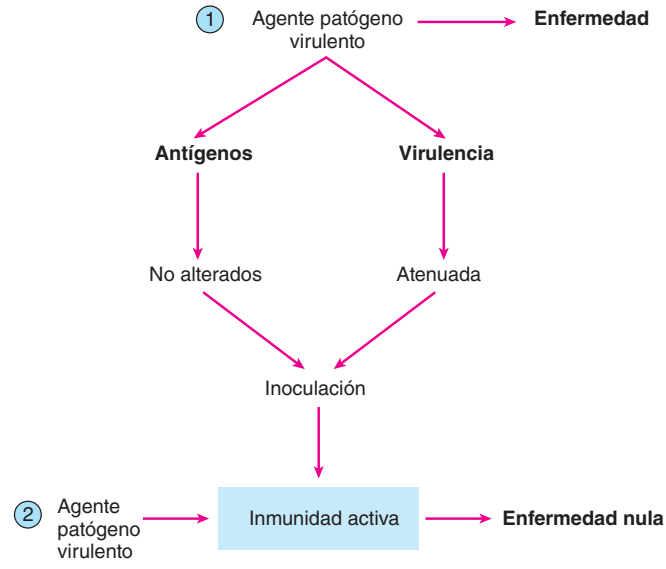


Figura 15-19 **Virulencia y antigenicidad.**
1) La inmunidad activa a un agente patógeno puede obtenerse mediante exposición a la forma por completo virulenta, o mediante inoculación con un agente patógeno cuya virulencia (capacidad para causar enfermedad) se ha atenuado (reducido) sin alterar su antigenicidad (la naturaleza de sus antígenos). 2) En el momento de la exposición subsiguiente al mismo agente patógeno, la inmunidad activa reduce las probabilidades de contraer la enfermedad.

Inmunidad activa y la teoría de la selección clonal

Cuando una persona queda expuesta a un agente patógeno particular por vez primera, hay un periodo latente de 5 a 10 días antes de que aparezcan cantidades medibles de anticuerpos específicos en la sangre. Esta **respuesta primaria** lenta quizá sea insuficiente para proteger a la persona contra la enfermedad causada por el agente patógeno. Las concentraciones de anticuerpos en la sangre durante esta respuesta primaria alcanzan una meseta en algunos días, y declinan después de algunas semanas.

Una exposición subsiguiente de esa persona al mismo antígeno da por resultado una **respuesta secundaria** (figura 15-20). En comparación con la respuesta primaria, durante la respuesta secundaria la producción de anticuerpos es mucho más rápida. Las concentraciones máximas de anticuerpos en la sangre se alcanzan en menos de 2 horas y se mantienen durante más tiempo que en la respuesta primaria. Este aumento rápido de la producción de anticuerpos por lo general es suficiente para evitar que la persona presente la enfermedad.

Teoría de la selección clonal

Los procedimientos de inmunización de Jenner y Pasteur fueron eficaces porque las personas que inocularon produjeron una respuesta secundaria en lugar de una primaria cuando quedaron expuestas a los agentes patógenos virulentos. El tipo de protección otorgado no dependió de acumulaciones de anticuerpos en la sangre, puesto que las respuestas secundarias ocurren incluso después de que los anticuerpos producidos por la respuesta primaria han desaparecido. Por consiguiente, las inmunizaciones parecen producir un tipo de "aprendizaje" en el cual la capacidad del sistema inmunitario para combatir un agente patógeno particular mejora por exposición previa.

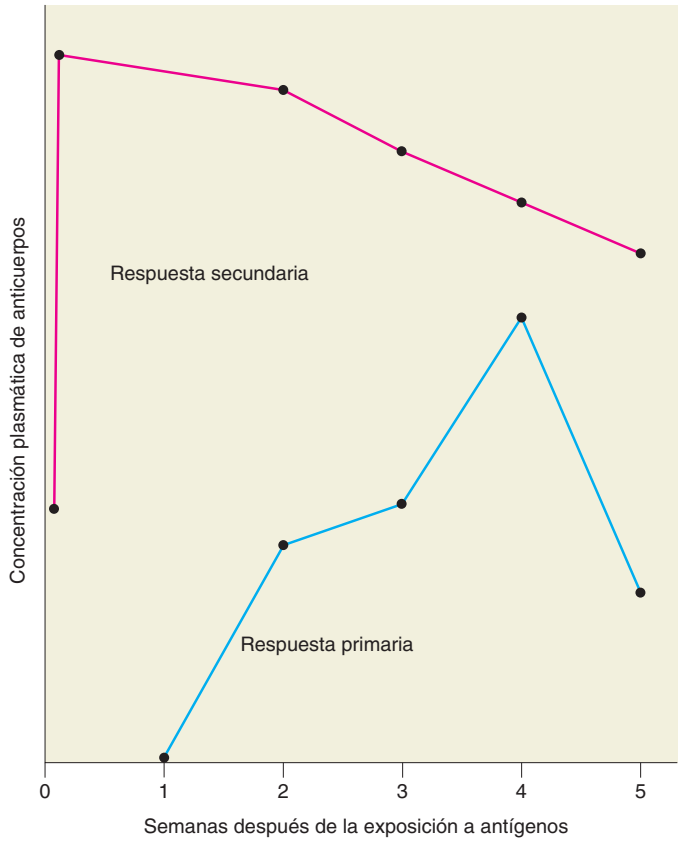


Figura 15-20 Respuestas inmunitarias primaria y secundaria. Comparación de la producción de anticuerpos en la respuesta primaria (en el momento de la exposición a un antígeno) y en la respuesta secundaria (en el momento de exposición subsiguiente a antígenos). Se cree que la producción más rápida de anticuerpos en la respuesta secundaria se debe al desarrollo de clonas de linfocitos producidas durante la respuesta primaria.

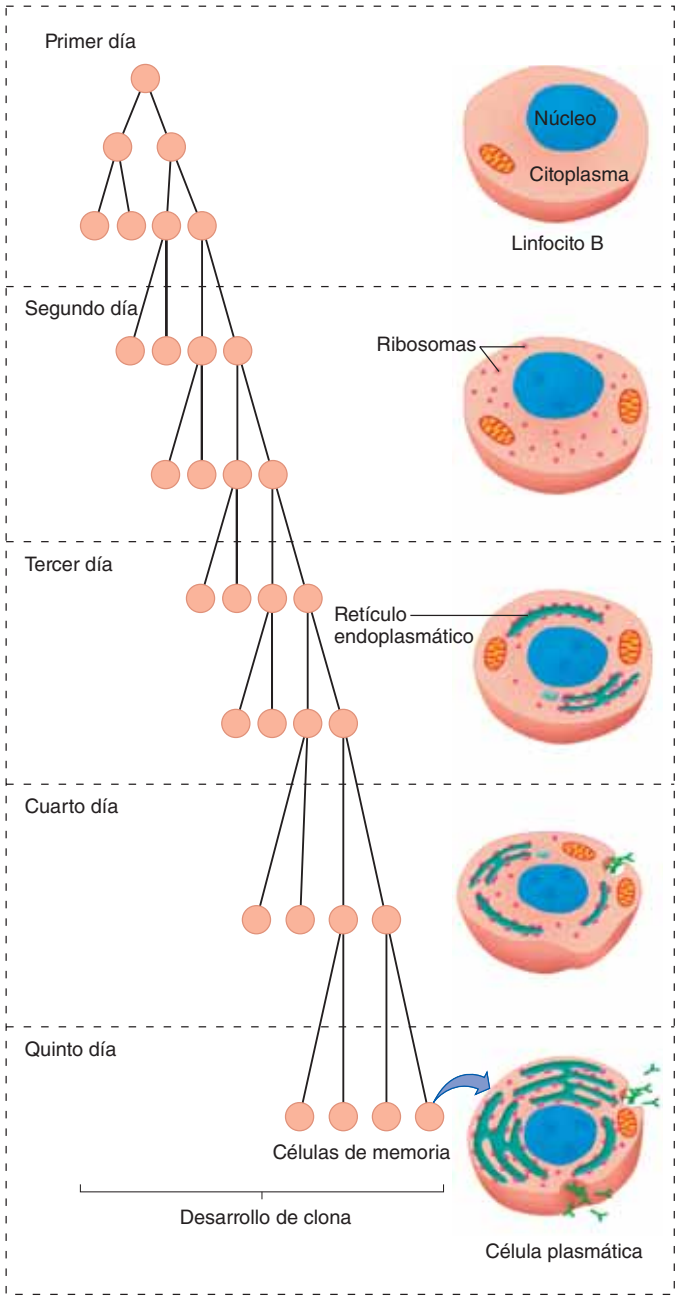


Figura 15-21 Teoría de la selección clonal según se aplica a los linfocitos B. Casi todos los miembros de la clona de linfocitos B se convierten en células de memoria, pero algunos se convierten en células plasmáticas secretoras de anticuerpos.
AP R

No se entienden por completo los mecanismos mediante los cuales se producen las respuestas secundarias; no obstante, la **teoría de la selección clonal** explica la mayor parte de la evidencia. De acuerdo con esta teoría, los linfocitos B *heredan* la capacidad para producir anticuerpos particulares (y los linfocitos T heredan la capacidad para mostrar respuesta a antígenos particulares). Un linfocito B dado sólo puede producir un tipo de anticuerpo, con especificidad para un antígeno. Dado que esta capacidad se hereda genéticamente más que ser adquirida, algunos linfocitos pueden mostrar respuesta al virus de la viruela, por ejemplo, y producir anticuerpos contra el mismo incluso si la persona nunca ha estado expuesta previamente a esta enfermedad.

La especificidad heredada de cada linfocito se refleja en las proteínas receptoras de antígenos sobre la superficie de la membrana plasmática del linfocito. Así, la exposición a antígenos del virus de la viruela estimula estos linfocitos específicos para que se dividan muchas veces hasta que se produce una población grande de células idénticas desde el punto de vista genético, una *clona*. Algunas de estas células se convierten en proteínas plasmáticas que secretan anticuerpos para la respuesta primaria; otras se convierten en células de memoria que pueden ser estimuladas para que secreten anticuerpos durante la respuesta secundaria (figura 15-21).

Note que, de acuerdo con la teoría de la selección clonal (cuadro 15-8), los antígenos no inducen a los linfocitos para que sinteticen los anticuerpos apropiados. Más bien, los antígenos seleccionan linfocitos (por medio de interacción con receptores de superficie) que ya tienen la capacidad para sintetizar anticuerpos contra ese antígeno. Esto es análogo a la evolución mediante selección natural. Un agente ambiental (en este caso los antígenos) actúa sobre la diversidad genética ya

Cuadro 15-8 | Resumen de la teoría de la selección clonal (según se aplica a las células B)

Proceso	Resultados
Los linfocitos B heredan la capacidad para producir anticuerpos específicos	Antes de la exposición a antígenos, los linfocitos que pueden sintetizar los anticuerpos apropiados ya están presentes en el cuerpo
Los antígenos interactúan con receptores de anticuerpos sobre la superficie de linfocitos	La interacción entre antígeno y anticuerpo estimula la división celular, así como el desarrollo de clonas de linfocitos que contienen células de memoria y células plasmáticas que secretan anticuerpos
La exposición subsiguiente a los antígenos específicos produce una respuesta más eficiente	La exposición de clonas de linfocitos a antígenos específicos da por resultado producción mayor y más rápida de anticuerpos específicos

presente en una población de organismos (linfocitos) para causar un aumento del número de individuos seleccionados.

Los órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos y el bazo, contienen **centros germinales** después de la exposición a antígenos. Un centro germinal se desarrolla a partir de una célula B que ha sido estimulada por un antígeno, y activada por células T auxiliares. A continuación esta célula B pasa por división celular mitótica rápida para convertirse en una fundadora de un centro germinal que contiene una clona de células de memoria y células plasmáticas, que secretan anticuerpos para la respuesta inmunitaria secundaria. Estas células plasmáticas viven más tiempo que las que están fuera de los centros germinales, que producen anticuerpos menos eficaces para la respuesta primaria. Las células B en proliferación en el centro germinal pasan por hipermutación somática (previamente descrita), que genera diversos anticuerpos nuevos, lo cual podría incluir anticuerpos que tienen mayor afinidad por el antígeno estimulante, lo que mejora la respuesta inmunitaria.

Inmunidad activa

El desarrollo de una respuesta secundaria proporciona **inmunidad activa** contra los agentes patógenos específicos. El desarrollo de inmunidad activa requiere exposición previa a los antígenos específicos, momento en el cual la lentitud de la respuesta primaria puede hacer que la persona presente la enfermedad. Por ejemplo, los niños que contraen sarampión, varicela o parotiditis quizá sean inmunes a estas enfermedades como adultos, cuando estas enfermedades son en potencia más graves.

Los programas de inmunización clínica inducen respuestas primarias al inocular a las personas con agentes patógenos cuya virulencia se ha atenuado o destruido (como las bacterias del carbunco desactivadas con calor de Pasteur) o al usar cepas de microorganismos estrechamente relacionadas que son similares desde el punto de vista antigénico pero menos patogénicas (como las inoculaciones de vacuna de Jenner). El nombre de estos procedimientos —**vacunaciones** (por la palabra del latín *vacca*, "vaca")— refleja la historia de esta técnica. Todos estos procedimientos causan el desarrollo de clonas de linfocitos que pueden combatir los agentes patógenos virulentos al producir respuestas secundarias.

La primera vacuna exitosa contra la poliomielitis (la vacuna Salk) estaba compuesta de virus que habían sido inactivados mediante tratamiento con formaldehído; esos virus "muertos" se inyectaban en el cuerpo, en contraste con la vacuna oral (Sabin) que se usa en la actualidad. La vacuna oral contiene virus "vivos" que tienen virulencia atenuada; tales virus invaden el revestimiento epitelial del intestino y se multiplican, pero no invaden el tejido nervioso. Por tanto, el sistema inmunitario puede quedar sensibilizado a antígenos del virus de la poliomielitis y producir una respuesta secundaria si más tarde se encuentran virus de la poliomielitis que atacan el sistema nervioso.

En resumen, en la actualidad las vacunas se producen de tres maneras. En las vacunas pueden usarse:

1. Virus "vivos" con virulencia atenuada que no causan enfermedad pero que desencadenan respuestas inmunitarias fuertes contra los virus virulentos. Los ejemplos incluyen la vacuna antipoliomielítica Sabin, y las vacunas contra sarampión y parotiditis.
2. Virus virulentos "muertos" que no causan la enfermedad. Los ejemplos comprenden la vacuna antipoliomielítica Salk.
3. Proteínas virales recombinantes, producidas por medio de ingeniería genética y administradas como tales. Como ejemplos de esto pueden citarse la vacuna contra la hepatitis B, y los intentos de vacunas contra el HIV.

Las inmunizaciones mejoraron después del decenio de 1920-1929 con el descubrimiento de que ciertas moléculas, llamadas **adyuvantes**, podrían reforzar la respuesta inmunitaria cuando se administraban junto con los antígenos de la vacuna. Los adyuvantes por lo general son moléculas relacionadas con microbios, y más tarde se descubrió que están entre los PAMP (patrones moleculares relacionados con agente patógeno) antes comentados como activadores del sistema inmunitario innato por medio de unión a receptores tipo toll. Los adyuvantes aumentan la respuesta inmunitaria adaptativa al reforzar la capacidad de las células presentadoras de antígeno para activar respuestas de linfocitos B y T. Por ejemplo, cuando los adyuvantes estimulan la secreción de IL-2 e IL-12 por células dendríticas, aumentan la secreción de anticuerpos por células B; cuando los adyuvantes estimulan la liberación de IL-4, IL-5 e IL-6 por células dendríticas, estimulan la respuesta mediada por células T. Los científicos siguen desarrollando nuevos adyuvantes para reforzar vacunas contra el paludismo, la gripe y el cáncer.

PISTAS de investigación clínica

Gary había recibido previamente una vacuna antitetánica, que lo protegió cuando se cortó con un pedazo de metal.

- ¿Qué contiene una vacuna, y cómo protegería esa vacuna contra exposición posterior al tétanos?

Tolerancia inmunitaria

La capacidad para producir anticuerpos contra **antígenos no propios (extraños)**, mientras que se toleran (no se producen anticuerpos contra) **antígenos propios**, ocurre durante alrededor del primer mes de vida posnatal, cuando se establece competencia inmunitaria. Por ende, si un feto de ratón de una cepa recibe antígenos trasplantados desde una cepa diferente, no reconocerá como extraño el tejido proveniente de la otra cepa trasplantado en etapas más avanzadas de la vida; en consecuencia, no mostrará rechazo inmunitario del trasplante.

La capacidad del sistema inmunitario de un individuo para reconocer antígenos propios y tolerarlos requiere exposición continua del sistema inmunitario a esos antígenos. Si esta exposición empieza cuando un sistema inmunitario es débil —como durante la vida fetal y la vida posnatal temprana—, la tolerancia es más completa y duradera que la producida por exposición que empieza más tarde en la vida; sin embargo, algunos antígenos propios normalmente están ocultos de la sangre, como la tiroglobulina dentro de la glándula tiroides, y la proteína del cristalino en el ojo. Una exposición a estos antígenos propios da por resultado la producción de anticuerpos como si estas proteínas fueran extrañas. Los anticuerpos sintetizados contra antígenos propios se llaman **autoanticuerpos**. Las células T asesinas que atacan antígenos propios se llaman **células T autorreactivas**.

Los mecanismos de la tolerancia inmunitaria comprenden 1) **deleción clonal**, en la cual los linfocitos que reconocen antígenos propios quedan destruidos, y 2) **anergia** (que significa "sin trabajar") **clonal**, en la cual se evita que los linfocitos que reconocen antígenos propios queden activados. Los mecanismos de **tolerancia central** son los que ocurren en el timo (para células T) y en la médula ósea (para las células B). La tolerancia central en el timo se logra mediante la apoptosis y la eliminación de células T autorreactivas, mientras que la tolerancia central de células de la médula ósea puede comprender tanto deleción clonal como anergia. La **tolerancia periférica**, que comprende los linfocitos fuera del timo y la médula ósea, se debe a mecanismos complejos que producen anergia.

Los mecanismos de tolerancia periférica se necesitan porque a medida que los linfocitos se dividen, generan al azar nuevos receptores de antígeno debido a reordenamientos de gen y mutaciones somáticas (ya descritas). Esto es beneficioso porque permite que el sistema inmunitario muestre respuesta a una amplia variedad de antígenos extraños, pero también crea linfocitos durante toda la vida que tienen receptores para antígenos propios. Estos linfocitos producirían enfermedades autoinmunitarias sin mecanismos para suprimir su activación. Diversos científicos en la actualidad creen que esta supresión depende de *linfocitos T reguladores (T_{reg})*. En una demostración de este proceso, la extirpación del timo de ratones entre los dos y los cuatro días de edad originó enfermedad autoinmunitaria, que se revirtió al volver agregar células T_{reg}.

Inmunidad pasiva

El término **inmunidad pasiva** se refiere a la protección inmunitaria que puede producirse por la transferencia de anticuerpos a un receptor desde un humano o un animal donador. El donador ha recibido inmunización activa, como se explica por la teoría de la selección clonal. Así, la persona que recibe estos anticuerpos ya hechos es inmunizada de manera pasiva a los mismos antígenos. La inmunidad pasiva también ocurre de manera natural en la transferencia de inmunidad desde la madre hacia el feto durante el embarazo, y desde la madre hacia el lactante durante el amamantamiento.

La capacidad para montar una respuesta inmunitaria específica —llamada **competencia inmunitaria**— no aparece sino hasta alrededor de un mes después del nacimiento. En consecuencia, el feto no puede rechazar desde el punto de vista inmunitario a su madre. El sistema inmunitario de la madre es por completo competente, pero por lo general no muestra respuesta a antígenos fetales por razones que no se entienden por completo. Empero, algunos anticuerpos IgG provenientes de la madre cruzan la placenta y entran a la circulación fetal, y éstos sirven para conferir inmunidad pasiva al feto.

De este modo, el feto y el recién nacido son inmunes a los mismos antígenos que la madre. Aun así, dado que el lactante no produjo por sí mismo las clonas de linfocitos necesarias para formar estos anticuerpos, esa inmunidad pasiva desaparece gradualmente. Si el lactante es amamantado, puede recibir anticuerpos adicionales de la subclase IgA en la leche materna y en el *calostro* (la secreción con la cual se alimenta un lactante durante los primeros dos o tres días hasta el inicio de la lactación verdadera). Esto proporciona inmunidad pasiva adicional en tanto el lactante puede producir sus propios anticuerpos por medio de inmunidad activa (figura 20-54).

Las inmunizaciones pasivas se usan en clínica para proteger a las personas que han quedado expuestas a agentes infecciosos o toxinas en extremos virulentos, como *Clostridium tetani*, virus de la hepatitis, virus de la rabia y veneno de serpientes. En estos casos, se inyecta en la persona afectada *antisuero* (suero que contiene anticuerpos), también llamado *antitoxina*, proveniente de un animal que ha quedado expuesto con anterioridad al agente patógeno. El animal desarrolla las clonas de linfocitos e inmunidad activa y, así, tiene una concentración alta de anticuerpos en la sangre. Dado que la persona en quien se inyectan estos anticuerpos no presenta inmunidad activa, es necesario que se le vuelva a inyectar antitoxina en el momento de exposiciones subsiguientes.

En una variación del tema de la inmunidad pasiva, se inyecta un antígeno a animales (como en ratones, conejos u ovejas) y se usa para obtener **anticuerpos monoclonales**, que son producidos por una clona de células aislada, pura. Esta clona se obtiene al extraer primero del animal un linfocito B único que produce anticuerpos contra el sitio determinante antigénico específico. El linfocito B a continuación se fusiona *in vitro* con una célula de mieloma cancerosa; esto se efectúa para formar una célula híbrida capaz de dividirse indefinidamente.

Las divisiones celulares producen una clona llamada *hibridoma* que secreta anticuerpos específicos para un sitio determinante antigénico único. Esto ha permitido la producción a escala comercial de anticuerpos monoclonales para diagnóstico (de embarazo, por ejemplo) y otros análisis de laboratorio, así como para tratamientos médicos. En la actualidad hay más de 25 anticuerpos monoclonales terapéuticos aprobados que se dirigen a citocinas (como el factor de necrosis tumoral), la IgE y otras moléculas reguladoras para el tratamiento de muchas enfermedades autoinmunitarias (sección 15.6; cuadro 15-10), asma alérgica persistente, y cánceres. Los ejemplos de anticuerpos monoclonales usados en tratamiento de cáncer son el *trastuzumab,* que se dirige al receptor HER2 producido por 30% de los

Cuadro 15-9 | Comparación de inmunidad activa y pasiva

Característica	Inmunidad activa	Inmunidad pasiva
Se inyectan a la persona	Antígenos	Anticuerpos
Fuente de anticuerpos	La persona inoculada	Natural, la madre; artificial, inyección de anticuerpos
Método	Inyección de agentes patógenos muertos o atenuados, o de sus toxinas	Natural, transferencia de anticuerpos a través de la placenta; artificial, inyección de anticuerpos
Tiempo para que aparezca resistencia	5 a 14 días	Inmediatamente después de la inyección
Duración de la resistencia	Prolongada (quizá de años)	Breve (días a semanas)
Cuándo se usa	Antes de la exposición al agente patógeno	Antes o después de la exposición al agente patógeno

cánceres mamarios invasivos, y el *bevacizumab*, que bloquea la unión de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) a sus receptores para el tratamiento de tipos de cánceres colorrectal, pulmonar, renal y cerebral.

En el cuadro 15-9 se comparan las inmunidades activa y pasiva.

PUNTOS DE CONTROL

8a. Describa tres métodos usados para inducir inmunidad activa.

8b. Explique las características de las respuestas inmunitarias primaria y secundaria. Use gráficos para ilustrar su exposición.

8c. Explique la teoría de la selección clonal e indique cómo esta teoría explica la respuesta secundaria.

8d. Defina la *tolerancia inmunitaria* y explique los mecanismos de los cuales puede depender la tolerancia de los linfocitos T y B a antígenos propios.

9. Describa la inmunidad pasiva y dé ejemplos de cómo puede ocurrir de manera natural y cómo puede conferirse por medios artificiales.

15.5 INMUNOLOGÍA DE LOS TUMORES

Las células tumorales revelan antígenos que estimulan la destrucción del tumor. Cuando se desarrollan cánceres, este sistema de vigilancia inmunitaria —principalmente la función de células T y células asesinas naturales— ha fracasado para prevenir el crecimiento del tumor y las metástasis del mismo.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

10. Explicar la relación entre el sistema inmunitario y el cáncer.

La *oncología* (el estudio de los tumores) ha revelado que las características biológicas de los tumores son similares y se interrelacionan con las funciones del sistema inmunitario. Casi todos los tumores parecen ser clonas de células únicas que se han transformado en un proceso similar al desarrollo de clonas de linfocitos en respuesta a antígenos específicos. De cualquier modo, las clonas de linfocitos están bajo complejos sistemas de control inhibidores —como los ejercidos por linfocitos T reguladores y de retroalimentación negativa por anticuerpos—. En contraste, los mecanismos inhibidores normales no controlan con eficacia la división de las células tumorales. Las células tumorales también están relativamente no especializadas —se *desdiferencian*, lo que significa que se hacen similares a las células menos especializadas de un embrión.

Los tumores se describen como *benignos* cuando son de crecimiento relativamente lento y se limitan a una ubicación específica (p. ej., las verrugas). Los tumores *malignos* crecen con mayor rapidez y de ellos surgen **metástasis**, término que se refiere a la dispersión de células tumorales y la siembra resultante de nuevos tumores en diferentes sitios. El término **cáncer**, como se aplica en general, se refiere a tumores malignos. La palabra *cáncer* (del latín para "cangrejo") se deriva de la observación de Hipócrates de un tumor alimentado por vasos sanguíneos, que semejaron las pinzas de un cangrejo. Ahora se cree que el cáncer se produce por expresión alterada de oncogenes (genes que promueven el cáncer), genes supresores tumorales, y genes que codifican para microRNA (miRNA; sección 3.3).

A medida que las células tumorales se desdiferencian, revelan antígenos de superficie que pueden estimular la destrucción inmunitaria del tumor. Congruente con el concepto de desdiferenciación, algunos de estos antígenos son proteínas que se sintetizan durante la vida embrionaria o fetal, y en circunstancias normales no producidas después del nacimiento. Puesto que están ausentes en el momento en que se establece la competencia inmunitaria, se tratan como sujetos extraños e idóneos para ataque inmunitario cuando son producidos por células cancerosas. La liberación de dos de estos antígenos hacia la sangre ha proporcionado el fundamento para el diagnóstico de laboratorio de algunos cánceres. Por ejemplo, los *análisis de antígeno carcinoembrionario* son útiles en el diagnóstico de cáncer de colon, y los análisis para *alfa-fetoproteína* (que en circunstancias normales sólo se produce en el hígado fetal) ayudan en el diagnóstico de cáncer de hígado.

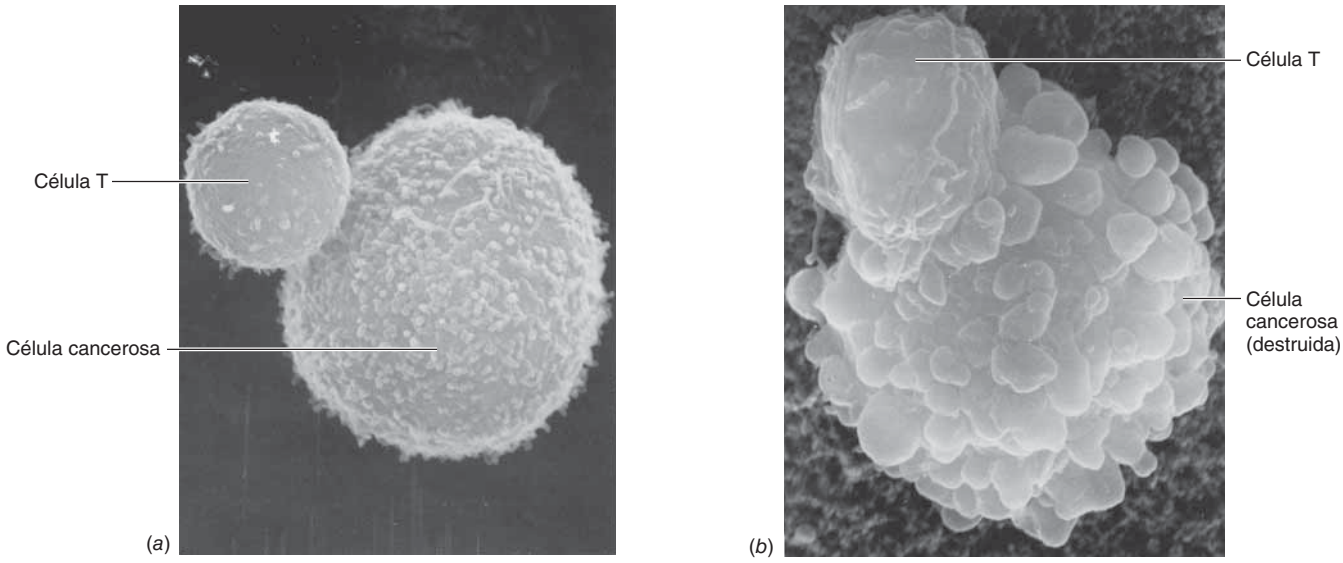


Figura 15-22 Destrucción de una célula cancerosa por una célula T. Una célula T asesina *a*) entra en contacto con una célula cancerosa (la célula de mayor tamaño), de una manera que requiere interacción específica con antígenos de esta última. La célula T asesina libera linfocinas, incluso toxinas que causan la muerte de la célula cancerosa, como se muestra en *b*).
Microfotografías de escaneo electrónico © Andrejs Liepens.

El sistema inmunitario puede proteger contra cáncer al reconocer antígenos expresados en células que muestran transformación maligna. Por ejemplo, los carcinógenos causan mutaciones y estos genes mutados pueden producir antígenos específicos para tumor. Asimismo, algunos cánceres se originan por virus y, de este modo, pueden desplegar antígenos virales que marcan células tumorales. Los ejemplos comprenden antígenos del *virus del papiloma humano* (que puede causar cáncer cervical) y antígenos del *virus de Epstein-Barr* (que puede causar linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo). Incluso los antígenos propios normales, si están expresados en exceso debido a duplicación de gen, pueden desencadenar ataque por el sistema inmunitario adaptativo. En los casos en los cuales las células tumorales no despliegan antígenos que estimulan de manera directa linfocitos T y B, las células tumorales aún pueden activar las células asesinas naturales (NK) (que se comentan a continuación) del sistema inmunitario innato. Entonces, moléculas que se generan durante la inflamación causada por la respuesta inmunitaria innata a las células tumorales podrían desencadenar la respuesta inmunitaria adaptativa.

Los antígenos tumorales activan el sistema inmunitario, lo que inicia un ataque principalmente por linfocitos T asesinos (figura 15-22) y células asesinas naturales (que se describen en la sección siguiente). El concepto de **vigilancia inmunitaria** contra cáncer se introdujo a principios del decenio de 1970-1979 para describir el papel propuesto del sistema inmunitario en el combate del cáncer. De acuerdo con este concepto, a menudo aparecen células tumorales en el cuerpo, pero normalmente el sistema inmunitario las reconoce y destruye antes de que puedan causar cáncer.

No obstante, los tumores pueden evadir la vigilancia inmunitaria al suprimir la inmunidad. Las células tumorales producen y secretan moléculas inmunosupresoras, entre ellas factor de crecimiento transformante β (TGFβ) y ligando FAS (que se une a FAS y estimula la apoptosis de linfocitos, como se describió). Asimismo, el ambiente del tumor puede tener una población alta de linfocitos T reguladores, que secretan TGFβ e interleucina-10 para suprimir las respuestas inmunitarias a las células tumorales.

APLICACIÓN CLÍNICA

El sistema inmunitario no siempre combate el cáncer; a veces lo promueve. La inflamación crónica se relaciona con aumento del riesgo de cáncer, particularmente en el hígado y el intestino. Por ejemplo, el **carcinoma hepatocelular**, la tercera causa principal de muerte por cáncer en todo el mundo, puede relacionarse con hepatitis. El riesgo de carcinoma hepatocelular es alrededor de 100 veces más alto en personas que portan el virus de la hepatitis B. La inflamación en la hepatitis produce especies reactivas de oxígeno que imponen estrés oxidativo sobre las células. El estrés oxidativo, la radiación ionizante y la luz ultravioleta activan una familia de factores de transcripción llamados **factor nuclear-κB (NF-κB**, donde κ es la letra griega kappa). NF-κB estimula la transcripción de muchos genes que promueven todos los aspectos de la inflamación. Las citocinas proinflamatorias liberadas durante la inflamación a continuación activan NF-κB en otras células, lo cual extiende la inflamación. Además de promover la inflamación, el NF-κB induce cambios genéticos que pueden causar transformación hacia cáncer. El NF-κB también inhibe la apoptosis (suicidio celular), lo cual permite que células tumorales hepáticas sobrevivan, proliferen y migren.

Células asesinas naturales

Los ratones sin pelo de una cepa particular carecen genéticamente de timo y de linfocitos T; aun así, estos ratones no parecen tener una incidencia en especial alta de producción de

tumor. Esta sorprendente observación llevó al descubrimiento de las **células asesinas naturales (NK)**, que son linfocitos que se relacionan con los linfocitos T, pero que son distintos de estos últimos. Las células NK son linfocitos que se consideran parte del sistema inmunitario innato. A diferencia de los linfocitos B y T que forman parte del sistema inmunitario adaptativo, las células NK no tienen la gran diversidad de receptor generada por los reordenamientos del gen para proporcionar receptores para antígenos particulares. En lugar de eso, las células NK despliegan una gama de receptores heredados por medio de las células germinales (espermatozoide y óvulo) que pueden dirigirse a células que muestran transformación maligna y células infectadas por agentes patógenos intracelulares, como virus. Asimismo, las células NK tienen receptores inhibidores que interactúan con moléculas de MHC clase I en las células propias de la persona para proporcionar tolerancia a lo "propio" y evitar ataque autoinmunitario.

Las células NK en reposo liberan citocinas, entre ellas interferón-γ y otras; también contienen gránulos intracelulares con granzimas y perforina. Así, al igual que los linfocitos T asesinos (sección 15.3), sólo pueden destruir células blanco mediante contacto célula a célula; a diferencia de los linfocitos T asesinos, las células NK pueden hacer esto con eficiencia sin exposición previa a los antígenos extraños. Empero, para que las células NK sean por completo eficaces, deben ser activadas primero por interferón-α, interferón-β y otras citocinas proinflamatorias.

Las células NK pueden ser activadas por citocinas liberadas por células dendríticas y por las células del sistema inmunitario adaptativo. Una vez activadas, las células NK liberan interferón-γ y otras citocinas que ayudan a activar macrófagos y las células del sistema inmunitario adaptativo. Dado que las células NK no requieren exposición previa a antígenos extraños, pueden proporcionar una primera línea de defensa innata, mediada por células, que después es respaldada por las respuestas inmunitarias adaptativas, específicas, de linfocitos T asesinos. Las citocinas liberadas tanto por células NK como por las células del sistema inmunitario adaptativo también reclutan neutrófilos fagocíticos y macrófagos hacia el sitio del ataque inmunitario. Despierta interés que investigación reciente ha mostrado que las células NK, al igual que las células del sistema inmunitario adaptativo, pueden producir células de "memoria" duraderas, y montan una respuesta secundaria más fuerte a una exposición subsiguiente.

Inmunoterapia para cáncer

Se han usado anticuerpos monoclonales para combatir algunos cánceres. Por ejemplo, alrededor de 20 a 25% de las pacientes con *cáncer de mama* tiene receptores *HER2* sobre la membrana plasmática de las células tumorales. El HER2 es un receptor para factor de crecimiento epidérmico, un regulador paracrino que estimula el crecimiento y la división celulares. Para estas pacientes, hay disponibles anticuerpos monoclonales —llamados *trastuzumab* y *pertuzumab*— para bloquear los receptores HER2. Asimismo, se usan anticuerpos monoclonales (por ejemplo, *rituximab*) en el tratamiento médico de *linfoma no Hodgkin* de linfocitos B, el cáncer hematológico más común en adultos. Además de los anticuerpos monoclonales, también hay interferones humanos (provenientes de bacterias sometidas a procedimientos de ingeniería genética) para uso médico, y se han usado para el tratamiento de linfomas, carcinoma renal y melanoma.

Un equipo de científicos encabezado por el Dr. S. A. Rosenberg en el *National Cancer Institute* ha sido el pionero en el uso de otra linfocina que ahora se encuentra disponible mediante técnicas de ingeniería genética; ésta es la *interleucina-2 (IL-2),* que activa tanto linfocitos T asesinos como linfocitos B. Los investigadores extrajeron parte de la sangre de pacientes con cáncer que no podían tratarse de manera exitosa con medios convencionales, y aislaron una población de sus linfocitos. Trataron estos linfocitos con IL-2 para producir *células asesinas activadas por linfocina (lymphokine-activated killer [LAK])*, y después volvieron a administrar estas células, junto con IL-2 e interferones, a los pacientes. Los científicos también han identificado *linfocitos infiltrantes de tumor (tumor-infiltrating lymphocytes [TIL])*, que pueden invadir tumores sólidos. El uso de células TIL es costoso y hasta ahora sólo ha beneficiado a pacientes que tienen melanoma metastásico.

Además de la interleucina-2 y del interferón γ, otras citocinas pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, y en la actualidad son objeto de investigaciones experimentales. Por ejemplo, la interleucina-12 parece promisoria porque se necesita para el cambio de linfocitos T auxiliares no comprometidos hacia el subtipo T_H1 que refuerza la inmunidad mediada por células. Diversos científicos también están intentando identificar antígenos específicos que pueden estar singularmente expresados en células cancerosas, en un esfuerzo por ayudar al sistema inmunitario a establecer como objetivo células cancerosas para destrucción. En campos de investigación relacionados, los científicos han creado una vacuna de células dendríticas sensibilizadas a antígenos tumorales, y han probado agentes que reducen la capacidad de las células T reguladoras para suprimir el ataque del sistema inmunitario sobre células cancerosas.

En otro método, los científicos recientemente reportaron éxito en el tratamiento de pacientes que padecían leucemia linfoide crónica con el uso de células T propias del paciente que fueron extraídas previamente y tratadas con un virus que contenía genes para *receptores de antígeno quiméricos.* Estas moléculas, que funcionan como proteínas receptor de célula T, contuvieron un fragmento de un anticuerpo monoclonal contra CD19, un marcador de superficie celular de linfocitos B. Las células T tratadas se administraron de regreso a los pacientes, donde se multiplicaron 1 000 veces y atacaron células B tanto normales como de leucemia. Los científicos se muestran optimistas respecto a esta técnica, pero genera efectos secundarios tóxicos (incluso agotamiento de células B y globulina γ sérica baja), y deben evaluarse usando gran número de pacientes con diferentes tipos de cánceres.

Efectos del envejecimiento y el estrés

La susceptibilidad al cáncer varía mucho. Por ejemplo, el virus de Epstein-Barr que causa linfoma de Burkitt en algunos individuos (principalmente en África), también puede encontrarse en personas sanas de todo el mundo. El virus más a menudo es inocuo; en algunos casos, causa mononucleosis (que comprende proliferación limitada de leucocitos). Sólo rara vez este virus causa la proliferación descontrolada de leucocitos característica del linfoma de Burkitt. No se entienden bien las razones de estas diferencias de la respuesta al virus de Epstein-Barr y, de hecho, de las susceptibilidades que difieren de las personas a otras formas de cáncer.

Se sabe que el riesgo de cáncer aumenta con la edad. De acuerdo con una teoría, esto se debe a que los linfocitos en envejecimiento acumulan de manera gradual errores genéticos que disminuyen su eficacia. Las funciones del timo también declinan con la edad en paralelo con un decremento de la competencia inmunitaria mediada por células. Estos dos cambios y quizá otros que todavía no se descubren, podrían aumentar la susceptibilidad al cáncer.

Muchos experimentos han demostrado que los tumores crecen más rápido en animales de experimentación sujetos a estrés que en animales testigo no estresados. Esto se atribuye al incremento de la secreción de corticosteroides inducido por estrés (capítulo 11), que suprime el sistema inmunitario; de hecho, los efectos inmunosupresores de la cortisona se usan con fines médicos para tratar enfermedades inflamatorias crónicas, y para reducir el rechazo inmunitario de órganos trasplantados. Sin embargo, algunos experimentos recientes sugieren que la supresión del sistema inmunitario inducida por estrés también puede deberse a otros factores que no comprenden la corteza suprarrenal. Avances futuros en la terapia del cáncer quizá incorporen métodos para fortalecer el sistema inmunitario en protocolos dirigidos a destruir tumores de manera directa.

✔ PUNTOS DE CONTROL

10a. Explique por qué se cree que las células cancerosas están desdiferenciadas. Describa algunas de las aplicaciones clínicas de este concepto.

10b. Defina el término *vigilancia inmunitaria* e identifique las células involucradas en esta función.

10c. Explique la posible relación entre el estrés y la susceptibilidad al cáncer.

15.6 ENFERMEDADES CAUSADAS POR EL SISTEMA INMUNITARIO

Los mecanismos inmunitarios que por lo normal protegen el cuerpo son muy complejos y están sujetos a errores que pueden generar enfermedades. Las enfermedades autoinmunitarias y las alergias son dos categorías de enfermedad que no se originan por un agente patógeno invasivo, sino por una alteración de las funciones normales del sistema inmunitario.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

11. Explicar la naturaleza de las enfermedades autoinmunitarias.

12. Explicar la hipersensibilidad inmediata y retardada.

La capacidad del sistema inmunitario normal para tolerar antígenos propios mientras que identifica y ataca antígenos extraños, proporciona una defensa específica contra agentes patógenos invasivos. Empero, en cada individuo este sistema de defensa contra invasores a veces comete atentados domésticos; esto puede dar por resultado enfermedades cuya gravedad varía desde resfriados hasta muerte súbita.

Las enfermedades causadas por el sistema inmunitario pueden agruparse en tres categorías interrelacionadas: 1) *enfermedades autoinmunitarias,* 2) *enfermedades por inmunocomplejos* y 3) *alergia* o *hipersensibilidad.* Es importante recordar que estas enfermedades no se originan por agentes patógenos extraños, sino por respuestas anormales del sistema inmunitario.

Autoinmunidad

Las **enfermedades autoinmunitarias** son aquellas producidas por fracaso del sistema inmunitario para reconocer antígenos propios y tolerarlos. Este fracaso suscita la activación de células T autorreactivas, y la producción de anticuerpos por células B, lo que causa inflamación y daño de órgano (cuadro 15-10). La división celular de linfocitos B dentro de centros germinales de ganglios linfáticos aumenta la diversidad de anticuerpos por medio de hipermutación somática y cambio de clase de inmunoglobulina (sección 15.2). La producción de células B autorreactivas (las que producen autoanticuerpos) ocurre como un subproducto inevitable de estos procesos necesarios. Las enfermedades autoinmunitarias se producen cuando esas células quedan expuestas al antígeno propio apropiado y son estimuladas por el mismo.

Cuadro 15-10 | Algunos ejemplos de enfermedades autoinmunitarias

Enfermedad	Antígeno
Encefalomielitis posvacuna y posinfecciosa	Mielina, reacción cruzada
Aspermatogénesis	Espermatozoides
Oftalmía simpática	Úvea
Enfermedad de Hashimoto	Tiroglobulina
Enfermedad de Graves	Proteínas receptoras para TSH
Enfermedad hemolítica autoinmunitaria	I, Rh y otros sobre la superficie de eritrocitos
Púrpura trombocitopénica	Complejo de hapteno-plaqueta o de hapteno-antígeno absorbido
Miastenia grave	Receptores de acetilcolina
Fiebre reumática	Estreptocócica, reacción cruzada con válvulas cardiacas
Glomerulonefritis	Estreptocócica, reacción cruzada con los riñones
Artritis reumatoide	IgG
Lupus eritematoso sistémico	DNA, nucleoproteína, RNA, etc.
Diabetes mellitus (tipo 1)	Células β en islotes pancreáticos
Esclerosis múltiple	Componentes de las vainas de mielina

Fuente: Modificado de James T. Barrett, *Textbook of Immunology,* 5th ed. Copyright © 1988 Mosby-Yearbook. Reimpreso con autorización.

Hay más de 40 enfermedades autoinmunitarias conocidas o sospechadas que afectan 5 a 7% de la población. Dos terceras partes de los afectados son del sexo femenino. Las enfermedades autoinmunitarias más comunes son *artritis reumatoide*, *diabetes mellitus tipo 1*, *esclerosis múltiple*, *enfermedad de Graves*, *glomerulonefritis, tiroiditis*, *anemia perniciosa*, *psoriasis* y *lupus eritematoso sistémico.*

Hay al menos seis razones por las cuales la autotolerancia puede fallar:

1. **Un antígeno que en circunstancias normales no circula en la sangre puede quedar expuesto al sistema inmunitario.** Por ejemplo, la proteína tiroglobulina que normalmente está atrapada dentro de los folículos tiroideos, puede estimular la producción de autoanticuerpos y linfocitos T autorreactivos que causan la destrucción de la tiroides; esto ocurre en la *tiroiditis de Hashimoto.* De modo similar, anticuerpos desarrollados contra proteína del cristalino en un ojo dañado pueden causar la destrucción de un ojo sano (en la *oftalmía simpática*).
2. **Un antígeno propio que por lo demás se tolera puede quedar alterado por combinación con un hapteno extraño.** Por ejemplo, la enfermedad *trombocitopenia* (recuento bajo de plaquetas) puede producirse por la destrucción autoinmunitaria de trombocitos (plaquetas). Esto ocurre cuando fármacos como aspirina, sulfonamidas, antihistamínicos, digoxina y otros se combinan con proteínas de las plaquetas y producen nuevos antígenos. Los síntomas de esta enfermedad por lo general desaparecen cuando la persona deja de tomar estos medicamentos.
3. **Pueden producirse anticuerpos dirigidos contra otros anticuerpos.** Esas interacciones pueden ser necesarias para la prevención de autoinmunidad, pero los desequilibrios en realidad pueden causar enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, la *artritis reumatoide* es una enfermedad autoinmunitaria vinculada con la producción anormal de un grupo de anticuerpos (del tipo IgM) que atacan otros anticuerpos (del tipo IgG). Esto contribuye a una reacción inflamatoria de las articulaciones característica de la enfermedad.
4. **Anticuerpos producidos contra antígenos extraños pueden mostrar reacción cruzada con antígenos propios.** Por ejemplo, las enfermedades autoinmunitarias de esta clase pueden sobrevenir como resultado de infecciones bacterianas por *Streptococcus.* Los anticuerpos producidos en respuesta a antígenos de esta bacteria pueden mostrar reacción cruzada con antígenos propios en el corazón y los riñones. La inflamación inducida por esos autoanticuerpos puede producir daño del corazón (incluso los defectos valvulares característicos de la *fiebre reumática*), y daño de los capilares glomerulares en los riñones (*glomerulonefritis*).
5. **Antígenos propios, como proteínas receptoras, pueden ser presentados a los linfocitos T auxiliares junto con moléculas del MHC clase 2.** En circunstancias normales, sólo las células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas y células B activadas por antígenos) producen moléculas del MHC clase 2, que se asocian con antígenos extraños y son reconocidas por células T auxiliares. Con todo, quizá como resultado de infección viral, las células que normalmente no producen moléculas del MHC clase 2 pueden empezar a hacerlo y, de esta manera, presentar un antígeno propio a las células T auxiliares. Por ejemplo, en la *enfermedad de Graves* las células tiroideas producen moléculas del MHC clase 2, y el sistema inmunitario produce anticuerpos contra las proteínas receptoras de TSH en las células tiroideas. Estos autoanticuerpos, llamados *TSAb,* que significa "anticuerpo estimulante de la tiroides" ("*thyroid-stimulating antibody*"), interactúan con los receptores de TSH y estimulan en exceso la glándula tiroides. De modo similar, en la *diabetes mellitus tipo 1*, las células β de los islotes pancreáticos producen de manera anormal moléculas del MHC clase 2, lo que da por resultado destrucción autoinmunitaria de células productoras de insulina.
6. **Pueden aparecer enfermedades autoinmunitarias cuando hay actividad inadecuada de linfocitos T reguladores (supresores).** Los linfocitos T reguladores disminuyen la respuesta inmunitaria y, así, actúan para suprimir enfermedades autoinmunitarias y la inflamación crónica relacionada con ellas. Hay evidencia de que otros linfocitos T pueden convertirse en linfocitos T reguladores por activación de un factor de transcripción conocido como *FOXP3.* De este modo, la expresión inadecuada de este gen puede llevar a actividad insuficiente de linfocitos T reguladores y originar enfermedad autoinmunitaria. De hecho, ratones que carecen del gen por procedimientos de ingeniería genética y las personas con FOXP3 mutado sufren enfermedad autoinmunitaria grave.

Enfermedades por inmunocomplejos

El término *inmunocomplejos* se refiere a combinaciones de antígeno y anticuerpo que están libres en lugar de fijas a células bacterianas u otras células. La formación de esos complejos activa proteínas del complemento y promueve la inflamación; esta inflamación por lo normal es autolimitada porque las células fagocíticas eliminan los inmunocomplejos. Aun así, cuando se forman grandes números de inmunocomplejos de manera continua, la inflamación puede ser prolongada. Asimismo, la dispersión de inmunocomplejos hacia otros sitios puede llevar a inflamación, y daño de órgano, difundidos. El daño producido por esta respuesta inflamatoria se llama enfermedad por inmunocomplejos.

Las enfermedades por inmunocomplejos pueden producirse por infecciones por bacterias, parásitos y virus. Por ejemplo, en la hepatitis B un inmunocomplejo que consta de antígenos virales y anticuerpos puede causar inflamación difundida de arterias *(periarteritis).* El daño arterial no se produce por el virus de la hepatitis en sí, sino por el proceso inflamatorio.

La enfermedad por inmunocomplejos también puede producirse por la formación de complejos entre antígenos propios y autoanticuerpos. Esto produce enfermedad autoinmunitaria sistémica, en la cual la inflamación y el daño de tejido no se limitan a una ubicación particular.

En la **artritis reumatoide** hay inflamación de membranas y líquido sinoviales de articulaciones periféricas, que causa daño del cartílago y hueso articulares. Si bien se desconoce la causa inicial de esta enfermedad, parece ser una infiltración temprana de las membranas sinoviales por células T auxiliares, las cuales secretan citocinas proinflamatorias que llevan a la activación de células B, que secretan autoanticuerpos. Los anticuerpos, incluso *factores reumatoides* —anticuerpos IgM que se unen a la porción F_c de anticuerpos IgG, lo cual crea inmuno-

complejos— activan proteínas del complemento, las cuales extienden la inflamación, atraen leucocitos polimorfonucleares fagocíticos y los activan. La artritis reumatoide afecta articulaciones de manera simétrica en ambos lados del cuerpo y puede generar síntomas sistémicos (fatiga, anorexia y debilidad) debido a la liberación de factor de necrosis tumoral, IL-1, IL-6 y otras citocinas proinflamatorias hacia la circulación.

El **lupus eritematoso sistémico** (**SLE**, del inglés *systemic lupus erythematosus*) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica que afecta los riñones, las articulaciones, la piel, el sistema nervioso central y otras estructuras del organismo. En el SLE, las personas afectadas (90% de las cuales son mujeres en edad de procreación) producen una amplia gama de autoanticuerpos. Con todo, lo que distingue más al SLE es la producción de anticuerpos IgG contra sus propios constituyentes nucleares; de hecho, se usan análisis de laboratorio para *anticuerpos antinucleares (ANA)* para ayudar en el diagnóstico de la enfermedad. Las personas con SLE producen anticuerpos contra una gama de antígenos propios. Lo que más distingue al SLE es la producción de autoanticuerpos IgG contra sus propios constituyentes nucleares, incluso cromatina (DNA y proteínas), ribonucleoproteína nuclear pequeña (*small nuclear ribonucleoprotein* [snRNP]) y otros. Las células que sufren apoptosis o necrosis liberan sus constituyentes nucleares y, así, el sistema inmunitario siempre está expuesto a estos antígenos. Por razones que no se entienden en la actualidad, las personas con SLE pierden tolerancia inmunitaria a estos antígenos propios. La unión de los antígenos nucleares a autoanticuerpos puede formar inmunocomplejos en todo el cuerpo, lo que causa inflamación que puede dañar órganos. Por ejemplo, los inmunocomplejos pueden entrar a los capilares glomerulares de los riñones (las unidades de filtración; sección 17.2), lo que desencadena inflamación que puede producir *glomerulonefritis*. Múltiples genes pueden conferir una susceptibilidad genética a SLE pero también tiene importancia la interacción con el ambiente. Por ejemplo, la exposición a luz ultravioleta (en la luz solar), o a diversas infecciones, puede desencadenar SLE.

Alergia

El término *alergia*, que a menudo se usa como sinónimo de *hipersensibilidad*, se refiere a tipos particulares de respuestas inmunitarias anormales a antígenos, que se llaman *alergenos* en estos casos. Hay dos formas principales de alergia: 1) *hipersensibilidad inmediata*, que se debe a una respuesta anormal de linfocitos B a un alergeno, que produce síntomas en cuestión de segundos o de minutos, y 2) *hipersensibilidad retardada*, que es una respuesta de células T anormal que produce síntomas entre las 24 y las 72 horas después de la exposición a un alergeno. En el cuadro 15-11 se comparan estos dos tipos de hipersensibilidad.

Cuadro 15-11 | Alergia: comparación de reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada

Característica	Reacción inmediata	Reacción retardada
Tiempo de inicio de los síntomas	En el transcurso de varios minutos	En el transcurso de 1 a 3 días
Linfocitos involucrados	Células B	Células T
Efector inmunitario	Anticuerpos IgE	Inmunidad mediada por células
Alergias más comúnmente producidas	Fiebre del heno, asma y casi todas las otras enfermedades alérgicas	Dermatitis por contacto (como por hiedra venenosa y roble venenoso)
Terapia	Fármacos antihistamínicos y adrenérgicos	Corticosteroides (como la cortisona)

Hipersensibilidad inmediata

La **hipersensibilidad inmediata** puede producir *rinitis alérgica* (secreción nasal copiosa, o congestión nasal, crónica), *conjuntivitis* (ojos rojos); *asma alérgica*; *dermatitis atópica* (urticaria) y *alergias alimentarias*. Estos síntomas se producen por la respuesta inmunitaria al alergeno. En personas que no son alérgicas, el alergeno estimula un tipo de linfocito T auxiliar, las células T_H1, para que secrete interferón γ e interleucina-2. En personas alérgicas, las células dendríticas estimulan el otro tipo de linfocitos T auxiliares, las células T_H2, para que secrete otras linfocinas, entre ellas interleucina-4 e interleucina-13. Éstas reclutan eosinófilos, promueven la producción de moco a partir de células caliciformes y estimulan músculos lisos en los bronquíolos para promover la hipercapacidad de respuesta de las vías respiratorias propia del asma (sección 16.3). Las linfocinas secretadas por células T_H2 también estimulan linfocitos B y células plasmáticas para que secreten anticuerpos de la subclase IgE en lugar de los anticuerpos IgG normales.

A diferencia de los anticuerpos IgG que circulan en el plasma sanguíneo, los anticuerpos IgE están concentrados en mucosas. Ahí, las porciones de fragmento constante (F_c) de los anticuerpos se unen a proteínas receptoras sobre la superficie de mastocitos y basófilos. Cuando una persona queda expuesta de nuevo al alergeno, este último se une a estos anticuerpos IgE. Por eso, el alergeno forma enlaces covalentes con la IgE unida a sus receptores sobre los mastocitos y basófilos, lo cual estimula estas células para que liberen **histamina** y otras citocinas (incluso *prostaglandinas* y *leucotrienos*; sección 11.7) que producen las reacciones de hipersensibilidad inmediata (figura 15-23).

La histamina estimula la contracción de músculo liso en las vías respiratorias (lo que produce broncoconstricción), pero causa relajación de músculo liso en los vasos sanguíneos (lo que produce vasodilatación). La histamina también aumenta la permeabilidad capilar, lo que promueve la salida de proteínas plasmáticas y líquido, y produce un edema localizado. Además, la histamina influye sobre la respuesta inmunitaria específica, lo que promueve la liberación de citocinas inflamatorias.

Los síntomas de la fiebre del heno (picazón, estornudos, lagrimeo, secreción copiosa por la nariz) se producen en su mayor parte por histamina, y pueden tratarse con eficacia mediante fármacos antihistamínicos que bloquean el receptor H_1-histamina. En el asma, la dificultad para respirar se produce por inflamación y por constricción de músculo liso en los bronquíolos como resultado de sustancias químicas liberadas por mastocitos y eosinófilos. En particular, la broncoconstricción en el asma se produce por leucotrienos, secretados principalmente por eosinófilos activados. El asma se trata con adrenalina y con fármacos estimuladores β_2-adrenérgicos más específicos

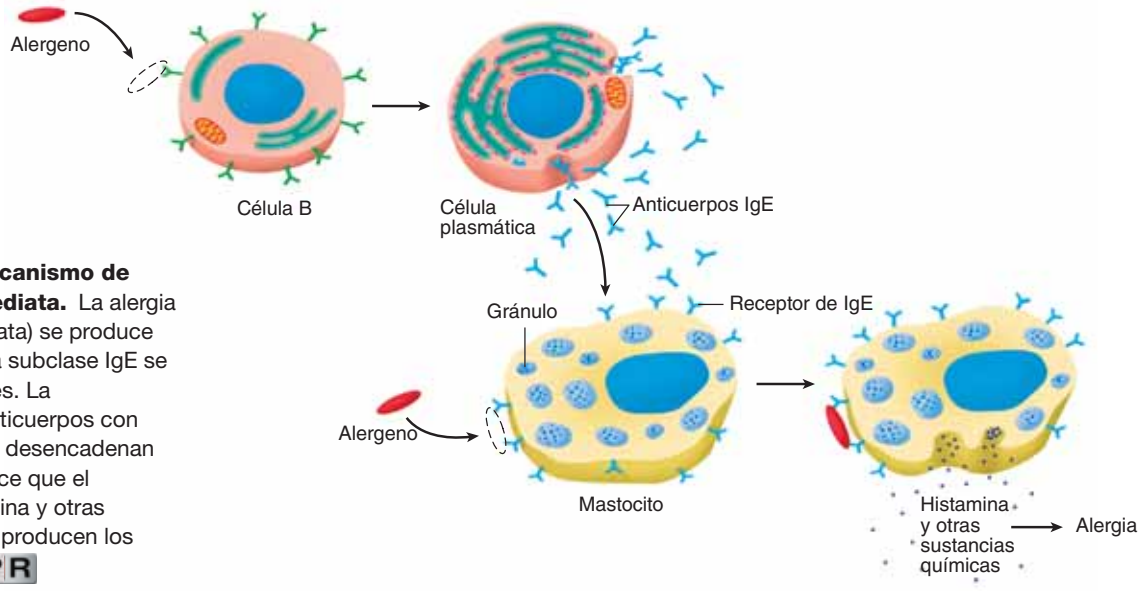


Figura 15-23 Mecanismo de hipersensibilidad inmediata. La alergia (hipersensibilidad inmediata) se produce cuando anticuerpos de la subclase IgE se fijan a mastocitos tisulares. La combinación de estos anticuerpos con alergenos (antígenos que desencadenan una reacción alérgica) hace que el mastocito secrete histamina y otras sustancias químicas que producen los síntomas de alergia. AP R

(capítulo 9) que causan broncodilatación y, con corticosteroides, que inhiben la inflamación y la síntesis de leucotrienos. El asma y su tratamiento se comentan más a fondo en la sección 16.3. En lo que se refiere a las alergias alimentarias (a leche, huevos, cacahuates [maní], soya, trigo y otros), en la actualidad no se dispone de una terapia específica. De este modo, las personas con alergia alimentaria deben de ser muy diligentes respecto a evitar el alimento particular.

PISTAS de investigación clínica

La reacción de Gary a la segunda picadura de abeja fue más grave que su reacción a la primera picadura.

- ¿Que explica esta respuesta más grave a la segunda picadura?
- ¿Por qué los antihistamínicos fueron eficaces en el tratamiento de la respuesta de Gary a la picadura de abeja?

La hipersensibilidad inmediata a un antígeno particular por lo general se prueba al inyectar varios antígenos bajo la piel (figura 15-24). En el transcurso de un tiempo breve se produce una *reacción de roncha y enrojecimiento* si la persona es alérgica a ese antígeno. Esta reacción se debe a la liberación de histamina y otros mediadores químicos: el rubor (rubor en diseminación) se debe a vasodilatación y la roncha (área elevada) se produce por el edema local.

Los alergenos que desencadenan hipersensibilidad inmediata comprenden diversos alimentos, picaduras de abejas y granos de polen. La alergia más común de este tipo es la fiebre del heno estacional, que puede desencadenarse por granos de polen de ambrosía (*Ambrosia*) (figura 15-25*a*). Las personas que tienen rinitis alérgica crónica y asma debido a una alergia al polvo o a plumas por lo general son alérgicas a un ácaro pequeño (figura 15-25*b*) que vive en el polvo y come las esca-

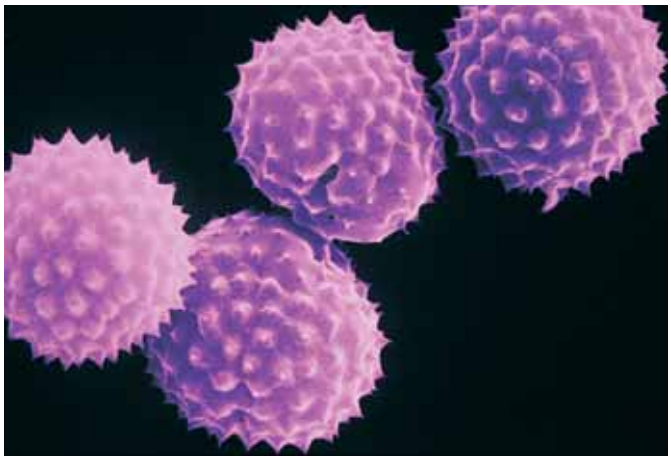


(*a*)



(*b*)

Figura 15-24 Prueba cutánea para alergia. Si se inyecta un alergeno *a*) en la piel de un individuo sensible, ocurre una respuesta de roncha y enrojecimiento típica *b*) en el transcurso de varios minutos.



(*a*)



(*b*)

Figura 15-25 **Alergenos comunes.** *a*) Micrografía electrónica de barrido de ambrosía (*Ambrosia*), que es la causa de la fiebre del heno. *b*) Micrografía electrónica de barrido de ácaros del polvo casero (*Dermatophagoides farinae*). Las partículas de productos de desecho producidas por el ácaro del polvo a menudo son la causa de rinitis alérgica y asma.

mas de piel que constantemente se desprenden del cuerpo. En realidad, casi todos los antígenos del ácaro del polvo no están en su cuerpo, sino más bien en sus heces —pequeñas partículas que pueden entrar en la mucosa nasal, de manera muy parecida a los granos de polen—. ¡Puede haber más de 100 000 heces de ácaro por gramo de polvo casero!

Hipersensibilidad retardada

En la **hipersensibilidad retardada**, como su nombre lo indica, los síntomas tardan más tiempo (horas a días) en aparecer que en la hipersensibilidad inmediata. Esto puede deberse a que la hipersensibilidad inmediata está mediada por anticuerpos, en tanto que la hipersensibilidad retardada es una respuesta de linfocitos T mediada por células. Debido a que los síntomas se originan por la secreción de linfocinas más que por la secreción de histamina, el tratamiento con antihistamínicos resulta poco beneficioso. En la actualidad, los corticosteroides son los únicos fármacos que pueden tratar con eficacia la hipersensibilidad retardada.

Uno de los ejemplos mejor conocidos de hipersensibilidad retardada es la **dermatitis por contacto**, causada por hiedra venenosa, roble venenoso y zumaque venenoso. Las pruebas cutáneas para tuberculosis —la prueba de la tuberculina y la prueba de Mantoux— también se fundamentan en reacciones de hipersensibilidad retardada. Si una persona ha quedado expuesta al bacilo tuberculoso y, en consecuencia ha desarrollado clonas de células T, aparecen reacciones cutáneas en el transcurso de algunos días después de que los antígenos del bacilo tuberculoso se aplican en la piel con agujas pequeñas (prueba cutánea de la tuberculina) o bien se inyectan bajo la piel (prueba de Mantoux).

PISTAS de investigación clínica

Gary presentó un exantema en el abdomen después de arrastrarse por la maleza.

- ¿Qué puede haber causado el exantema de Gary?
- ¿Por qué el exantema se trató con cortisona en crema en lugar de antihistamínicos?

PUNTOS DE CONTROL

11. Explique los mecanismos que pueden ser la causa de las enfermedades autoinmunitarias.

12a. Distinga entre hipersensibilidad inmediata y retardada.

12b. Describa la secuencia de eventos mediante la cual los alergenos pueden producir síntomas de secreción abundante por la nariz, exantema cutáneo y asma.

Interacciones

HPer Links (hiperlink de HP [*Human Physiology*]) de conceptos del sistema inmunitario con los sistemas corporales

Sistema tegumentario

- La piel sirve como la primera línea de defensa contra invasión por agentes patógenos (p. 494)
- Las células dendríticas en la epidermis, y los macrófagos en la dermis, presentan antígenos que desencadenan la respuesta inmunitaria (p. 511)
- Los mastocitos contribuyen a la inflamación (p. 500)

Sistema esquelético

- La hematopoyesis, incluso la formación de leucocitos involucrados en la inmunidad, ocurre en la médula ósea (p. 409)
- El sistema inmunitario protege todos los sistemas, incluso el sistema esquelético, contra infección (p. 494)

Sistema muscular

- El músculo cardiaco en el corazón bombea sangre hacia los órganos del cuerpo, incluso los del sistema inmunitario (p. 418)
- El músculo liso de los vasos sanguíneos ayuda a regular el flujo sanguíneo hacia áreas de infección (p. 501)

Sistema nervioso

- La regulación neural de la hipófisis y de las glándulas suprarrenales influye de manera indirecta sobre la actividad del sistema inmunitario (p. 514)
- Los nervios regulan el flujo sanguíneo hacia casi todos los órganos, incluso los órganos linfáticos (p. 466)

Sistema endocrino

- Las glándulas hipófisis y suprarrenales influyen sobre la función inmunitaria (p. 339)
- El timo regula la producción de linfocitos T (p. 499)

Sistema circulatorio

- El sistema circulatorio transporta neutrófilos, monocitos y linfocitos hacia áreas infectadas (p. 405)
- La hematopoyesis genera las células requeridas para la respuesta inmunitaria (p. 409)

Sistema respiratorio

- Los pulmones proporcionan oxígeno para transporte por la sangre y eliminan dióxido de carbono de esta última (p. 533)

Sistema urinario

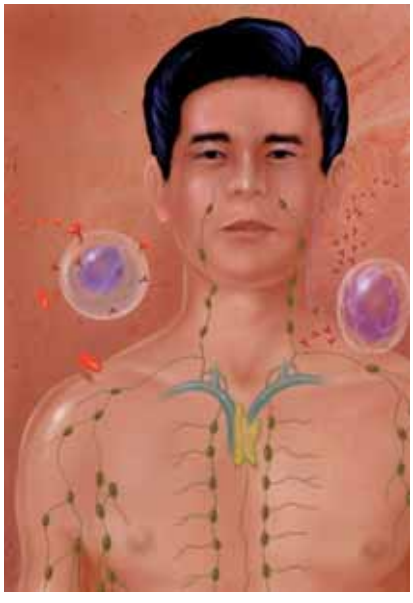
- Los riñones regulan el volumen, el pH y el equilibrio de electrólitos de la sangre y eliminan desechos (p. 582)
- El sistema inmunitario protege contra infección del sistema urinario (p. 494)

Sistema digestivo

- El tracto gastrointestinal proporciona nutrientes a todas las células del cuerpo, incluso las del sistema inmunitario (p. 621)
- El ácido del estómago sirve como una barrera para agentes patógenos (p. 494)
- Áreas del tracto gastrointestinal contienen muchos linfocitos y ganglios linfáticos (p. 632)

Sistema reproductor

- La barrera hematócrito-testicular evita que antígenos de los espermatozoides desencadenen una respuesta autoinmunitaria (p. 716)
- La acidez vaginal inhibe la propagación de agentes patógenos (p. 494)
- La placenta es un sitio inmunológicamente privilegiado que en circunstancias normales está protegido contra ataque inmunitario (p. 740)
- La leche materna de una mujer proporciona anticuerpos que inmunizan de manera pasiva a su lactante (p. 747)



RESUMEN de investigación clínica

Mientras se arrastraba por la maleza, Gary puede haber quedado expuesto a hiedra venenosa, lo que causó una dermatitis por contacto. Dado que esta es una respuesta de hipersensibilidad retardada mediada por células T, los antihistamínicos no habrían aliviado los síntomas. De cualquier modo, la cortisona ayudó debido a su efecto inmunosupresor. La primera picadura de abeja no tuvo gran efecto, pero sirvió para sensibilizar a Gary (mediante el desarrollo de clonas de células B) a la segunda picadura. Esta última dio por resultado una respuesta de hipersensibilidad inmediata (mediada por IgE), que causó la liberación de histamina. Así, esta reacción alérgica podría tratarse eficazmente con antihistamínicos. La vacuna antitetánica que había recibido Gary con anterioridad le había proporcionado inmunidad activa contra el tétanos.

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 15 sobre *Artritis reumatoide* en el sitio de Connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.

connect
ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0 —simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN

15.1 Mecanismos de defensa 494

A. Los mecanismos de defensa inespecíficos (innatos) comprenden barreras para la penetración del cuerpo, así como defensas internas.
1. Las células fagocíticas rodean e introducen a su interior agentes patógenos invasivos.
2. Los interferones son polipéptidos secretados por células infectadas por virus, que ayudan a proteger otras células contra infecciones virales.
3. El sistema inmunitario inespecífico (innato) muestra respuesta a los patrones moleculares asociados con agentes patógenos (PAMP) mediante interacción de moléculas extrañas con varios receptores, llamados receptores tipo toll, que reconocen estas moléculas singularmente extrañas.

B. Las respuestas inmunitarias específicas (adaptativas) se dirigen contra antígenos.
1. Los antígenos son moléculas o partes de moléculas que por lo general son grandes, complejas y extrañas.
2. Una molécula dada puede tener varios sitios determinantes antigénicos que estimulan la producción de diferentes anticuerpos.

C. La inmunidad específica es una función de los linfocitos.
1. Los linfocitos B secretan anticuerpos y proporcionan inmunidad humoral.
2. Los linfocitos T proporcionan inmunidad mediada por células.
3. El timo y la médula ósea son los órganos linfoides primarios, que producen linfocitos que siembran los órganos linfoides secundarios.

D. Mecanismos inmunitarios específicos e inespecíficos cooperan en la aparición de inflamación local.

15.2 Funciones de los linfocitos B 503

A. Hay cinco subclases de anticuerpos o inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.
1. Estas subclases difieren respecto a los polipéptidos en la región constante de las cadenas pesadas.
2. Cada tipo de anticuerpo tiene dos regiones variables que se combinan con antígenos específicos.
3. La combinación de anticuerpos con antígenos promueve la fagocitosis.

B. Los complejos de antígeno-anticuerpo activan un sistema de proteínas llamado sistema de complemento.
1. Esto origina fijación de complemento, en la cual proteínas de complemento se fijan a la membrana de una célula y promueven la destrucción de esta última.
2. Las proteínas del complemento libres promueven la opsonización y la quimiotaxis, y estimulan la liberación de histamina a partir de mastocitos.

15.3 Funciones de los linfocitos T 507

A. El timo procesa linfocitos T y secreta hormonas que se cree que se requieren para una respuesta inmunitaria eficaz de linfocitos T en todo el cuerpo.

B. Hay tres subcategorías de linfocitos T.
1. Los linfocitos T asesinos matan células víctima mediante un mecanismo que no comprende anticuerpos, pero que requiere contacto estrecho entre las células T asesinas y la célula víctima.
2. Los linfocitos T asesinos son la causa del rechazo de trasplantes, y se encargan de la defensa inmunitaria contra infecciones por hongos y virus, así como de la defensa contra algunas infecciones bacterianas.
3. Los linfocitos T auxiliares secretan citocinas que estimulan la actividad de linfocitos T asesinos y linfocitos B.
4. Los linfocitos T reguladores (antes llamados linfocitos T supresores) inhiben la respuesta inmunitaria, lo que ayuda a prevenir respuestas inmunitarias excesivamente activas que podrían causar enfermedad.
5. Los linfocitos T secretan una familia de compuestos llamados linfocinas que promueven la acción de linfocitos y macrófagos.
6. Para que la célula T quede activada, las proteínas receptoras sobre la membrana celular de linfocitos T deben

unirse a un antígeno extraño en combinación con un antígeno de histocompatibilidad.

7. Los antígenos de histocompatibilidad, o moléculas del MHC, son una familia de moléculas sobre la membrana de células que están presentes en diferentes combinaciones en distintos individuos.

C. Las células presentadoras de antígeno, como los macrófagos y las células dendríticas, digieren parcialmente una proteína extraña, como un virus, y presentan los antígenos a los linfocitos sobre la superficie en combinación con antígenos del MHC clase 2.

1. Los linfocitos T auxiliares requieren esa interacción con células presentadoras de antígeno para ser activados por un antígeno extraño; cuando se activan de esta manera, las células T auxiliares secretan interleucina-2.
2. La interleucina-2 estimula la proliferación de linfocitos T asesinos que son específicos para el antígeno extraño.
3. Para que los linfocitos T asesinos ataquen una célula víctima, esta última debe presentar el antígeno extraño en combinación con una molécula del MHC clase 1.
4. La interleucina-2 también estimula la proliferación de linfocitos B, y esto promueve la secreción de anticuerpos en respuesta al antígeno extraño.

15.4 Inmunidad activa y pasiva 515

A. Una respuesta primaria se produce cuando una persona queda expuesta por vez primera a un agente patógeno. Una exposición subsiguiente da por resultado una respuesta secundaria.

1. Durante la respuesta secundaria, los anticuerpos IgM se producen lentamente, y es probable que la persona enferme.
2. Durante la respuesta secundaria, los anticuerpos IgG se producen con rapidez, y la persona puede resistir al agente patógeno.
3. En las inmunizaciones activas, la persona queda expuesta a agentes patógenos de virulencia atenuada que tienen la misma antigenicidad que el agente patógeno virulento.
4. Se cree que la respuesta secundaria se debe al desarrollo de clonas de linfocitos como resultado de la proliferación de linfocitos apropiados estimulada por antígeno.

B. La tolerancia a antígenos propios ocurre en el desarrollo prenatal por destrucción de linfocitos T en el timo que tienen especificidad para los antígenos propios.

1. Esto se llama deleción clonal.
2. También puede ocurrir anergia clonal, o la supresión de linfocitos, y quizá sea la causa de la tolerancia a antígenos propios por linfocitos B.
3. Cuando los mecanismos de tolerancia son ineficaces, el sistema inmunitario puede atacar antígenos propios y causar enfermedades autoinmunitarias.

C. La inmunidad pasiva es proporcionada por la transferencia de anticuerpos desde un organismo inmune hacia uno no inmune.

1. La inmunidad pasiva ocurre de manera natural en la transferencia de anticuerpos desde la madre hacia el feto.
2. Las inyecciones de antisuero proporcionan inmunidad pasiva a algunos microorganismos y toxinas patogénicos.

D. Los anticuerpos monoclonales son sintetizados por hibridomas, que se forman de manera artificial por la fusión de linfocitos B y células de mieloma múltiple.

15.5 Inmunología de los tumores 519

A. La vigilancia inmunitaria contra cáncer es proporcionada principalmente por los linfocitos T asesinos y las células asesinas naturales.

1. Las células cancerosas muestran desdiferenciación y pueden producir antígenos fetales. Estos u otros antígenos pueden ser presentados a linfocitos en asociación con antígenos del MHC clase 2 anormalmente producidos.
2. Las células naturales asesinas son inespecíficas, mientras que los linfocitos T se dirigen contra antígenos específicos sobre la superficie de la célula cancerosa.
3. La vigilancia inmunitaria contra cáncer se debilita por el estrés.

15.6 Enfermedades causadas por el sistema inmunitario 522

A. Las enfermedades autoinmunitarias pueden sobrevenir por la producción de autoanticuerpos contra antígenos propios o pueden ser el resultado del desarrollo de linfocitos T autoreactivos.

B. Las enfermedades por inmunocomplejos son las causadas por la inflamación que se produce cuando antígenos libres están unidos a anticuerpos.

C. Hay dos tipos de respuestas alérgicas: hipersensibilidad inmediata e hipersensibilidad retardada.

1. La hipersensibilidad inmediata se produce cuando un alergeno desencadena la producción de anticuerpos de la clase IgE. Estos anticuerpos se fijan a mastocitos tisulares, y estimulan la liberación de sustancias químicas a partir de los mastocitos.
2. Los mastocitos secretan histamina, leucotrienos y prostaglandinas, que se cree que producen los síntomas de alergia.
3. La hipersensibilidad tardía, como en la dermatitis por contacto, es una respuesta de linfocitos T mediada por células.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. ¿Cuál de éstos ofrece una defensa inespecífica contra infección viral?
   a. Anticuerpos.
   b. Leucotrienos.
   c. Interferón.
   d. Histamina.

Haga coincidir el tipo de célula con su secreción.

2. Células T asesinas	a. Anticuerpos
3. Mastocitos	b. Perforinas
4. Células plasmáticas	c. Enzimas lisosómicas
5. Macrófagos	d. Histamina

6. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de la porción F_{ab} de los anticuerpos es *verdadera*?
   a. Se une a antígenos.
   b. Sus secuencias de aminoácidos son variables.
   c. Consta de cadenas tanto H como L.
   d. Todas las anteriores son verdaderas.
7. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de las proteínas del complemento $C3_a$ y $C5_a$ es *falsa*?
   a. Se liberan durante el proceso de fijación de complemento.
   b. Estimulan la quimiotaxis de células fagocíticas.
   c. Promueven la actividad de células fagocíticas.
   d. Producen poros en la membrana de la célula víctima.

8. La secreción de mastocitos durante una reacción de hipersensibilidad inmediata es estimulada cuando los antígenos se combinan con
   a. anticuerpos IgG.
   b. anticuerpos IgE.
   c. anticuerpos IgM.
   d. anticuerpos IgA.
9. Durante una respuesta inmunitaria secundaria
   a. se sintetizan anticuerpos con rapidez y en grandes cantidades.
   b. la producción de anticuerpos dura más tiempo que en la respuesta primaria.
   c. se producen anticuerpos de la clase IgG.
   d. se cree que se desarrollan clonas de linfocitos.
   e. Todas las anteriores son aplicables.
10. ¿Cuál de estos tipos de células ayuda a la activación de linfocitos T por antígenos?.
    a. Macrófagos.
    b. Neutrófilos.
    c. Mastocitos.
    d. Células asesinas naturales.
11. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de los linfocitos T es *falsa*?
    a. Algunas células T promueven la actividad de células B.
    b. Algunas células T suprimen la actividad de células B.
    c. Algunas células T secretan interferón.
    d. Algunas células T producen anticuerpos.
12. La hipersensibilidad retardada está mediada por
    a. células T.
    b. células B.
    c. células plasmáticas.
    d. células asesinas naturales.
13. La inmunidad activa puede producirse por
    a. contraer una enfermedad.
    b. recibir una vacuna.
    c. recibir inyecciones de gamma globulina.
    d. tanto *a* como *b*.
    e. tanto *b* como *c*.
14. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de las moléculas del MHC clase 2 es *falsa*?
    a. Se encuentran sobre la superficie de linfocitos B.
    b. Se encuentran sobre la superficie de macrófagos.
    c. Se requieren para la activación de células B por un antígeno extraño.
    d. Se necesitan para la interacción de células T auxiliares y asesinas.
    e. Son presentadas junto con antígenos extraños por macrófagos.

Haga coincidir la citocina con su descripción.

15. Interleucina-1
16. Interleucina-2
17. Interleucina-12

a. Estimula la formación de linfocitos T auxiliares T_H1
b. Estimula la secreción de ACTH
c. Estimula la proliferación de linfocitos T asesinos
d. Estimula la proliferación de linfocitos B

18. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca del interferón gamma es *falsa*?
    a. Es un regulador autocrino polipeptídico.
    b. Puede producirse en respuesta a infecciones virales.
    c. Estimula el sistema inmunitario para que ataque células infectadas y tumores.
    d. Es producido por casi todas las células en el cuerpo.

Pruebe su entendimiento

19. Explique cómo los anticuerpos ayudan a destruir células bacterianas invasivas.
20. Identifique los diferentes tipos de interferones, y describa su origen y acciones.
21. Distinga entre las moléculas de MHC clases 1 y 2 en términos de sus ubicaciones y funciones.
22. Describa la función de los macrófagos en la activación de la respuesta inmunitaria específica a antígenos.
23. Distinga entre los dos subtipos de linfocitos T auxiliares y explique cómo pueden producirse.
24. Describa cómo las células plasmáticas atacan antígenos y cómo pueden destruir una célula extraña invasiva. Compare este mecanismo con aquel mediante el cual linfocitos T asesinos destruyen una célula blanco.
25. Explique cómo puede producirse la tolerancia a antígenos propios. Asimismo, dé dos ejemplos de enfermedades autoinmunitarias y explique sus posibles causas.
26. Use la teoría de la selección clonal para explicar cómo las vacunaciones producen inmunidad activa.
27. Describa la naturaleza de la inmunidad pasiva y explique cómo se producen y usan las antitoxinas.
28. Distinga entre hipersensibilidad inmediata y retardada. ¿Qué fármacos se usan para tratar hipersensibilidad inmediata y cómo funcionan? ¿Por qué estos compuestos no funcionan en el tratamiento de hipersensibilidad retardada?
29. Describa los linfocitos T reguladores y sus funciones. ¿Qué tipos de enfermedades podrían sobrevenir por una deficiencia de dicho tipo de linfocitos? ¿Qué tipo de enfermedades podrían presentarse por su activación inapropiada? Explique.
30. Explique cómo el sistema inmunitario innato (inespecífico) es capaz de reconocer una amplia variedad de agentes patógenos diferentes y mostrar respuesta a los mismos.

Pruebe su habilidad analítica

31. La respuesta inmunitaria por linfocitos T específicos por lo general se dirige contra proteínas, mientras que los mecanismos inmunitarios inespecíficos por lo general se dirigen contra carbohidratos extraños en la forma de glucoproteínas y lipopolisacáridos. ¿Cómo podrían explicarse estas diferencias en moléculas blanco?
32. Los lagartos tienen sangre fría; su temperatura corporal está determinada en gran parte por la temperatura ambiente. Diseñe un experimento usando lagartos para probar si una temperatura corporal alta, como en una fiebre, puede ser beneficiosa para un organismo que tiene una infección.
33. ¿Por qué los anticuerpos están compuestos de diferentes cadenas y por qué hay varios genes que codifican para las partes de una molécula de anticuerpo particular? ¿Qué sucedería si cada anticuerpo estuviera codificado por sólo un gen?
34. Como científico tratando de curar la alergia, usted está eufórico por haber descubierto un fármaco que destruye todos los mastocitos. ¿Cómo podría este fármaco ayudar a prevenir la alergia? ¿Qué efectos secundarios negativos podría tener este medicamento?
35. Recientemente se ha encontrado que la parte de la placenta que invade el revestimiento uterino (el endometrio) de la madre produce ligando FAS. ¿Qué podría lograr esto y por qué podría necesitarse esta acción?
36. Describa las maneras dependiente de antígeno e independiente de antígeno en que el cuerpo genera una amplia diversidad de anticuerpos. ¿De qué modo esto se relaciona con la aparición de enfermedades autoinmunitarias? Relacione esto con la función de linfocitos T reguladores.
37. Las personas con alergias al cacahuate podrían presentar choque anafiláctico (sección 14.7) si quedan expuestas a cacahuates en cualquier forma. Explique qué significa esto y cómo ocurre.
38. Identifique algunos sitios inmunológicamente privilegiados en el cuerpo y explique cómo se produce el privilegio inmuni-

tario. ¿Cómo se relaciona esto con el cáncer y qué sugiere acerca de posibles tratamientos para cáncer?

Pruebe su habilidad cuantitativa

Use la figura 15-6 para responder las preguntas que siguen respecto a la llegada de leucocitos al sitio de una inflamación local.

39. ¿Cuáles leucocitos llegan primero, y cuáles son los últimos en llegar?
40. ¿Alrededor de cuánto tiempo se requiere para que el número de monocitos alcance un máximo?
41. ¿Aproximadamente cuánto tiempo se requiere para que los neutrófilos alcancen la mitad de su número final?
42. ¿Alrededor de cuánto tiempo se requiere para que los linfocitos T alcancen un número máximo?

CAPÍTULO

16

Fisiología respiratoria

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Rombencéfalo 230**
- **Pares craneales 236**
- **Características de receptores sensoriales 267**

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

16.1 Sistema respiratorio 533
Estructura del sistema respiratorio 533
Cavidad torácica 536

16.2 Aspectos físicos de la ventilación 536
Presiones intrapulmonar e intrapleural 537
Propiedades físicas de los pulmones 538
Surfactante y síndrome de dificultad respiratoria 540

16.3 Mecánica de la respiración 541
Inspiración y espiración 541
Pruebas de función pulmonar 542
Trastornos pulmonares 544

16.4 Intercambio de gases en los pulmones 547
Cálculo de la P_{O_2} 547
Presiones parciales de los gases en sangre 548
Importancia de las mediciones de la P_{O_2} y la P_{CO_2} en sangre 549
Circulación pulmonar y proporciones entre ventilación y perfusión 551
Trastornos causados por presiones parciales altas de gases 552

16.5 Regulación de la respiración 553
Centros respiratorios del tallo encefálico 553
Efectos de la P_{CO_2} y el pH en sangre sobre la ventilación 555
Efectos de la P_{O_2} en sangre sobre la ventilación 557
Efectos de los receptores pulmonares sobre la ventilación 558

16.6 Hemoglobina y transporte de oxígeno 558
Hemoglobina 559
Curva de disociación de oxihemoglobina 561
Efecto del pH y la temperatura sobre el transporte de oxígeno 561
Efecto del 2,3-DPG sobre el transporte de oxígeno 562
Defectos hereditarios de la estructura y función de la hemoglobina 563
Mioglobina muscular 564

16.7 Transporte de dióxido de carbono 565
Cambio de cloruro 565
Cambio de cloruro inverso 566

16.8 Equilibrio acidobásico de la sangre 567
Principios del equilibrio acidobásico 567
Ventilación y equilibrio acidobásico 568

16.9 Efectos del ejercicio y de la altitud elevada sobre la función respiratoria 570
Ventilación durante el ejercicio 570
Aclimatación a altitud elevada 571

Interacciones 574

Resumen 575

Actividades de revisión 578



Investigación clínica

Harry, un taxista, fue encontrado después de que un asaltante lo agredió con un puñal y le hirió en el tórax. Cuando fue llevado al hospital, le efectuaron una radiografía de tórax y análisis de sangre, y recibió tratamiento para un "pulmón colapsado". Después, Harry reveló que era un fumador crónico de cigarrillos y su médico solicitó pruebas de función pulmonar.

Algunos de los términos y conceptos nuevos que encontrará comprenden:

- Neumotórax, capacidad vital y capacidad vital forzada
- Gases sanguíneos, porcentaje de saturación y carboxihemoglobina
- Acidosis y alcalosis, trastornos obstructivos y restrictivos

16.1 SISTEMA RESPIRATORIO

El sistema respiratorio se divide en una zona respiratoria, que es el sitio de intercambio de gases entre el aire y la sangre, y una zona de conducción. El intercambio de gases entre el aire y la sangre ocurre a través de las paredes de los alvéolos respiratorios, que permiten índices rápidos de difusión de gas.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. **Describir las estructuras y funciones de las zonas de conducción y respiratoria de los pulmones.**
2. **Describir la ubicación y la importancia de las membranas pleurales.**

El término *respiración* incluye tres funciones separadas, pero relacionadas: 1) **ventilación** (respiración); 2) **intercambio de gases**, que ocurre entre el aire y la sangre en los pulmones, y entre la sangre y otros tejidos del cuerpo, y 3) **utilización de oxígeno** por los tejidos en las reacciones liberadoras de energía de la respiración celular. La ventilación y el intercambio de gases (oxígeno y dióxido de carbono) entre el aire y la sangre se llaman en conjunto *respiración externa*. El intercambio de gases entre la sangre y otros tejidos, y la utilización de oxígeno por los tejidos se conocen en conjunto como *respiración interna*.

La ventilación es el proceso mecánico que mueve aire hacia adentro y hacia afuera de los pulmones. Dado que la concentración de oxígeno del aire es más alta en los pulmones que en la sangre, el oxígeno se difunde desde el aire hacia la sangre. Por el contrario, el dióxido de carbono se mueve desde la sangre hacia el aire dentro de los pulmones por difusión a favor de su gradiente de concentración. Como resultado de este intercambio de gases, el aire inspirado contiene más oxígeno y menos dióxido de carbono que el aire espirado. Lo que es más importante, la sangre que abandona los pulmones (en las venas pulmonares) tiene una concentración más alta de oxígeno y más baja de dióxido de carbono que la sangre que va a los pulmones en las arterias pulmonares. Esto se debe a que los pulmones funcionan para llevar la sangre hacia el equilibrio gaseoso con el aire.

El intercambio de gases entre el aire y la sangre ocurre por completo mediante difusión a través del tejido pulmonar. Esta difusión ocurre con mucha rapidez debido al área de superficie grande dentro de los pulmones y la distancia de difusión muy pequeña entre la sangre y el aire.

Estructura del sistema respiratorio

El intercambio de gases en los pulmones ocurre a través de un estimado de 300 millones de sacos aéreos pequeños (de unos 100 µm de diámetro) conocidos como **alvéolos**. Su enorme número proporciona un área de superficie grande (60 a 80 m^2, o alrededor de 760 pies cuadrados) para la difusión de gases. El índice de difusión aumenta más por el hecho de que cada alvéolo sólo tiene una capa de células de grosor, de modo que la "barrera entre aire y sangre" es de sólo dos células de un lado a otro (una célula alveolar y una célula del endotelio capilar), o alrededor de 2 µm.

Hay dos tipos de células alveolares, designadas **células alveolares tipo I** y **células alveolares tipo II** (figura 16-1). Las células alveolares tipo I comprenden 95 a 97% del área de superficie total de los pulmones; así, el intercambio de gases con la sangre ocurre principalmente a través de las células alveolares tipo I. Por consiguiente, estas células son muy delgadas: donde las membranas basales de las células alveolares tipo I y las célu-

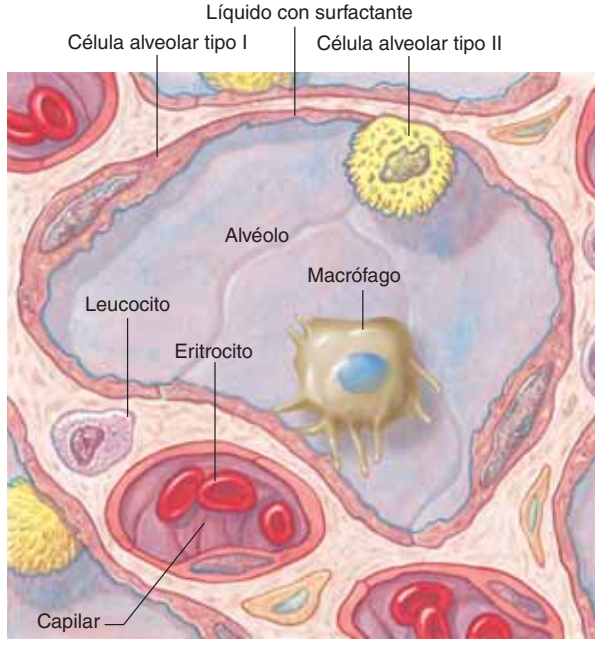


Figura 16-1 Relación entre los alvéolos pulmonares y los capilares pulmonares. Note que las paredes alveolares son bastante estrechas y están revestidas con células alveolares tipo I y tipo II. Los macrófagos pulmonares pueden fagocitar partículas que entran a los pulmones. APR

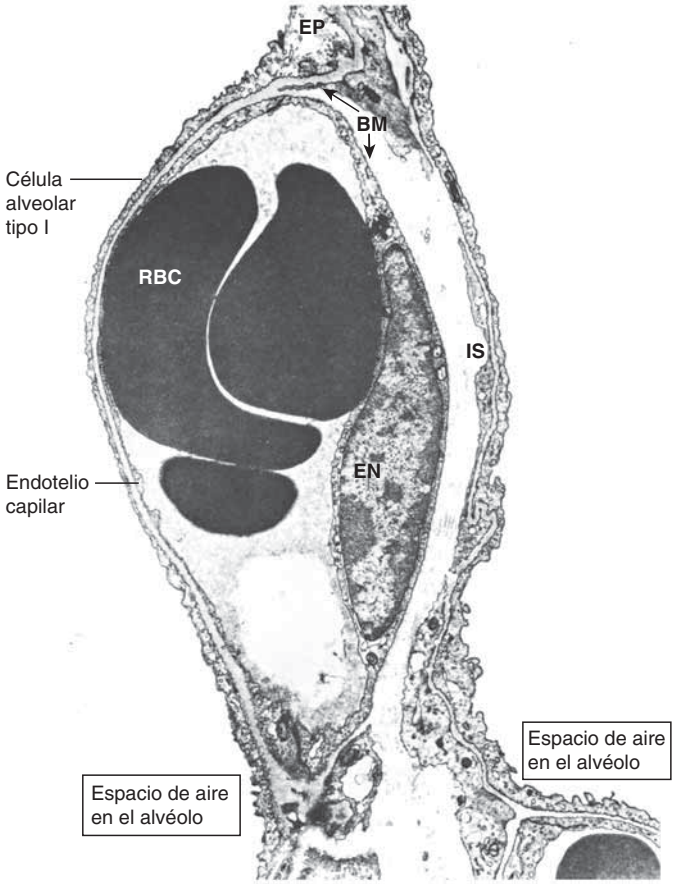


Figura 16-2 Micrografía electrónica de un capilar adentro de la pared alveolar. Note la corta distancia que separa el espacio alveolar en un lado (izquierda, en esta figura) desde el capilar. (EP, célula epitelial del alvéolo; EN, célula endotelial del capilar; RBC, eritrocito; BM, membrana basal; IS, tejido conjuntivo intersticial.) AP R

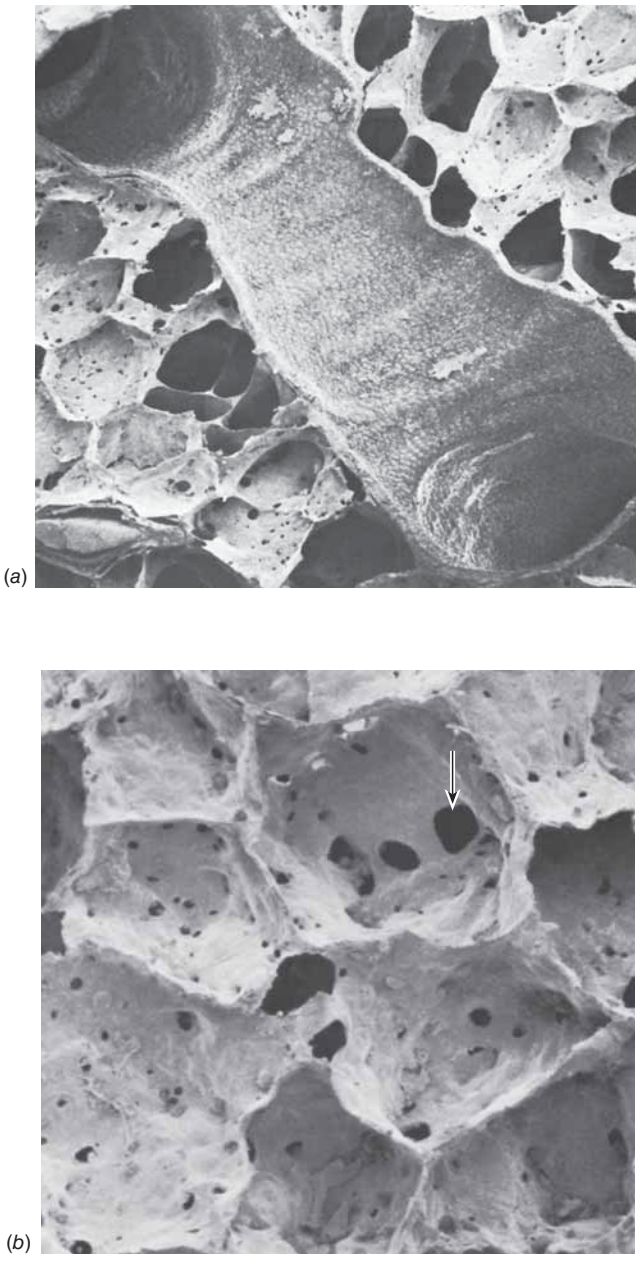


Figura 16-3 Micrografía electrónica de barrido de tejido pulmonar. *a*) Un bronquíolo pequeño pasa entre muchos alvéolos. *b*) Los alvéolos se observan bajo poder más alto; la flecha indica un poro alveolar a través del cual puede pasar aire desde un alvéolo hacia otro.

las del endotelio capilar se fusionan, la distancia de difusión entre la sangre y el aire puede ser de apenas 0.3 µm (figura 16-2), que es alrededor de 1/100 de la anchura de un pelo de ser humano. Las células alveolares tipo II son las células que secretan surfactante pulmonar (que se comenta más adelante) y que resorben Na^+ y H_2O, lo que evita la acumulación de líquido dentro de los alvéolos.

A fin de maximizar el índice de difusión de gas entre el aire y la sangre, la barrera entre el aire y la sangre proporcionada por los alvéolos es en extremo delgada y tiene un área de superficie muy grande. A pesar de estas características, la pared alveolar no es frágil sino que es suficientemente fuerte como para soportar tensión alta durante el ejercicio pesado e inflación pulmonar alta. La gran resistencia a la tracción de la pared alveolar es proporcionada por las membranas basales fusionadas (compuestas de proteínas colágeno tipo IV; sección 1.3) de los capilares sanguíneos y las paredes alveolares.

Los alvéolos son de forma poliédrica, y por lo general están agrupados, como las unidades de un panal de abejas. El aire dentro de una membrana de una agrupación puede entrar en otras membranas a través de poros pequeños (figura 16-3). Estas agrupaciones de alvéolos por lo general ocurren en los extremos de los *bronquíolos respiratorios*, los tubos aéreos delgados que terminan en un extremo ciego en los sacos alveolares. Los alvéolos individuales también ocurren como evaginaciones separadas a lo largo de los bronquíolos respiratorios. Aunque la distancia entre cada bronqueíolo respiratorio y sus alvéolos terminales sólo es de alrededor de 0.5 mm, estas subunidades, juntas, constituyen la mayor parte de la masa de los pulmones.

Las vías de aire del sistema respiratorio se dividen en dos zonas funcionales. La **zona respiratoria** es la región donde ocurre el intercambio de gases y, por ende, incluye los bronquíolos respiratorios (porque contienen evaginaciones de alvéolos separadas) y los sacos alveolares terminales. La **zona de conducción** incluye todas las estructuras anatómicas a través

de las cuales pasa el aire antes de llegar a la zona respiratoria (figura 16-4).

El aire entra en los bronquíolos respiratorios desde los *bronquíolos terminales*, que son las más estrechas de las vías respiratorias que no tienen alvéolos y no contribuyen al intercambio de gases. Los bronquíolos terminales reciben aire proveniente de las vías respiratorias de mayor calibre, que se forman a partir de ramificaciones sucesivas de los *bronquios primarios derecho* e *izquierdo*. Estas dos vías aéreas grandes, a su vez, son continuas con la *tráquea*, situada en el cuello enfrente del esófago (un tubo muscular que lleva el alimento al estómago). La tráquea es un tubo fuerte, apoyado por anillos de cartílago (figura 16-5).

El aire entra a la tráquea desde la *faringe*, que es la cavidad detrás del paladar que recibe el contenido de las vías tanto oral como nasal. Sin embargo, para que el aire entre o salga de la tráquea y los pulmones, debe pasar a través de una abertura parecida a una válvula llamada *glotis* entre los pliegues vocales. Los pliegues ventricular y vocal forman parte de la *laringe*, que controla la entrada a la tráquea (figura 16-6). La proyección en

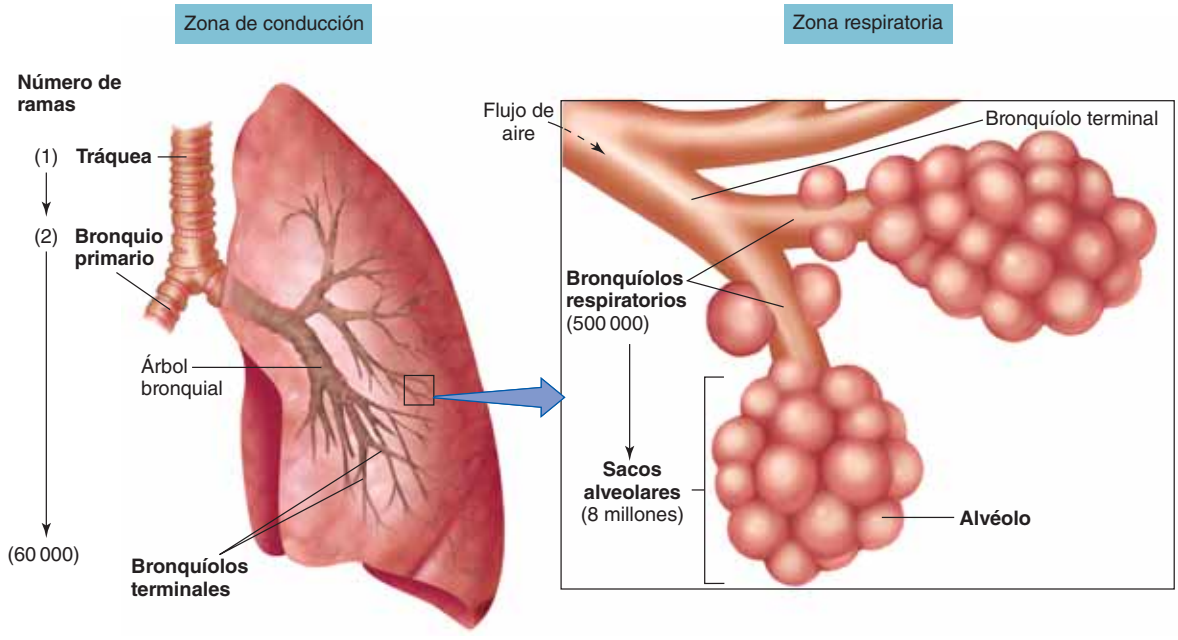
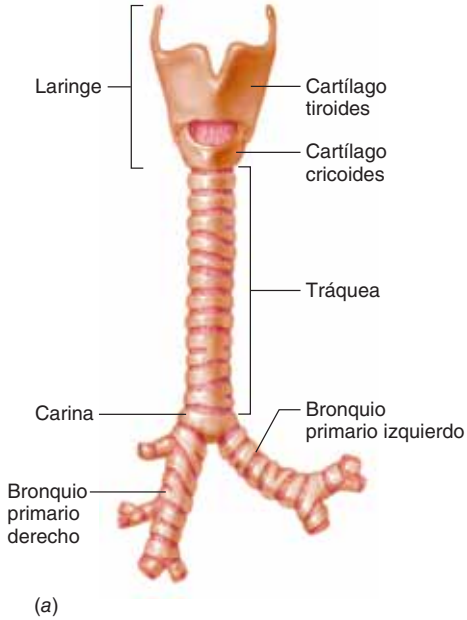
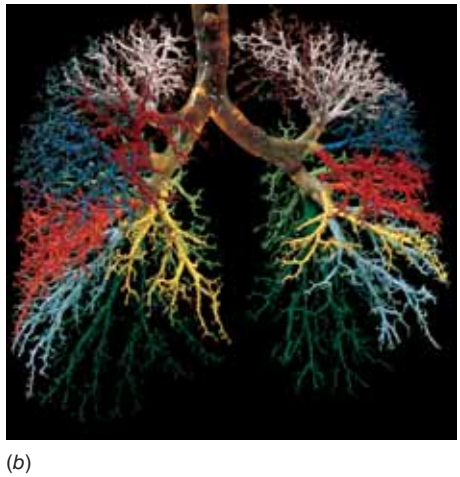


Figura 16-4 Zonas de conducción y respiratoria del sistema respiratorio. La zona de conducción consta de vías respiratorias que conducen el aire hacia la zona respiratoria, que es la región donde ocurre el intercambio de gases. Los números de cada miembro de las vías respiratorias y el número total de sacos alveolares se muestran entre paréntesis. AP|R



(*a*)

Figura 16-5 Zona de conducción del sistema respiratorio. *a*) Vista anterior que se extiende desde la laringe hasta los bronquios terminales, y *b*) las vías respiratorias desde la tráquea hasta los bronquíolos terminales, según se representa mediante un molde de plástico. AP|R



(*b*)

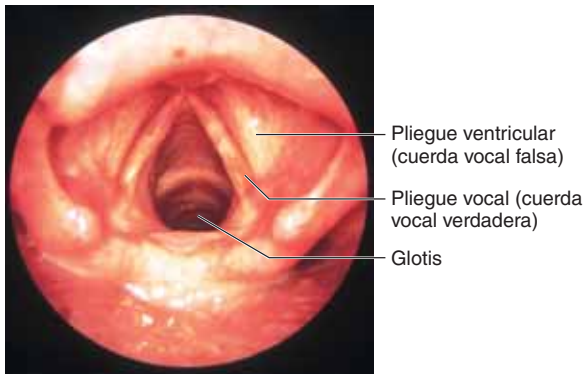


Figura 16-6 Fotografía de la laringe que muestra las cuerdas vocales verdaderas y falsas, y la glotis. Las cuerdas vocales (cuerdas vocales verdaderas) funcionan en la producción de sonido, no así los pliegues ventriculares (cuerdas vocales falsas).

la parte delantera de la garganta, por lo general llamada "manzana de Adán", está formada por el cartílago de mayor tamaño de la laringe.

En resumen, la zona de conducción del sistema respiratorio consta de la boca, la nariz, la faringe, la laringe, la tráquea, los bronquios primarios, y todas las ramificaciones sucesivas de los bronquíolos hasta, e incluso, los bronquíolos terminales. Además de conducir aire hacia la zona respiratoria, estas estructuras desempeñan otras funciones: *calentamiento* y *humidificación* del aire inspirado, y *filtración* y *limpieza*.

Independientemente de la temperatura y de la humedad del aire ambiente, cuando el aire inspirado llega a la zona respiratoria está a una temperatura de 37 °C (la temperatura corporal), y se satura con vapor de agua a medida que fluye sobre las mucosas calientes y húmedas que revisten las vías respiratorias. Esto asegura que se mantenga una temperatura corporal interna constante y que el tejido pulmonar esté protegido contra desecación.

El moco secretado por células de las estructuras de la zona de conducción sirve para atrapar partículas pequeñas en el aire inspirado y, así, desempeña una función de filtración. Este moco es desplazado a un índice de 1 a 2 cm por minuto por cilios que se proyectan desde las partes superiores de las células epiteliales que revisten la zona de conducción. Hay alrededor de 300 cilios por cada célula, que se mueven de una manera coordinada para mover el moco hacia la faringe, donde se puede deglutir o expectorar.

Como resultado de esta función de filtración, las partículas de más de alrededor de 6 µm normalmente no entran a la zona respiratoria de los pulmones. La importancia de esta función es evidenciada por el *pulmón negro*, enfermedad que ocurre en mineros que inhalan grandes cantidades de polvo de carbón provenientes de la hulla, que hace que se presente fibrosis pulmonar. Los alvéolos en sí normalmente se mantienen limpios mediante la acción de macrófagos residentes (figura 16-1). El humo de cigarrillo disminuye la acción de limpieza de los cilios y los macrófagos en los pulmones.

Cavidad torácica

El *diafragma*, una lámina de músculo estriado en forma de domo, divide la cavidad corporal anterior en dos partes. El área por debajo del diafragma, la *cavidad abdominopélvica*, contiene el hígado, el páncreas, el tracto gastrointestinal, el bazo, las vías genitourinarias y otros órganos. Por arriba del diafragma, la *cavidad torácica* contiene el corazón, los vasos sanguíneos de gran calibre, la tráquea, el esófago y el timo en la región central, y está llena en otros sitios por los pulmones derecho e izquierdo.

Las estructuras en la región central —o *mediastino*— están envueltas en dos capas de membrana epitelial húmeda llamadas en conjunto *membranas pleurales.* La capa superficial, o *pleura parietal,* reviste el interior de la pared torácica. La capa profunda, o *pleura visceral,* cubre la superficie de los pulmones (figura 16-7).

Los pulmones normalmente llenan la cavidad torácica, de modo que la pleura visceral que cubre cada uno es empujada contra la pleura parietal que reviste la cavidad torácica. Así, en circunstancias normales, hay poco o ningún aire entre las pleuras visceral y parietal. Empero, hay un "espacio potencial" —llamado *espacio intrapleural*— que puede convertirse en un espacio real si las pleuras visceral y parietal se separan cuando un pulmón se colapsa. En las radiografías que aparecen en la figura 16-8 se muestra la posición normal de los pulmones en la cavidad torácica.

APLICACIÓN CLÍNICA

Si la tráquea queda ocluida por inflamación, secreción excesiva, traumatismo o aspiración de un objeto extraño, puede ser necesario crear una abertura de emergencia en este tubo, de modo que aún pueda ocurrir ventilación. Una **traqueotomía** es el procedimiento de abertura quirúrgica de la tráquea, en tanto que una **traqueostomía** comprende la inserción de un tubo en la tráquea para permitir la respiración y mantener la vía abierta. Una traqueotomía sólo debe quedar en manos de un médico competente, debido al gran riesgo de cortar un nervio laríngeo recurrente o la arteria carótida primitiva.

PUNTOS DE CONTROL

1a. Describa las estructuras involucradas en el intercambio de gases en los pulmones y explique cómo ocurre el intercambio de gases.

1b. Describa las estructuras y funciones de la zona de conducción del sistema respiratorio.

2. Describa cómo está compartimentado cada pulmón por las membranas pleurales. ¿Cuál es la relación entre las pleuras visceral y parietal?

16.2 ASPECTOS FÍSICOS DE LA VENTILACIÓN

El movimiento de aire hacia adentro y afuera de los pulmones ocurre como resultado de diferencias de presión inducidas por cambios de los volúmenes pulmonares. La ventilación está influida por las propiedades físicas de los pulmones, incluso su adaptabilidad, elasticidad y tensión superficial.

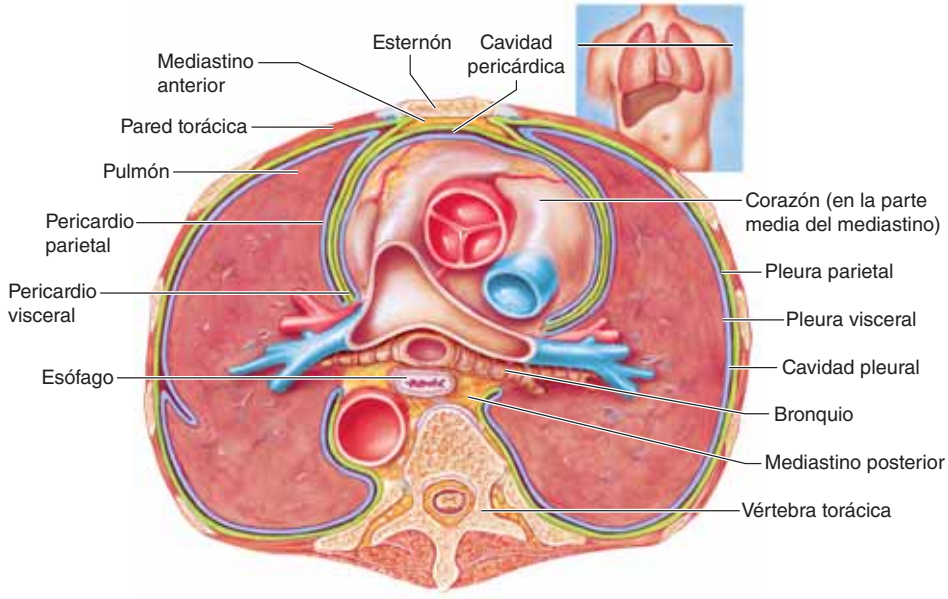


Figura 16-7 **Corte transversal de la cavidad torácica.** Además de los pulmones, el mediastino y las membranas pleurales son visibles. La pleura parietal se muestra en color verde, y la pleura visceral en color azul. AP|R


(*a*)


(*b*)

Figura 16-8 **Proyecciones radiográficas (de rayos X) del tórax.** Estas son radiografías *a*) de una mujer y *b*) de un varón sanos. AP|R

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

3. **Explicar cómo cambian las presiones intrapleural e intrapulmonar durante la respiración.**
4. **Explicar de qué modo la adaptabilidad, elasticidad y tensión superficial pulmonares afectan la respiración, y la importancia del surfactante pulmonar.**

El movimiento de aire desde presión más alta hacia presión más baja, entre la zona de conducción y los bronquíolos terminales, ocurre como resultado de la diferencia de presión entre los dos extremos de las vías respiratorias. El flujo de aire a través de bronquíolos, al igual que el flujo sanguíneo a través de los vasos sanguíneos, es directamente proporcional a la diferencia de presión e inversamente proporcional a la resistencia al flujo por fricción. Las diferencias de presión en el sistema pulmonar son inducidas por cambios de los volúmenes pulmonares. La adaptabilidad, elasticidad y tensión superficial de los pulmones son propiedades físicas que afectan su funcionamiento.

Presiones intrapulmonar e intrapleural

Las pleuras visceral y parietal están adheridas una a otra como dos pedazos de vidrio húmedos. El *espacio intrapleural* entre ellas sólo contiene una delgada capa de líquido, secretada por la pleura parietal. Este líquido es como el líquido intersticial en otros órganos; se forma como un filtrado desde los capilares sanguíneos en la pleura parietal, y se drena hacia capilares linfáticos. La principal función del líquido en el espacio intrapleural es servir como un lubricante de modo que los pulmones puedan deslizarse respecto al tórax durante la respiración.

Puesto que en circunstancias normales los pulmones están adheridos a la pared torácica, por razones que se describirá en breve, se expanden y contraen con dicha pared durante la respiración. Así, el espacio intrapleural es más un espacio potencial que uno real; sólo se hace real si los pulmones se colapsan.

El aire entra a los pulmones durante la inspiración porque la presión atmosférica es mayor que la **presión intrapulmonar** o **intraalveolar**. Dado que la presión atmosférica por lo general no cambia, la presión intrapulmonar debe disminuir por debajo de la atmosférica para causar inspiración. Una presión por debajo de la presión atmosférica recibe el nombre de *presión subatmosférica* o *presión negativa*. Por ejemplo, durante la inspiración tranquila la presión intrapulmonar puede disminuir a 3 mmHg por debajo de la presión de la atmósfera. Esta presión subatmosférica se muestra como – 3 mmHg. Por el contrario, la espiración ocurre cuando la presión intrapulmonar es mayor que la atmosférica. Por ejemplo, durante la espiración tranquila la presión intrapulmonar puede aumentar a por lo menos + 3 mmHg sobre la atmosférica (figura 16-14).

Debido a la tensión elástica de los pulmones (que se comentará en breve) y la pared torácica entre sí, los pulmones tiran en una dirección ("tratan" de colapsarse), mientras que la pared torácica tira en la dirección opuesta ("trata" de expandirse). El retroceso elástico que se opone de los pulmones y la pared torácica produce una presión subatmosférica en el espacio intrapleural entre estas dos estructuras. Esta presión se llama **presión intrapleural**. Como se aprecia en el cuadro 16-1, la presión intrapleural es más baja (más negativa) durante la inspiración debido a la expansión de la cavidad torácica, que durante la espiración. Con todo, la presión intrapleural normalmente es más baja que la intrapulmonar tanto durante la inspiración como durante la espiración (cuadro 16-1).

Así, hay una diferencia de presión a través de la pared de los pulmones —llamada **presión transpulmonar** (o **transmural**)— que es la diferencia entre la presión intrapulmonar y la presión intrapleural. Dado que la presión dentro de los pulmones (presión intrapulmonar) es mayor que la que hay fuera de los pulmones (presión intrapleural), la diferencia de presión (presión transpulmonar) mantiene los pulmones contra la pared torácica. La presión transpulmonar es positiva tanto durante la inspiración como durante la espiración (cuadro 16-1), lo que hace que los pulmones se peguen al tórax y, así, se produzcan cambios del volumen pulmonar a medida que el volumen torácico cambia. Durante la inspiración, es la presión transpulmonar la que hace que los pulmones se expandan conforme el volumen torácico se expande.

Cuadro 16-1 | Cambios de presión en respiración normal, tranquila

	Inspiración	Espiración
Presión intrapulmonar (mmHg)	–3	+3
Presión intrapleural (mmHg)	–6	–3
Presión transpulmonar (mmHg)	+3	+6

Nota: las presiones indican milímetros de mercurio (mmHg) por debajo o por arriba de la presión atmosférica.

Ley de Boyle

Los cambios de la presión intrapulmonar ocurren como resultado de cambios del volumen pulmonar. Esto se deduce por la **ley de Boyle**, que declara que la presión de una cantidad de gas dada es inversamente proporcional a su volumen. Un aumento del volumen pulmonar durante la inspiración disminuye la presión intrapulmonar hasta cifras subatmosféricas; por ende, entra aire. Por el contrario, una disminución del volumen pulmonar aumenta la presión intrapulmonar por arriba de la presión de la atmósfera, lo que hace que se expela aire desde los pulmones. Estos cambios del volumen pulmonar ocurren como una consecuencia de cambios del volumen torácico, como se explica en la sección 16.3.

Propiedades físicas de los pulmones

Para que ocurra inspiración, los pulmones deben ser capaces de expandirse cuando se distienden; deben tener *adaptabilidad* alta. Para que ocurra espiración, los pulmones deben disminuir de tamaño cuando se libera esta tensión; deben tener *elasticidad.* La tendencia a disminuir de tamaño también es auxiliada por las fuerzas de *tensión superficial* dentro de los alvéolos.

Adaptabilidad

Los pulmones son muy distensibles —de hecho, son unas 100 veces más distensibles que un globo de juguete—. Un sinónimo de distensibilidad es *adaptabilidad*, que aquí se refiere a la facilidad con la cual los pulmones pueden expandirse bajo presión. La **adaptabilidad pulmonar** puede definirse como el cambio del volumen pulmonar por cambio de la presión transpulmonar, expresado simbólicamente como $\Delta V/\Delta P$. En otras palabras, una presión transpulmonar dada causará mayor o menor expansión, dependiendo de la adaptabilidad de los pulmones.

Los factores que producen una resistencia a la distensión disminuyen la adaptabilidad de los pulmones. Si los pulmones se llenaran con concreto (como un ejemplo extremo), una presión transpulmonar dada no produciría aumento del volumen pulmonar, y no entraría aire; la adaptabilidad sería de cero. De modo similar, la infiltración del tejido pulmonar con proteínas de tejido conjuntivo, una enfermedad llamada *fibrosis pulmonar*, disminuye la adaptabilidad pulmonar.

Elasticidad

El término **elasticidad** se refiere a la tendencia de una estructura a regresar a su tamaño inicial tras ser distendida. Debido a su contenido alto de proteínas elastina, los pulmones son muy elásticos y muestran resistencia a la distensión. En circunstancias normales los pulmones están adheridos a la pared torácica, de modo que siempre se encuentran en un estado de tensión elástica. Esta tensión aumenta durante la inspiración cuando los pulmones se distienden, y se reduce por el retroceso elástico durante la espiración.

Tensión superficial

Las fuerzas que actúan para resistir a la distensión comprenden resistencia elástica y la **tensión superficial** ejercida por líquido en los alvéolos. Los pulmones secretan y absorben el líquido en



Figura 16-9 **Neumotórax del pulmón derecho.** El lado derecho del tórax se observa uniformemente oscuro porque está lleno con aire. Los espacios entre las costillas también son mayores en el lado derecho debido a la liberación de la tensión elástica de los pulmones. El pulmón izquierdo parece más denso (menos oscuro) debido a la desviación de sangre desde el pulmón derecho hacia el izquierdo.

APLICACIÓN CLÍNICA

La naturaleza elástica del tejido pulmonar es revelada cuando entra aire al espacio intrapleural (p. ej., como resultado de una herida abierta en el tórax). Ese estado, llamado **neumotórax**, se muestra en la figura 16-9. A medida que entra aire al espacio intrapleural, la presión intrapleural aumenta hasta que es igual a la atmosférica. Cuando la presión intrapleural es igual que la intrapulmonar, el pulmón ya no puede expandirse. No sólo el pulmón no se expande durante la inspiración; en realidad se colapsa y se aleja de la pared torácica como resultado de retroceso elástico, afección llamada *atelectasia.* Afortunadamente, un neumotórax por lo general sólo hace que un pulmón se colapse, puesto que cada pulmón está contenido en un compartimiento pleural separado.

PISTAS de investigación clínica

La herida por arma blanca de Harry causó colapso de un pulmón.

- ¿Qué afección tiene Harry y cómo podría verse en una radiografía?
- ¿Cómo la herida por arma blanca hizo que el pulmón se colapsara?
- ¿Harry aún podía respirar antes de que se le prestara ayuda médica? ¿Cómo?

dos procesos antagónicos que en circunstancias normales sólo dejan una película de líquido muy delgada sobre la superficie alveolar. La absorción de líquido es impulsada (mediante ósmosis) por el transporte activo de Na^+, mientras que la secreción de líquido es impulsada por el transporte activo de Cl^- hacia afuera de las células epiteliales alveolares. La investigación ha demostrado que las personas con fibrosis quística tienen un defecto genético en uno de los transportadores de Cl^- (llamado *regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística* o *CFTR* [*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*]; sección 6.2). Esto da por resultado un desequilibrio de la absorción y secreción de líquido, de modo que el líquido de las vías respiratorias se torna excesivamente viscoso (con menor contenido de agua) y difícil de eliminar.

La delgada película de líquido que en circunstancias normales se encuentra en el alvéolo tiene una tensión superficial, producida porque las moléculas de agua en la superficie son atraídas más hacia otras moléculas de agua que hacia el aire. Como resultado, fuerzas de atracción desde abajo juntan estrechamente las moléculas de agua superficiales. Esta tensión superficial actúa para colapsar el alvéolo y, en el proceso, aumenta la presión del aire dentro del alvéolo. Como describe la **ley de Laplace**, la presión así creada es directamente proporcional a la tensión superficial, e inversamente proporcional al radio del alvéolo (figura 16-10). De acuerdo con esta ley, la presión en un alvéolo de menor tamaño sería mayor que en un alvéolo de mayor tamaño si la tensión superficial fuera la misma en ambos. La mayor presión del alvéolo de menor tamaño entonces haría que vaciara su aire hacia el de mayor tamaño. Normalmente esto no sucede porque, a medida que un alvéolo disminuye de tamaño, su tensión superficial (el numerador en la ecuación) disminuye al mismo tiempo que se reduce su radio

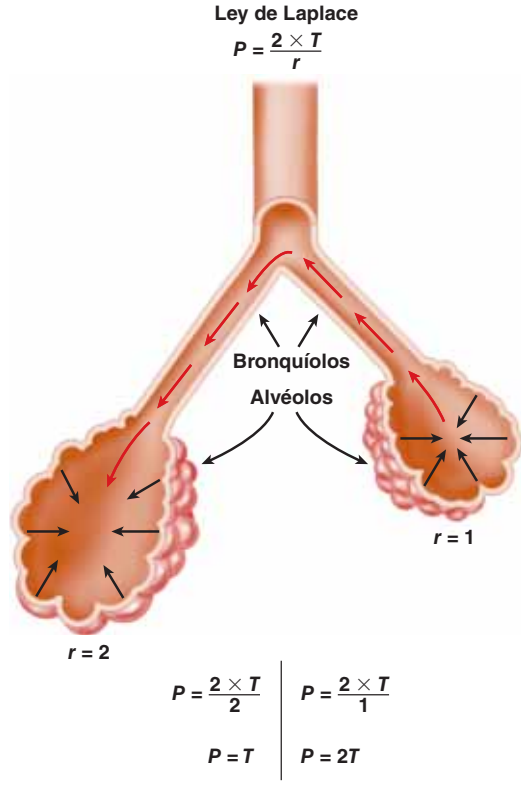


Figura 16-10 **Ley de Laplace.** De acuerdo con la ley de Laplace, la presión creada por la tensión de superficie debe ser mayor en el alvéolo de menor tamaño que en el de mayor tamaño. Esto implica que (sin surfactante) los alvéolos de menor tamaño se colapsarían y vaciarían su aire hacia los alvéolos de mayor tamaño.

(el denominador). La razón de la tensión superficial disminuida, que evita que los alvéolos se colapsen, se describe a continuación.

Surfactante y síndrome de dificultad respiratoria

El líquido alveolar contiene una sustancia que reduce la tensión superficial. Esta sustancia se llama **surfactante** —una contracción de *surface active agent*, "agente de superficie activo"—. Las células alveolares tipo II secretan surfactante hacia los alvéolos (figura 16-11); el surfactante consta de fosfolípidos —principalmente *fosfatidilcolina* y *fosfatidilglicerol*— junto con proteínas surfactantes hidrofóbicas. El surfactante queda entremezclado entre moléculas de agua en la interfaz entre agua y aire; esto reduce los enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua (véase figura 2-7) en la superficie y, por eso, reduce la tensión superficial. Como resultado de este efecto del surfactante pulmonar, la tensión superficial de los alvéolos es insignificante. El surfactante secretado hacia los alvéolos por las células alveolares tipo II es eliminado por macrófagos alveolares.

La capacidad del surfactante para disminuir la tensión superficial mejora a medida que los alvéolos disminuyen de tamaño durante la espiración. Esto puede deberse a que las moléculas del surfactante se hacen más concentradas a medida que los alvéolos disminuyen de tamaño. Así, el surfactante evita que los alvéolos se colapsen durante la espiración, como podría predecirse a partir de la ley de Laplace. Incluso después de una espiración enérgica, los alvéolos permanecen abiertos, y un *volumen residual* de aire queda en los pulmones. Dado que los alvéolos no se colapsan, tiene que vencerse menos tensión superficial para inflarlos en el momento de la siguiente inspiración.

El surfactante empieza a producirse al final de la vida fetal. Por esta razón, los prematuros a veces nacen con pulmones que carecen de suficiente surfactante, y sus alvéolos están colapsados como resultado. Esta afección se llama **síndrome de dificultad respiratoria** (**RDS**, del inglés *respiratory distress syndrome*). Un embarazo a término dura 37 a 42 semanas. El RDS ocurre en alrededor de 60% de los lactantes nacidos antes de las 28 semanas, 30% de los lactantes nacidos a las 28 a 34 semanas, y en menos de 5% de los lactantes nacidos después de las 34 semanas de gestación. El riesgo de RDS puede evaluarse mediante análisis de líquido amniótico (que rodea al feto), y las madres pueden recibir corticosteroides exógenos para acelerar la maduración de los pulmones del feto.

Las personas con choque séptico (una disminución de la presión arterial debido a vasodilatación difundida, que ocurre como resultado de una infección sistémica) pueden presentar una afección llamada **síndrome de dificultad respiratoria aguda** (**ARDS**, *acute respiratory distress syndrome*). En esta enfermedad, la inflamación causa aumento de la permeabilidad capilar y alveolar, que lleva a la acumulación de un líquido rico en proteínas en los pulmones. Esto disminuye la adaptabilidad pulmonar y se acompaña de surfactante reducido, lo que disminuye más la adaptabilidad. Como resultado, la sangre que sale de los pulmones tiene concentración anormalmente baja de oxígeno (un estado llamado *hipoxemia*).

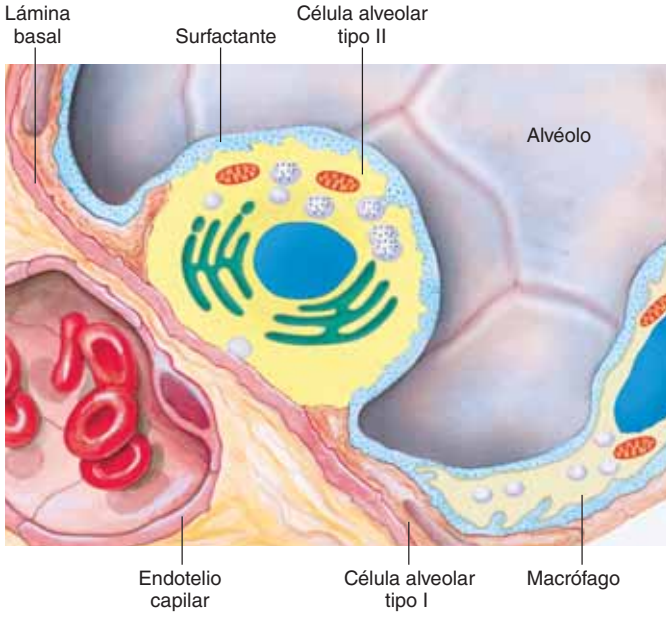


Figura 16-11 Producción de surfactante pulmonar. Producido por las células alveolares tipo II, el surfactante parece estar compuesto de un derivado de la lecitina combinado con proteínas.

APLICACIÓN CLÍNICA

Incluso en situaciones normales, la primera respiración de la vida es difícil porque el recién nacido debe vencer grandes fuerzas de tensión superficial para inflar sus alvéolos parcialmente colapsados. La presión transpulmonar requerida para la primera respiración es 15 a 20 veces mayor que la requerida para respiraciones subsiguientes, y un lactante con síndrome de dificultad respiratoria debe duplicar este esfuerzo con cada respiración. Afortunadamente, muchos lactantes que tienen esta afección pueden ser salvados por medio de ventiladores mecánicos y mediante un surfactante exógeno administrado en los pulmones del lactante por medio de un tubo endotraqueal. El surfactante exógeno puede ser una mezcla sintética de fosfolípidos, o surfactante obtenido a partir de pulmones de ganado bovino. El ventilador mecánico y el surfactante exógeno ayudan a mantener al lactante vivo durante un tiempo suficiente para que sus pulmones maduren, de modo que pueda sintetizar suficiente surfactante por sí solo. Desafortunadamente, la administración de surfactante exógeno no ayuda en el tratamiento de adultos con ARDS.

PUNTOS DE CONTROL

3. Describa los cambios en las presiones intrapulmonar e intrapleural que ocurren durante la inspiración y use la ley de Boyle para explicar las razones de estos cambios.

4a. Explique de qué modo la adaptabilidad y elasticidad de los pulmones afectan la inspiración y la espiración.

4b. Describa el surfactante pulmonar y comente su importancia.

16.3 MECÁNICA DE LA RESPIRACIÓN

La inspiración tranquila, normal, se produce por contracción muscular, y la espiración normal, por relajación muscular y retroceso elástico. La cantidad de aire inspirado y espirado se puede medir de diversas maneras para probar la función pulmonar.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

5. Explicar cómo se logra la inspiración y la espiración.
6. Describir los volúmenes y las capacidades pulmonares, además de explicar cómo las pruebas de función pulmonar se relacionan con trastornos pulmonares.

El tórax debe ser suficientemente rígido como para proteger órganos vitales y proporcionar fijaciones para varios músculos cortos y poderosos. Aun así, la respiración, o **ventilación pulmonar**, también requiere un tórax flexible que pueda funcionar como un fuelle durante el ciclo de ventilación. La estructura de la caja torácica y sus cartílagos relacionados proporciona tensión elástica continua, de modo que cuando se distiende por contracción muscular durante la inspiración, la caja torácica puede regresar de manera pasiva a sus dimensiones en reposo cuando los músculos se relajan. La elasticidad de los pulmones ayuda mucho a este retroceso elástico.

La ventilación pulmonar consta de dos fases: *inspiración* y *espiración.* La inspiración (inhalación) y la espiración (exhalación) se logran por aumento y disminución alternos de los volúmenes del tórax y los pulmones (figura 16-12).

Inspiración y espiración

Entre las porciones óseas de la caja torácica hay dos capas de músculos intercostales: los **músculos intercostales externos** y los **músculos intercostales internos** (figura 16-13). De cualquier modo, entre los cartílagos costales sólo hay una capa de músculo, y sus fibras están orientadas de manera similar a las de los intercostales internos; por ende, estos músculos se llaman *parte intercondral* de los intercostales internos. Estos músculos también se denominan **intercostales paraesternales**.

Una inspiración no forzada, o tranquila, se produce principalmente por contracción del diafragma en forma de domo, que desciende y se aplana cuando se contrae. Esto aumenta el volumen torácico en una dirección vertical. La inspiración es auxiliada por la contracción de los músculos intercostales paraesternales y externos, que elevan las costillas cuando se contraen, y aumentan el volumen torácico lateralmente. Otros músculos torácicos quedan involucrados en la inspiración forzada (profunda). Los más importantes de éstos son los *escalenos,* seguidos por el *pectoral menor* y, en algunos casos, los *músculos esternocleidomastoideos.* La contracción de estos músculos eleva las costillas en una dirección anteroposterior; al mismo tiempo, la parte superior de la caja torácica se estabiliza de modo que los músculos intercostales se hacen más eficaces. El aumento del volumen torácico producido por estas contracciones musculares disminuye la presión intrapulmonar (intraalveolar); por eso, hace que fluya aire hacia los pulmones.

La espiración tranquila es un proceso pasivo. Después de expandirse por contracciones del diafragma y de los músculos torácicos, el tórax y los pulmones retroceden como resultado de su tensión elástica cuando los músculos respiratorios se relajan. El decremento del volumen pulmonar aumenta la presión dentro de los alvéolos por arriba de la presión atmosférica y empuja el aire hacia afuera. Durante la espiración forzada, los músculos intercostales internos (excluyendo la parte intercondral) se contraen y deprimen la caja torácica. Los músculos abdominales también ayudan a la espiración porque, cuando se contraen, fuerzan los órganos abdominales hacia arriba con-

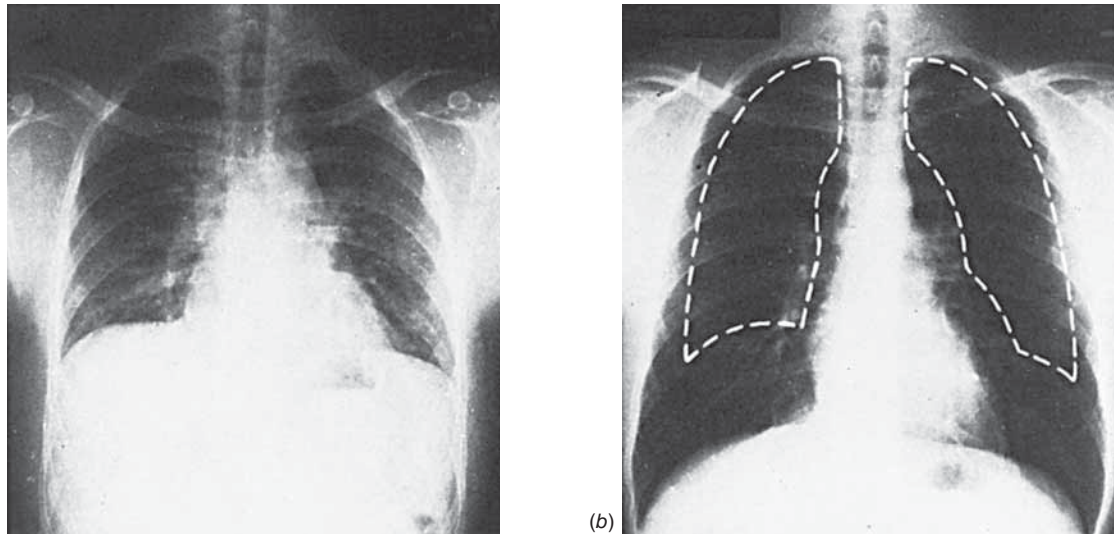


Figura 16-12 **Cambios del volumen pulmonar durante la respiración.** Un cambio del volumen pulmonar, como se muestra mediante radiografías *a*) durante la espiración y *b*) durante la inspiración. El incremento del volumen pulmonar durante la inspiración completa se muestra mediante comparación con el volumen pulmonar en espiración completa (*líneas discontinuas*). AP R

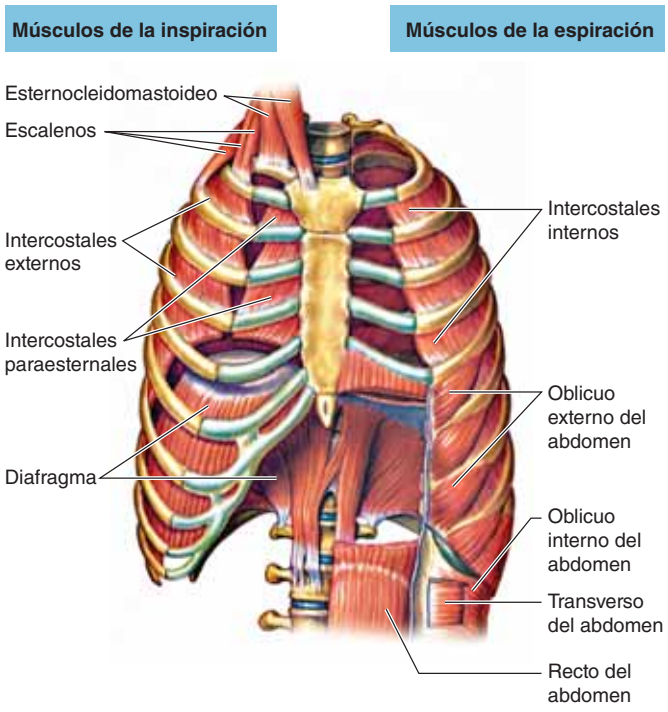


Figura 16-13 Músculos involucrados en la respiración. Los principales músculos de la inspiración se muestran a la izquierda, y los de la espiración, a la derecha.

tra el diafragma, y disminuyen más el volumen del tórax. Por este medio, la presión intrapulmonar puede aumentar 20 a 30 mmHg por arriba de la presión atmosférica. Los eventos que ocurren durante la inspiración y la espiración se resumen en el cuadro 16-2 y se muestran en la figura 16-14.

Pruebas de función pulmonar

La función pulmonar puede evaluarse en clínica por medio de una técnica conocida como *espirometría*. En este procedimiento, un sujeto inspira en un sistema cerrado en el cual el aire es atrapado dentro de una campana de plástico ligera que flota en agua. La campana se mueve hacia arriba cuando el sujeto exhala, y hacia abajo cuando inhala. Los movimientos de la campana causan movimientos correspondientes de una pluma, que traza un registro de la respiración llamado *espirograma* (figura 16-15). Ahora se emplean más comúnmente dispositivos computarizados más complejos para evaluar la función pulmonar.

Volúmenes y capacidades pulmonares

En la figura 16-15 se muestra un ejemplo de un espirograma y en el cuadro 16-3 se definen los diversos volúmenes y capacidades pulmonares. Una capacidad pulmonar es igual a la suma de dos o más volúmenes pulmonares; por ejemplo, durante la respiración tranquila la cantidad de aire que se espira en cada respiración es el **volumen de ventilación pulmonar**. La cantidad máxima de aire que puede exhalarse de manera forzada después de una inhalación máxima recibe el nombre de **capacidad vital**, que es igual a la suma del **volumen de reserva inspiratoria**, el **volumen de ventilación pulmonar** y el **volumen de reserva espiratoria** (figura 16-15). El **volumen residual** es el volumen de aire que no se puede espirar, incluso después de una espiración forzada máxima. Este aire permanece en los

Cuadro 16-2 | Mecanismos involucrados en la ventilación normal, tranquila y la ventilación forzada

	Inspiración	Espiración
Respiración normal, tranquila	La contracción del diafragma y de los músculos intercostales externos aumenta los volúmenes torácico y pulmonar, lo que disminuye la presión intrapulmonar a alrededor de –3 mmHg	La relajación del diafragma y de los músculos intercostales externos, más el retroceso elástico de los pulmones, disminuyen el volumen pulmonar y aumentan la presión intrapulmonar hasta aproximadamente +3 mmHg
Ventilación forzada	La inspiración, auxiliada por la contracción de músculos accesorios, como los escalenos y esternocleidomastoideos, disminuye la presión intrapulmonar a –20 mmHg o menos	La espiración, ayudada por la contracción de los músculos abdominales y los músculos intercostales internos, aumenta la presión intrapulmonar hasta +30 mmHg o más

Cuadro 16-3 | Términos usados para describir los volúmenes y las capacidades pulmonares

Término	Definición
Volúmenes pulmonares	Los cuatro componentes de la capacidad pulmonar total que no se superponen
Volumen de ventilación pulmonar	El volumen de gas inspirado o espirado en un ciclo respiratorio no forzado
Volumen de reserva inspiratoria	El volumen máximo de gas que puede inspirarse durante la respiración forzada además del volumen de ventilación pulmonar
Volumen de reserva espiratoria	El volumen máximo de gas que puede espirarse durante la espiración forzada además del volumen de ventilación pulmonar
Volumen residual	El volumen de gas que permanece en los pulmones tras una espiración máxima
Capacidades pulmonares	Mediciones que son la suma de dos o más volúmenes pulmonares
Capacidad pulmonar total	La cantidad total de gas en los pulmones después de una inspiración máxima
Capacidad vital	La cantidad máxima de gas que puede espirarse luego de una inspiración máxima
Capacidad inspiratoria	La cantidad máxima de gas que puede inspirarse después de una espiración del volumen de ventilación pulmonar normal
Capacidad residual funcional	La cantidad de gas que permanece en los pulmones luego de una espiración del volumen de ventilación pulmonar normal

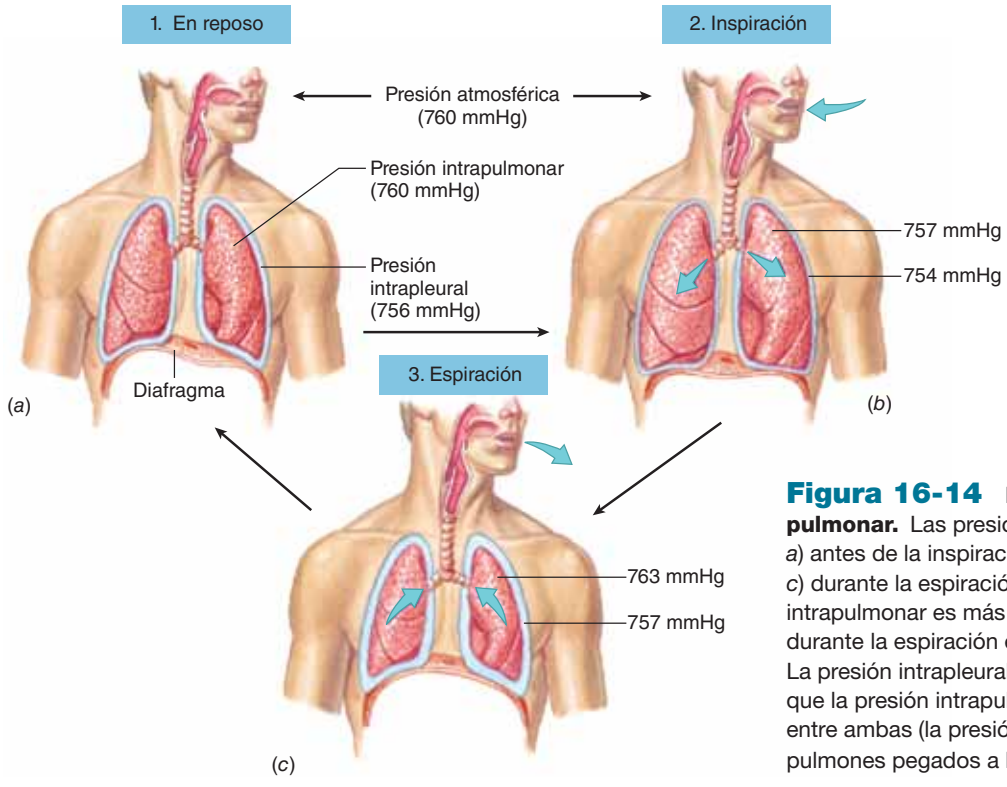


Figura 16-14 Mecánica de la ventilación pulmonar. Las presiones (al nivel del mar) se muestran *a*) antes de la inspiración, *b*) durante la inspiración y *c*) durante la espiración. Durante la inspiración, la presión intrapulmonar es más baja que la presión atmosférica y durante la espiración es mayor que la presión atmosférica. La presión intrapleural normalmente siempre es más baja que la presión intrapulmonar, de modo que la diferencia entre ambas (la presión transpulmonar) mantiene los pulmones pegados a la pared torácica. AP R

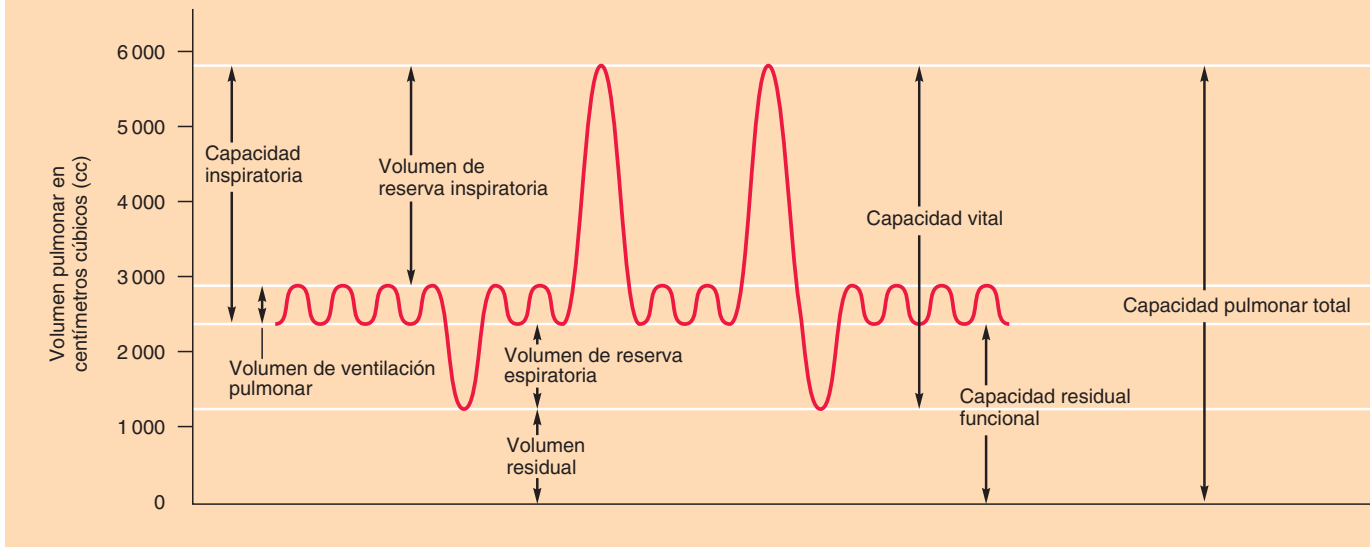


Figura 16-15 Espirograma que muestra los volúmenes y las capacidades pulmonares. Una capacidad pulmonar es la suma de dos o más volúmenes pulmonares. Por ejemplo, la capacidad vital es la suma del volumen de ventilación pulmonar, el volumen de reserva inspiratoria, y el volumen de reserva espiratoria. Note que el volumen residual no puede medirse con un espirómetro porque es aire que no puede exhalarse; así, la capacidad pulmonar total (la suma de la capacidad vital y el volumen residual) tampoco puede medirse con un espirómetro.

pulmones porque los alvéolos y los bronquíolos normalmente no se colapsan (y las vías respiratorias de mayor calibre no son colapsables). El volumen de reserva espiratoria es el aire adicional que queda en los pulmones después de una espiración no forzada. La suma del volumen residual y del volumen de reserva espiratoria se conoce como la **capacidad residual funcional**. Durante la respiración tranquila, la espiración del volumen de ventilación pulmonar termina a la capacidad residual funcional, y la inspiración del volumen de ventilación pulmonar de la siguiente respiración empieza a ese nivel (figura 16-15). La capacidad vital y la capacidad residual funcional son mediciones importantes en clínica.

Multiplicar el volumen de ventilación pulmonar en reposo por el número de respiraciones por minuto da un **volumen total por minuto** de alrededor de 6 L por minuto. Durante el ejercicio, el volumen de ventilación pulmonar y el número de respiraciones por minuto aumentan para producir un volumen total por minuto de hasta 100 a 200 L por minuto. Note que el volumen total por minuto es una medición útil de la respiración porque toma en cuenta tanto la frecuencia respiratoria como la profundidad de las respiraciones.

Cabe hacer notar que no todo el volumen inspirado llega a los alvéolos con cada respiración. A medida que se inhala aire fresco, se mezcla con aire en el **espacio muerto anatómico** (cuadro 16-4). Este espacio muerto comprende la zona de conducción del sistema respiratorio —nariz, boca, laringe, tráquea, bronquios y bronquíolos— donde no ocurre intercambio de gases. El aire dentro del espacio muerto anatómico tiene concentración más baja de oxígeno y más alta de dióxido de carbono que el aire externo. El aire en el espacio muerto entra a los alvéolos primero, de modo que la cantidad de aire fresco que llega a los alvéolos con cada respiración es menor que el volumen de ventilación pulmonar. Como quiera que sea, dado que el volumen de aire en el espacio muerto es una constante anatómica, el porcentaje de aire fresco que entra a los alvéolos aumenta con los volúmenes de ventilación pulmonar crecientes. Por ejemplo, si el espacio muerto anatómico es de 150 ml, y el volumen de ventilación pulmonar es de 500 ml, el porcentaje de aire fresco que llega a los alvéolos es de $350/500 \times 100\% = 70\%$. Si el volumen de ventilación pulmonar aumenta a 2 000 ml y el espacio muerto anatómico aún es de 150 ml, el porcentaje de aire fresco que llega a los alvéolos está aumentado a $1\,850/2\,000 \times 100\% = 93\%$. Así, un aumento del volumen de ventilación pulmonar puede ser un factor en las adaptaciones respiratorias al ejercicio y a la altitud elevada.

Trastornos restrictivos y obstructivos

La espirometría es útil en el diagnóstico de enfermedades pulmonares. Con base en las pruebas de función pulmonar, los trastornos pulmonares pueden clasificarse como *restrictivos* u *obstructivos*. En los **trastornos restrictivos**, como la fibrosis pulmonar, la capacidad vital está reducida por debajo de lo normal. No obstante, el índice al cual la capacidad vital puede exhalarse de manera forzada es normal. En contraste, en trastornos exclusivamente obstructivos, la capacidad vital es normal porque el tejido pulmonar no está dañado. Por ejemplo, en el asma, la capacidad vital generalmente es normal, pero la espiración es más difícil y toma más tiempo porque la broncoconstricción aumenta la resistencia al flujo de aire. Por ende, los **trastornos obstructivos** se diagnostican mediante pruebas que miden el índice de espiración. Una de esas pruebas es el **volumen espiratorio forzado** (**FEV**, del inglés *forced expiratory volume*), en el cual se mide el porcentaje de la capacidad vital que puede exhalarse durante el primer segundo (FEV_1) (figura 16-16). Un FEV_1 que es significativamente de menos de 80% sugiere la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva.

Trastornos pulmonares

Las personas con trastornos pulmonares a menudo se quejan de **disnea**, una sensación subjetiva de "falta de aliento". Sin embargo, la disnea puede ocurrir incluso cuando la ventilación es normal, y puede no ocurrir incluso cuando el volumen total por minuto es muy alto, como durante el ejercicio. En el cuadro 16-4 se definen algunos de los términos relacionados con la ventilación.

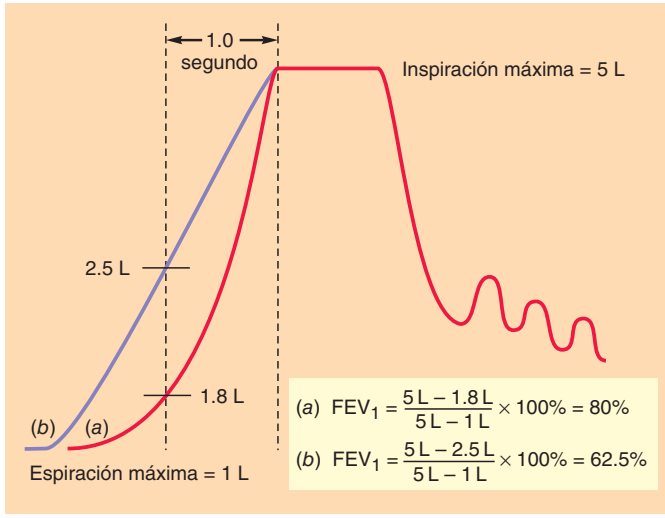


Figura 16-16 Prueba del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1). El porcentaje en *a*) es normal, mientras que en *b*) puede indicar un trastorno pulmonar obstructivo como asma o bronquitis.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

La broncoconstricción a menudo sucede en respuesta a agentes perjudiciales inhalados presentes en el humo o esmog; por ende, diversos investigadores han usado el FEV_1 para determinar los efectos de distintos componentes del esmog y de la exposición pasiva al humo de cigarrillo sobre la función pulmonar. Estos estudios han mostrado que no es sano hacer ejercicio en días con contaminación atmosférica alta y que inhalar humo de cigarrillos de otras personas en un ambiente cerrado puede tener efectos adversos sobre la función pulmonar.

Normalmente el FEV_1 declina con la edad, pero la investigación sugiere que esta declinación puede acelerarse en fumadores de cigarrillos. Los fumadores de menos de 35 años de edad que abandonan el hábito tienen función pulmonar mejorada; los que lo abandonan después de los 35 años de edad lentifican su declinación del FEV_1 relacionada con la edad hasta los índices normales.

Asma

La disnea, las sibilancias y otros síntomas de **asma** se producen por una obstrucción del flujo de aire a través de los bronquíolos, que ocurre en episodios, o "ataques". Esta obstrucción se origina por inflamación, secreción de moco y broncoconstricción. La inflamación de las vías respiratorias es característica del asma y, en sí, contribuiría a incremento de la capacidad de respuesta de las vías respiratorias a agentes que promueven la constricción bronquiolar. La broncoconstricción incrementa más la resistencia en las vías respiratorias, y dificulta la respira-

Cuadro 16-4 | Terminología de ventilación

Término	Definición
Apnea	Cese de la respiración
Disnea	Sensación subjetiva desagradable de respiración difícil o laboriosa
Espacio muerto anatómico	Volumen de las vías respiratorias de conducción hasta la zona donde ocurre el intercambio de gases
Espacio muerto fisiológico	Combinación del espacio muerto anatómico y alvéolos ventilados o perfundidos de manera insuficiente que no contribuyen de modo normal al intercambio de gases en sangre
Espacios de aire	Conductos alveolares, sacos alveolares y alvéolos
Eupnea	Respiración normal, cómoda, en reposo
Hiperventilación	Ventilación alveolar que es excesiva en relación con el índice metabólico; da por resultado CO_2 alveolar anormalmente bajo
Hipoventilación	Ventilación alveolar que es baja en relación con el índice metabólico; origina CO_2 alveolar anormalmente alto
Neumotórax	Presencia de gas en el espacio intrapleural (el espacio entre las pleuras visceral y parietal), que causa colapso pulmonar
Torr	Unidad de presión casi igual al milímetro de mercurio (760 mmHg = 760 torr)
Ventilación alveolar	Eliminación y reemplazo de gas en los alvéolos; es igual al volumen de ventilación pulmonar menos el volumen del espacio muerto por la frecuencia respiratoria
Vías respiratorias	Estructuras que conducen aire desde la boca y la nariz hasta los bronquíolos respiratorios

ción. La resistencia aumentada en las vías respiratorias propia del asma puede desencadenarse por reacciones alérgicas en las cuales se produce inmunoglobulina E (IgE) (sección 15.6), por ejercicio (en la broncoconstricción inducida por ejercicio), por respirar aire frío y seco, o por aspirina (en una minoría de los asmáticos).

El asma atópica (alérgica), la forma más común de asma, es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias caracterizado por *hipercapacidad de respuesta* de las vías respiratorias a alergenos inhalados. La activación del subgrupo T_H2 de linfocitos T auxiliares por un alergeno causa la liberación de varias citocinas, entre ellas interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13 (sección 15.3). Esto lleva a la producción de anticuerpos IgE y eosinofilia pulmonar (un número alto de eosinófilos en el tejido pulmonar). Los mastocitos también se hacen más abundantes en los pulmones.

Cuando la persona queda expuesta de nuevo al mismo alergeno, este último se une a la IgE sobre la superficie de mastocitos y basófilos, y hace que estas células liberen sustancias químicas que promueven inflamación (figura 15-23). Dichas sustancias comprenden histamina, leucotrienos, prostaglandinas (figura 11-34) y otras que estimulan la broncoconstricción y la secreción de moco propias del asma. Con exposiciones repetidas a alergenos, hay infiltración sostenida de eosinófilos y basófilos, así como aumento del número de mastocitos, de células caliciformes que secretan más moco, y de la masa de músculo liso bronquiolar. Esto se acompaña de hipercapacidad de respuesta a alergenos e irritantes de las vías respiratorias.

Hay evidencia de que la exposición temprana a diversos microbios y sus productos, como puede ocurrir cuando los niños crecen en granjas, puede proteger a los niños contra asma en etapas más avanzadas de la vida. Esto apoya el concepto de que la incidencia de asma ha aumentado debido a los movimientos de la población hacia ciudades, lo que ha hecho que los niños estén expuestos a ambientes urbanos más estériles. Esto, combinado con exposición aumentada a contaminantes del aire por el tráfico, podría ser la causa del incremento de la prevalencia de asma observado durante los últimos decenios.

APLICACIÓN CLÍNICA

El **asma** a menudo se trata con fármacos glucocorticoides, que inhiben la inflamación. También se dispone de medicamentos más nuevos que bloquean la acción del leucotrieno (como el montelukast sódico) para suprimir la respuesta inflamatoria. En el pasado, la adrenalina se usaba en un inhalador para estimular receptores β-adrenérgicos en el músculo liso bronquiolar y por este medio promover la broncodilatación, lo que proporcionaba alivio inmediato durante un ataque de asma. Sin embargo, la adrenalina estimula tanto los receptores β_1-adrenérgicos que predominan en el corazón como los receptores β_2-adrenérgicos en los bronquíolos (sección 9.3). En lugar de eso, ahora se usan fármacos β_2-agonistas más selectivos, como el *albuterol*, para promover la broncodilatación sin estimular el corazón al grado que lo hace la adrenalina.

Enfisema

El tejido alveolar queda destruido en la enfermedad crónica y progresiva llamada **enfisema**, que da por resultado menos alvéolos pero alvéolos de mayor tamaño (figura 16-17); esto reduce el área de superficie para el intercambio de gases. Dado que los alvéolos ejercen una tensión lateral sobre las paredes bronquiolares para mantenerlas abiertas, la pérdida de alvéolos en el enfisema reduce la capacidad de los bronquíolos para permanecer abiertos durante la espiración. El colapso de los bronquíolos como resultado de la compresión de los pulmones durante la espiración produce *atrapamiento de aire*, que disminuye más la eficiencia del intercambio de gases en los alvéolos.

La causa más frecuente de enfisema es fumar cigarrillos. El humo de cigarrillos causa de manera directa e indirecta la liberación de citocinas inflamatorias, que promueven la inflamación al atraer y activar macrófagos, neutrófilos y linfocitos T dentro del tejido pulmonar. Las proteinasas (enzimas que digieren proteínas) —incluso metaloproteinasas de matriz (capítulo 6) secretadas a partir de los macrófagos alveolares, y elastasa proveniente de neutrófilos— causan destrucción de la matriz extracelular. La degradación de la matriz extracelular por proteinasa es auxiliada por la desactivación de moléculas como la α_1-antitripsina, que en circunstancias normales protegen los pulmones contra destrucción por proteinasas. Esta destrucción de la matriz extracelular da por resultado la pérdida de

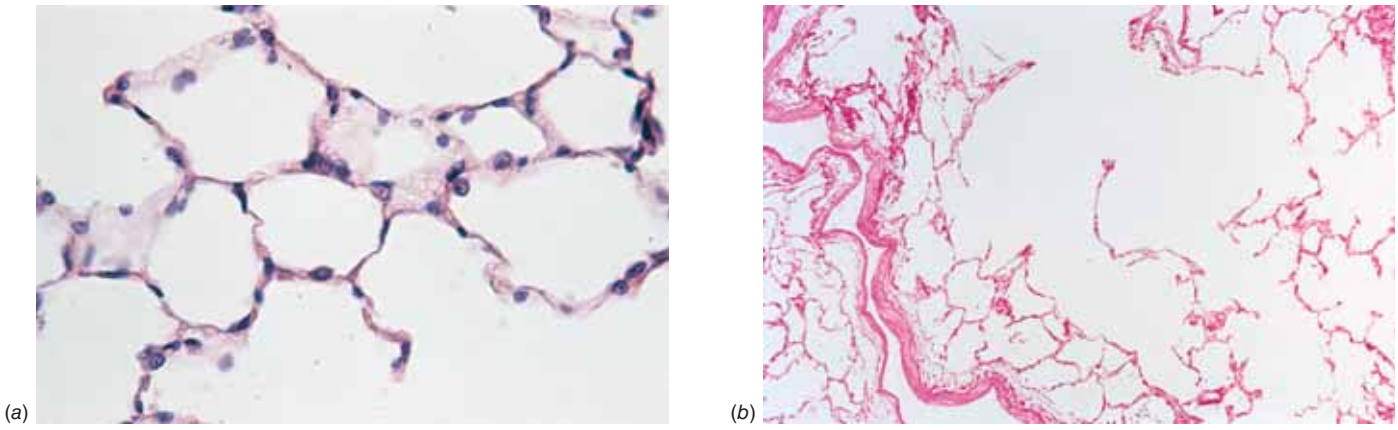


Figura 16-17 **El enfisema destruye el tejido pulmonar.** Microfotografías de tejido *a*) de un pulmón normal y *b*) del pulmón de una persona con enfisema. La destrucción del tejido pulmonar en el enfisema da por resultado menos alvéolos y alvéolos de mayor tamaño.

alvéolos y agrandamiento de los alvéolos restantes que es característico del enfisema.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La **enfermedad pulmonar obstructiva crónica** (**COPD**, del inglés *chronic obstructive pulmonary disease*) se caracteriza por inflamación crónica con estrechamiento de las vías respiratorias y destrucción de las paredes alveolares. La categoría de la COPD incluye la *bronquiolitis obstructiva crónica,* con fibrosis y obstrucción de los bronquíolos, y el *enfisema*. Esta enfermedad da por resultado declinación acelerada, relacionada con la edad, del FEV_1. Aunque el asma también se clasifica como un trastorno inflamatorio crónico, se distingue de la COPD por cuanto la obstrucción en el asma es en su mayor parte reversible con la inhalación de un broncodilatador (salbutamol). Asimismo, el asma (no así la COPD) se caracteriza por hipercapacidad de respuesta de las vías respiratorias —una respuesta broncoconstrictora anormal a un estímulo—. Las células inflamatorias características de la COPD son macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos, mientras que en el asma son linfocitos T auxiliares, eosinófilos y mastocitos, como se comentó.

Alrededor de 90% de las personas con COPD es (o ha sido) fumador. La susceptibilidad genética también es un factor; no todos los fumadores presentan COPD, pero una proporción considerable —10 a 20%— lo hace. El humo de cigarrillos contiene más de 2 000 compuestos extraños y muchos radicales libres (incluso especies de oxígeno reactivas; capítulos 5 y 19), que promueven la inflamación y activan macrófagos y neutrófilos alveolares. Las enzimas que digieren proteínas liberadas por estos fagocitos activados, junto con especies de oxígeno reactivas (sección 5.2), promueven el daño de los pulmones que suscita enfisema. El tabaquismo de cigarrillos también estimula la proliferación de las células caliciformes secretoras de moco de las vías respiratorias, y la producción excesiva de moco se correlaciona con la gravedad de la COPD. Además, fumar cigarrillos promueve el remodelado de las vías respiratorias de pequeño calibre, en las cuales adiciones de tejido fibroso y muscular a la pared bronquiolar estrechan la luz y contribuyen a la obstrucción del flujo de aire. Por último, el humo de cigarrillo promueve el remodelado en los vasos sanguíneos dentro de los pulmones, lo que da por resultado hipertensión pulmonar entre pacientes con COPD. También cabe hacer notar que el tabaquismo es también la principal causa prevenible de **cáncer pulmonar**, que es responsable de la mayor parte de todas las muertes por cáncer en todo el mundo.

La mayoría de las personas con COPD es fumadora y el cese del tabaquismo una vez que ha empezado la COPD no parece suspender su progresión. Los corticosteroides inhalados, que son útiles en el tratamiento de la inflamación propia del asma, tienen valor limitado en el tratamiento de COPD. Además de los problemas pulmonares directamente causados por la COPD, pueden ocurrir otros cambios patológicos, que comprenden neumonía, embolia pulmonar (coágulos sanguíneos que viajan por la sangre) e insuficiencia cardiaca. Los pacientes con COPD pueden presentar *cor pulmonale* —hipertensión pulmonar con hipertrofia e insuficiencia del ventrículo derecho con el tiempo—. La COPD es la quinta causa principal de muerte en todo el mundo, y se ha estimado que para 2020 se convertirá en la tercera causa principal de muerte.

PISTAS de investigación clínica

Las pruebas de función pulmonar de Harry revelaron que tiene capacidad vital un poco baja y FEV_1 significativamente reducido.

- ¿Cuál es la importancia de su FEV_1 bajo, y qué puede hacer él para mejorarlo?
- ¿Qué es la capacidad vital y qué puede haber causado que sea un poco baja?

Fibrosis pulmonar

En ciertas circunstancias, por razones que se entienden poco, el daño de los pulmones lleva a **fibrosis pulmonar** en lugar de a enfisema. En esta afección, la estructura normal de los pulmones se altera por la acumulación de proteínas de tejido conjuntivo fibroso. Por ejemplo, la fibrosis puede sobrevenir por la inhalación de partículas de menos de 6 µm de tamaño, que

pueden acumularse en la zona respiratoria de los pulmones. Esta categoría incluye la *antracosis*, o pulmón negro, producida por la inhalación de partículas de carbono provenientes del polvo de hulla.

PUNTOS DE CONTROL

5a. Describa las acciones del diafragma y de los músculos intercostales externos durante la inspiración. ¿Cómo se produce la espiración tranquila?

5b. Explique cómo se producen la inspiración forzada y la espiración forzada.

6a. Defina los términos *volumen de ventilación pulmonar* y *capacidad vital.* Explique cómo se calcula el volumen total por minuto y cómo es afectado este valor por el ejercicio.

6b. ¿De qué modo el asma y la fibrosis pulmonar afectan las mediciones de la capacidad vital y el volumen espiratorio forzado? Diga las razones de estos efectos.

16.4 INTERCAMBIO DE GASES EN LOS PULMONES

El intercambio de gases entre el aire alveolar y los capilares pulmonares da por resultado aumento de la concentración de oxígeno y disminución de la de dióxido de carbono en la sangre que sale de los pulmones. Esta sangre entra a las arterias sistémicas, donde se toman las mediciones de gases en sangre.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

7. Explicar cómo se calculan las presiones parciales de gases y su importancia en mediciones de los gases en sangre arterial.

8. Describir los factores que influyen sobre la presión parcial de gases sanguíneos y el contenido total de gases en sangre.

La atmósfera es un océano de gas que ejerce presión sobre todos los objetos que están dentro de ella. Esta presión puede medirse con un tubo de vidrio en forma de U lleno con un líquido. Un extremo del tubo en forma de U se expone a la atmósfera, mientras que el otro lado es continuo con un tubo al vacío sellado. Dado que la atmósfera ejerce presión sobre el lado del extremo abierto, pero no sobre el lado conectado al tubo al vacío, la presión atmosférica empuja líquido en el tubo en forma de U en dirección ascendente en el lado al vacío hasta una altura determinada por la presión atmosférica y la densidad del líquido. Por ejemplo, el agua será empujada hasta una altura de 10 332 mm

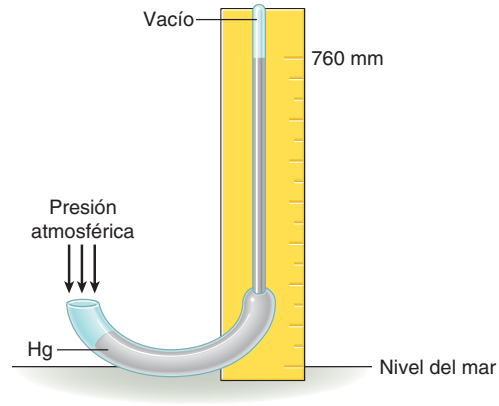


Figura 16-18 Medición de la presión atmosférica. La presión atmosférica al nivel del mar puede empujar una columna de mercurio hasta una altura de 760 mm. Esto también se describe como 760 torr, o una presión atmosférica.

(33.9 pies) al nivel del mar, mientras que el mercurio (Hg) —que es más denso— ascenderá hasta una altura de 760 mm; así, por conveniencia, en los dispositivos que se usan para medir la presión atmosférica (barómetros) se usa mercurio en lugar de agua. Así, se dice que la presión atmosférica al nivel del mar es igual a 760 mmHg (o 760 *torr*, en honor a Evangelista Torricelli, quien inventó el barómetro de mercurio en 1643), que también se describe como una presión de *una atmósfera* (figura 16-18).

De acuerdo con la **ley de Dalton**, la presión total de una mezcla de gas (como el aire) es igual a la suma de las presiones que cada gas en la mezcla ejercería de manera independiente. La presión que un gas particular en una mezcla ejerce de modo independiente es la **presión parcial** de ese gas, que es igual al producto de la presión total y la fracción de ese gas en la mezcla.

Así, la ley de Dalton puede reformularse como sigue: la presión total de la mezcla de gas es igual a la suma de las presiones parciales de los gases constituyentes. Por ejemplo, dado que el oxígeno constituye alrededor de 21% de la atmósfera, su presión parcial (que se abrevia P_{O_2}) es de 21% de 760 o alrededor de 159 mmHg. El nitrógeno constituye aproximadamente 78% de la atmósfera, de modo que su presión parcial es igual a $0.78 \times 760 = 593$ mmHg.

De este modo, estos dos gases contribuyen a alrededor de 99% de la presión total de 760 mmHg:

$$P_{\text{atmósfera seca}} = P_{N_2} + P_{O_2} + P_{CO_2} = 760 \text{ mmHg}$$

Cálculo de la P_{O_2}

Con la altitud creciente, la presión atmosférica total y la presión parcial de los gases constituyentes disminuyen (cuadro 16-5); por ejemplo, en Denver, 1 525 m (5 000 pies por arriba del nivel del mar), la presión atmosférica está disminuida a 619 mmHg y, por ende, la P_{O_2} está reducida a $619 \times 0.21 = 130$ mmHg. En la cima del monte Everest (a 8 845 mm) la P_{O_2} es de sólo 42 mmHg. A medida que se desciende por debajo del nivel del mar, como en el buceo con tanques de oxígeno, la presión total aumenta una atmósfera por cada 10 m (33 pies). Por ende, a 10 m, la presión es igual a $2 \times 760 = 1\,520$ mmHg. A 20.1 m (66 pies) la presión es igual a tres atmósferas.

Cuadro 16-5 | Efecto de la altitud sobre la presión parcial de oxígeno (P_{O_2})

Altitud (metros [pies] por arriba del nivel del mar)*	Presión atmosférica (mmHg)	P_{O_2} en el aire (mmHg)	P_{O_2} en los alvéolos (mmHg)	P_{O_2} en sangre arterial (mmHg)
0	760	159	105	100
609.6 [2 000]	707	148	97	92
1 219.2 [4 000]	656	137	90	85
1 828.8 [6 000]	609	127	84	79
2 438.4 [8 000]	564	118	79	74
3 048 [10 000]	523	109	74	69
6 096 [20 000]	349	73	40	35
9 144 [30 000]	226	47	21	19

* Para referencia, el pico Pikes (Colorado) mide 4 304 m; el monte Whitney (California) mide 4 424 m; el monte Logan (Canadá) mide 5 955 m; el monte McKinley (Alaska) mide 6 198 m y el monte Everest (Nepal y Tíbet), la montaña más alta del mundo, mide 8 854 m.

El aire inspirado contiene cantidades variables de humedad. Empero, para el momento en que el aire ha pasado hacia la zona respiratoria de los pulmones, normalmente está saturado con vapor de agua (tiene una humedad relativa de 100%). La capacidad del aire para contener vapor de agua depende de su temperatura; puesto que la temperatura de la zona respiratoria es constante, 37 °C, su presión de vapor de agua también lo es (47 mmHg).

El vapor de agua, al igual que los otros gases constituyentes, contribuye con una presión parcial a la presión atmosférica total. La presión atmosférica total es constante (sólo depende de la altura de la masa de aire), de modo que el vapor de agua "diluye" la contribución de otros gases a la presión total:

$$P_{\text{atmósfera húmeda}} = P_{N_2} + P_{O_2} + P_{CO_2} + P_{H_2O}$$

Cuando se considera el efecto de la presión del vapor de agua, la presión parcial de oxígeno en el aire inspirado está disminuida al nivel del mar

$$P_{O_2}\,(\text{nivel del mar}) = 0.21\,(760 - 47) = 150\ \text{mmHg}.$$

Como resultado del intercambio de gases en los alvéolos, hay un incremento de la P_{CO_2}, mientras que la P_{O_2} del aire alveolar está más disminuida, a alrededor de 105 mmHg. En la figura 16-19 se comparan las presiones parciales del aire inspirado y del aire alveolar.

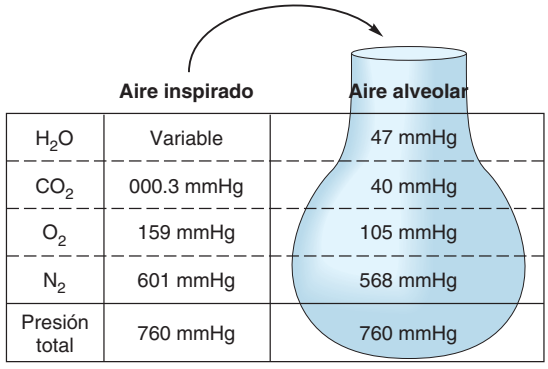


Figura 16-19 Presiones parciales de gases en aire inspirado y en aire alveolar al nivel del mar. Note que a medida que el aire entra a los alvéolos su contenido de oxígeno disminuye, y su contenido de dióxido de carbono aumenta. Asimismo, advierta que el aire en los alvéolos está saturado con vapor de agua (lo que le da una presión parcial de 47 mmHg), que diluye la contribución de otros gases a la presión total. AP|R

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

Presiones parciales de los gases en sangre

La enorme área de superficie de los alvéolos, y la distancia de difusión corta entre el aire alveolar y la sangre capilar ayudan con rapidez a llevar el oxígeno y el dióxido de carbono en la sangre y el aire hacia un equilibrio. El tremendo número de capilares que rodean cada alvéolo, y forman una lámina casi continua de sangre alrededor de los alvéolos, ayudan más a esta función (figura 16-20).

Cuando un líquido y un gas, como la sangre y el aire alveolar, están en equilibrio, la cantidad de gas disuelta en el líquido alcanza un valor máximo. De acuerdo con la **ley de Henry**, este valor depende de 1) la solubilidad del gas en el líquido, que es una constante física; 2) la temperatura del líquido —puede haber más gas disuelto en agua fría que en agua caliente—, y 3) la presión parcial del gas. Puesto que la solubilidad es una constante y la temperatura de la sangre no varía de manera significativa, *la concentración de un gas disuelto en un líquido (como el plasma) depende directamente de su presión parcial en la mezcla de gas.* Por ejemplo, cuando el agua —o plasma— se lleva hacia el equilibrio con aire a una P_{O_2} de 100 mmHg, el líquido contendrá 0.3 ml de O_2 por 100 ml de líquido a 37 °C. Si la P_{O_2} del gas se redujera a la mitad, la cantidad de oxígeno disuelto también se reduciría a la mitad.

Mediciones de gases en sangre

La medición del contenido de oxígeno de la sangre (en mililitros de O_2 por 100 ml de sangre) es un proceso laborioso. Afortunadamente, se ha creado un **electrodo de oxígeno** que

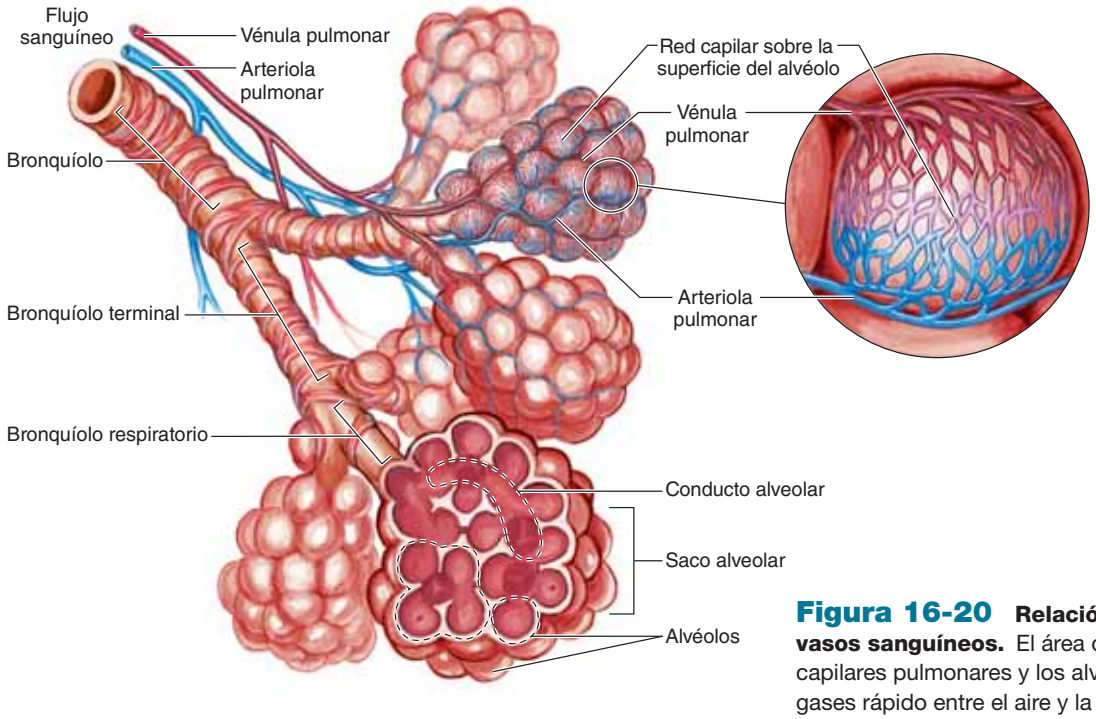


Figura 16-20 Relación entre los alvéolos y los vasos sanguíneos. El área de contacto extensa entre los capilares pulmonares y los alvéolos permite intercambio de gases rápido entre el aire y la sangre.

produce una corriente eléctrica en proporción a la concentración de *oxígeno disuelto.* Si este electrodo se coloca en un líquido mientras se hace burbujear oxígeno artificialmente hacia él, la corriente producida por el electrodo de oxígeno aumentará hasta un valor máximo. Este máximo se alcanza cuando el líquido es saturado con oxígeno —cuando contiene todo el oxígeno disuelto posible (dada la constante de solubilidad baja del oxígeno) a una temperatura y P_{O_2} particulares—. Si la temperatura es constante, la cantidad máxima de oxígeno que puede disolverse (y, así, la lectura del electrodo de oxígeno) depende de manera directa de la P_{O_2} del gas.

Por conveniencia, ahora puede decirse que *el líquido tiene la misma P_{O_2} que el gas.* Si se sabe que el gas tiene una P_{O_2} de 152 mmHg, por ejemplo, la desviación de una aguja por el electrodo de oxígeno puede calibrarse en una escala a 152 mmHg (figura 16-21). La cantidad real de oxígeno disuelto en estas circunstancias no es en particular importante (puede consultarse en cuadros de solubilidad, si se desea); simplemente es una función lineal de la P_{O_2}. Una P_{O_2} más baja indica que hay menos oxígeno disuelto; una P_{O_2} más alta indica que hay más oxígeno disuelto.

Si el electrodo de oxígeno se inserta a continuación en una muestra desconocida de sangre, la P_{O_2} de esa muestra puede leerse de manera directa a partir de la escala previamente calibrada. Suponga que la muestra de sangre tiene una P_{O_2} de 100 mmHg (figura 16-21). El aire alveolar tiene una P_{O_2} de alrededor de 105 mmHg, de modo que esta lectura indica que la sangre está en equilibrio casi completo con el aire alveolar.

El electrodo de oxígeno sólo responde al oxígeno disuelto en agua o plasma; no puede mostrar respuesta al oxígeno que está unido a la hemoglobina en los eritrocitos. Con todo, la mayor parte del oxígeno en la sangre está en los eritrocitos, fijo a la hemoglobina. Así, el contenido de oxígeno de la sangre entera depende tanto de su P_{O_2} como de su contenido en los eritrocitos y la hemoglobina. A una P_{O_2} de alrededor de 100 mmHg, la sangre entera por lo normal contiene casi 20 ml de O_2 por 100 ml de sangre; de esta cantidad, sólo 0.3 ml de O_2 están disueltos en el plasma, y 19.7 ml de O_2 se encuentran dentro de los eritrocitos (figura 16-31). Dado que sólo los 0.3 ml de O_2 afectan la medición de la P_{O_2}, esta medición no cambiaría si se eliminaran los eritrocitos de la muestra.

Importancia de las mediciones de la P_{O_2} y la P_{CO_2} en sangre

Puesto que el oxígeno en los eritrocitos no afecta de manera directa las mediciones de la P_{O_2} en sangre, la P_{O_2} no proporciona una medición del contenido total de oxígeno de la sangre entera. Aun así, proporciona un buen índice de la *función pulmonar.* Por ejemplo, si el aire inspirado tiene una P_{O_2} normal, pero la P_{O_2} arterial está por debajo de lo normal, se concluiría que el intercambio de gases en los pulmones está alterado. Así, las mediciones de la P_{O_2} arterial proporcionan información valiosa en el tratamiento de personas que tienen enfermedades pulmonares, en la práctica de intervenciones quirúrgicas (cuando la respiración puede estar deprimida por la anestesia), y en el cuidado de lactantes prematuros que presentan síndrome de dificultad respiratoria.

Cuando los pulmones están funcionando de manera apropiada, la P_{O_2} de la sangre arterial sistémica es de sólo 5 mmHg menos que la P_{O_2} del aire alveolar. A una P_{O_2} normal de alrededor de 100 mmHg, la hemoglobina está cargada casi por completo con oxígeno, lo cual es indicado por una *saturación de oxihemoglobina* (el porcentaje de oxihemoglobina de la hemoglobina total) de 97%. Dada esta alta saturación de oxihemoglobina, un aumento de la P_{O_2} —producido, por ejemplo, por respirar oxígeno al 100% a partir de un tanque de gas— no puede aumentar de manera significativa la cantidad de oxígeno contenida en los eritrocitos. De cualquier modo, puede incre-

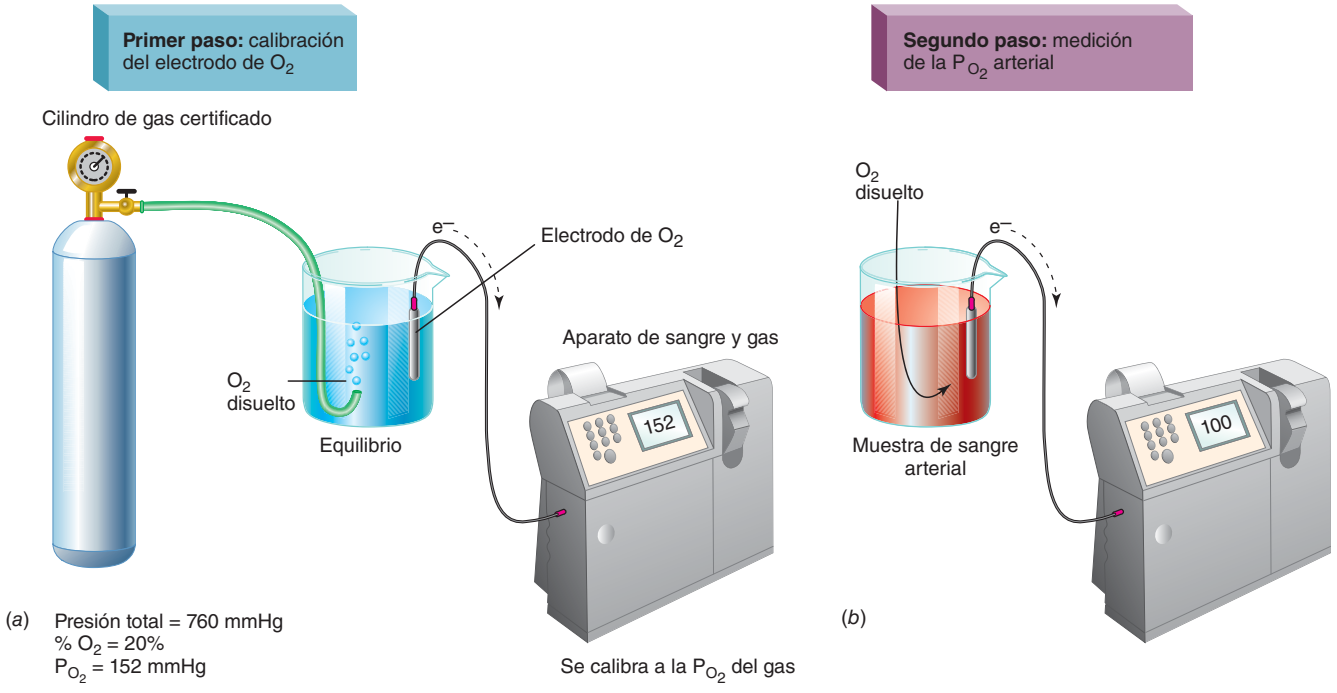


Figura 16-21 **Mediciones de gases en sangre usando el electrodo de P_{O_2}.** *a*) La corriente eléctrica generada por el electrodo de oxígeno está calibrada de modo que la aguja del aparato de gas en la sangre apunta a la P_{O_2} del gas con el cual el líquido está en equilibrio. *b*) Una vez estandarizado de esta manera, el electrodo puede insertarse en un líquido, como la sangre, y es posible medir la P_{O_2} de esta solución.

mentar significativamente la cantidad de oxígeno disuelto en el plasma (porque la cantidad disuelta está determinada de manera directa por la P_{O_2}). Si la P_{O_2} se duplica, la cantidad de oxígeno disuelto en el plasma también lo hace, de modo que el contenido de oxígeno de la sangre entera sólo aumenta un poco. Esto se debe a que el plasma contiene relativamente poco oxígeno en comparación con los eritrocitos.

Puesto que el oxígeno transportado por los eritrocitos debe disolverse primero en el plasma antes de que pueda difundirse hacia las células tisulares, una duplicación de la P_{O_2} en sangre significa que el *índice de difusión de oxígeno* hacia los tejidos sería el doble en estas condiciones. Por esta razón, respirar de un tanque de oxígeno al 100% (con una P_{O_2} de 760 mmHg) aumentaría de manera significativa el aporte de oxígeno a los tejidos, aunque tendría poco efecto sobre el contenido total de oxígeno de la sangre.

También se usa un electrodo que produce una corriente en respuesta al dióxido de carbono disuelto, de modo que la P_{CO_2} de la sangre puede medirse junto con su P_{O_2}. La sangre en las venas sistémicas, que es llevada a los pulmones por las arterias pulmonares, por lo general tiene una P_{O_2} de 40 mmHg y una P_{CO_2} de 46 mmHg. Después del intercambio de gases en los alvéolos de los pulmones, la sangre en las venas pulmonares y en las arterias sistémicas tiene una P_{O_2} de alrededor de 100 mmHg y una P_{CO_2} de 40 mmHg (figura 16-22). Los valores en sangre arterial son relativamente constantes, e importantes en clínica porque reflejan la función pulmonar. La medición de los gases en sangre venosa no es tan útil porque estos valores son mucho más variables. Por ejemplo, la P_{O_2} venosa es mucho más baja y la P_{CO_2} mucho más alta después de hacer ejercicio que en reposo, mientras que la actividad física moderada no afecta de manera importante los valores arteriales.

APLICACIÓN CLÍNICA

El **oxímetro de pulso** es de uso común en los hospitales para medir la saturación de oxihemoglobina de manera no invasiva. Este dispositivo en forma típica se coloca con una pinza sobre un dedo de la mano o sobre la oreja, y proporciona lecturas de la saturación de oxígeno y de la frecuencia del pulso en el transcurso de un tiempo breve, lo que hace que sea útil en muchos contextos clínicos, como en medicina de urgencias y durante anestesia. El oxímetro de pulso tiene dos diodos emisores de luz (LED, *light-emitting diodes*); uno emite luz roja (longitudes de onda de 600 a 750 nm), y el otro emite luz en el rango infrarrojo (850 a 1 000 nm), ambos pasan a través de los tejidos hasta un sensor. La oxihemoglobina y la desoxihemoglobina absorben luz de manera diferente en estos rangos, lo que permite que microprocesadores determinen la saturación porcentual de oxihemoglobina con bastante precisión en casi todas las circunstancias.

PISTAS de investigación clínica

La P_{CO_2} arterial de Harry estuvo alta cuando él fue llevado al hospital, pero después de tratamiento volvió a lo normal.

- ¿Qué causó el aumento de su P_{CO_2} arterial?
- ¿Cómo regresó esta medición a lo normal después del tratamiento de Harry?

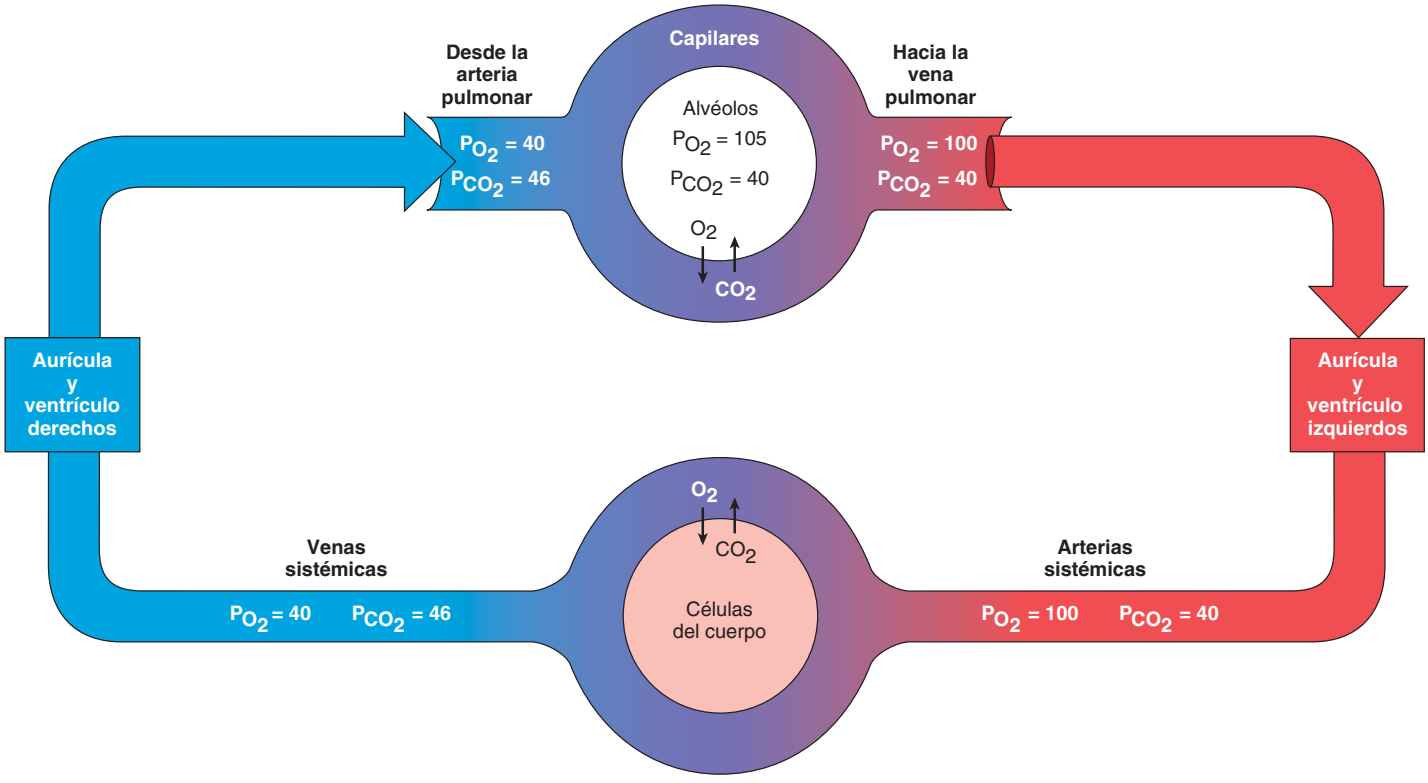


Figura 16-22 **Presiones parciales de gases en sangre.** Los valores de P_{O_2} y P_{CO_2} de la sangre son un resultado del intercambio de gases en los alvéolos pulmonares y del intercambio de gases entre los capilares sistémicos y las células corporales.
APR

Circulación pulmonar y relación ventilación/perfusón

En un feto, la circulación pulmonar tiene una resistencia vascular alta porque los pulmones están parcialmente colapsados. Esta resistencia vascular alta ayuda a desviar sangre desde la aurícula derecha hacia la aurícula izquierda a través del agujero oval, y desde la arteria pulmonar hacia la aorta a través del conducto arterioso (sección 13.3). Después del nacimiento, el agujero oval y el conducto arterioso se cierran y la resistencia vascular de la circulación pulmonar disminuye de manera aguda. Esta disminución de la resistencia vascular en el momento del nacimiento se debe a 1) abertura de los vasos como resultado de la presión intrapulmonar subatmosférica y distensión física de los pulmones durante la inspiración y 2) dilatación de las arteriolas pulmonares en respuesta a P_{O_2} alveolar aumentada.

En el adulto, el ventrículo derecho (al igual que el izquierdo) tiene un gasto cardiaco de alrededor de 5.5 L por minuto. Así, el índice de flujo sanguíneo por la circulación pulmonar es igual al índice de flujo por la circulación sistémica. Como se describe en el capítulo 14, el flujo sanguíneo es directamente proporcional a la diferencia de presión entre los dos extremos de un vaso, e inversamente proporcional a la resistencia vascular. En la circulación sistémica, la presión arterial media es de 90 a 100 mmHg y la presión de la aurícula derecha es de 0 mmHg; por ende, la diferencia de presión es de alrededor de 100 mmHg. En contraste, la presión media de la arteria pulmonar es de sólo 15 mmHg, y la presión de la aurícula izquierda es de 5 mmHg. De este modo, la presión impulsora en la circulación pulmonar es de 15 – 5, o 10 mmHg.

Dado que la presión impulsora en la circulación pulmonar es de sólo una décima parte de la de la circulación sistémica, y aún así los índices de flujo son iguales, se deduce que la resistencia vascular pulmonar debe ser de una décima parte de la de la resistencia vascular sistémica. En otras palabras, la circulación pulmonar es una vía de resistencia y presión bajas. La presión sanguínea pulmonar baja produce menos presión de filtración (figura 14-9) que la producida en los capilares sistémicos y, así, proporciona protección contra el *edema pulmonar*. Este es un estado peligroso en el cual puede entrar líquido excesivo en los espacios intersticiales de los pulmones, y después en los alvéolos, lo que obstaculiza la ventilación y el intercambio de gases. El edema pulmonar ocurre cuando hay hipertensión pulmonar, que puede producirse por insuficiencia cardiaca ventricular izquierda.

Las arteriolas pulmonares se constriñen cuando la P_{O_2} alveolar es baja y se dilatan a medida que la P_{O_2} alveolar aumenta. Esta respuesta es contraria a la de las arteriolas sistémicas, que se dilatan en respuesta a P_{O_2} tisular baja (sección 14.3). La dilatación de las arteriolas sistémicas cuando la P_{O_2} es baja ayuda a proporcionar más sangre y oxígeno a los tejidos; la constricción de las arteriolas pulmonares cuando la P_{O_2} alveolar es baja ayuda a disminuir el flujo sanguíneo hacia los alvéolos que están inadecuadamente ventilados. La respuesta de las arteriolas pulmonares a oxígeno bajo es automática; la hipoxia causa despolarización de las células de músculo liso vascular al inhibir la difusión de K^+ hacia afuera a través de los canales de membrana. La despolarización entonces abre canales de Ca^{2+}

sensibles a voltaje en la membrana plasmática, lo que estimula la contracción del músculo liso vascular.

La constricción de las arteriolas pulmonares donde la P_{O_2} alveolar es baja, y su dilatación donde la P_{O_2} alveolar es alta, ayuda a *hacer coincidir la ventilación con la perfusión* (el término *perfusión* se refiere al flujo sanguíneo). Si no ocurriera esto, la sangre proveniente de los alvéolos poco ventilados se mezclaría con la sangre proveniente de alvéolos bien ventilados, y la sangre que saldría de los pulmones tendría una P_{O_2} disminuida como resultado de este efecto de dilución.

La dilución de la P_{O_2} de la sangre venosa pulmonar en realidad ocurre hasta cierto grado, a pesar de estos mecanismos reguladores. Cuando una persona está de pie, la fuerza de gravedad causa mayor flujo de sangre hacia la base que hacia el vértice (parte superior) de los pulmones. De igual modo, la ventilación aumenta desde el vértice hacia la base, porque en el vértice hay menos tejido pulmonar y menos expansión de los alvéolos durante la inspiración. No obstante, el aumento de la ventilación desde el vértice hacia la base no es proporcional al incremento de la perfusión sanguínea. Así, la *proporción entre ventilación y perfusión en el vértice,* es alta (0.24 L de aire divididos por 0.07 L de sangre por minuto da una proporción de 3.4/1.0), mientras que en la base de los pulmones es baja (0.82 L de aire divididos por 1.29 L de sangre por minuto da una proporción de 0.6/1.0). Esto se ilustra en la figura 16-23.

De este modo, desde el punto de vista funcional, los alvéolos en el vértice de los pulmones están ventilados en exceso (o perfundidos de manera insuficiente) y son de mayor tamaño que los alvéolos en la base. Esta desproporción de las proporciones entre ventilación y perfusión es normal, y es en su mayor parte la causa de la diferencia de 5 mmHg de la P_{O_2} entre el aire alveolar y la sangre arterial. Las desproporciones anormalmente grandes entre ventilación y perfusión pueden ocurrir en casos de neumonía, embolia pulmonar, el edema y otros trastornos pulmonares. En trastornos pulmonares crónicos, la hipoxia alveolar puede inducir constricción de arteriolas pulmonares en todas las regiones de los pulmones. Esto puede producir hipertensión pulmonar que conduce a insuficiencia del hemicardio (ventrículo) derecho, una enfermedad llamada cardiopatía pulmonar (*cor pulmonale*).

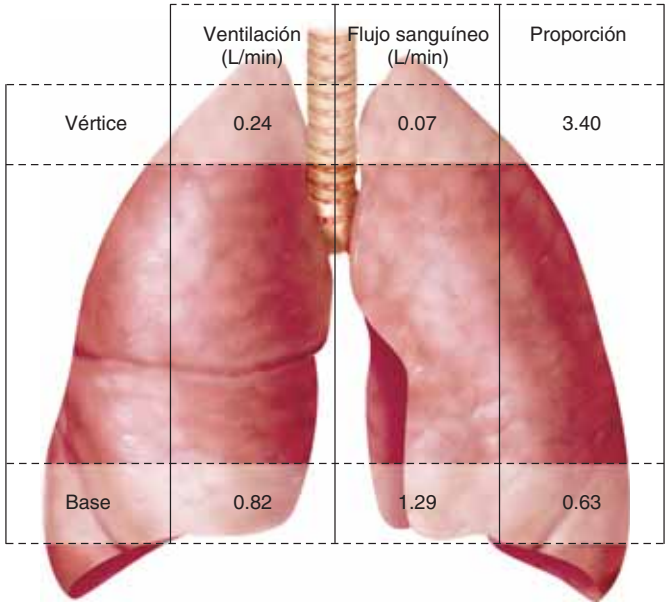


Figura 16-23 **Proporciones entre ventilación y perfusión pulmonares.** La ventilación, el flujo sanguíneo y las proporciones entre ventilación y perfusión están indicadas para el vértice y la base de los pulmones. Las proporciones indican que el vértice está relativamente ventilado en exceso y la base ventilada de manera insuficiente en relación con sus flujos de sangre. Como resultado de esa proporción desigual entre la ventilación y la perfusión, la sangre que sale de los pulmones tiene una P_{O_2} que es un poco más baja (alrededor de 5 mmHg) que la P_{O_2} del aire alveolar.

Trastornos causados por presiones parciales altas de gases

La presión atmosférica total aumenta una atmósfera (760 mmHg) por cada 10 m por debajo del nivel del mar. Por ende, si un buzo desciende 10 m por debajo del nivel del mar, las presiones parciales y las cantidades de gases disueltos en el plasma serán de dos veces esos valores al nivel del mar. A los 20 m, son de tres veces, y a los 30 m son de cuatro veces, los valores al nivel del mar. Las cantidades aumentadas de nitrógeno y oxígeno disueltas en el plasma sanguíneo en estas circunstancias pueden tener serios efectos sobre el cuerpo.

Toxicidad por oxígeno

Aunque respirar oxígeno al 100% a presión de una o dos atmósferas puede tolerarse sin riesgos durante algunas horas, las presiones parciales de oxígeno más altas pueden ser muy peligrosas. La toxicidad por oxígeno puede presentarse con rapidez cuando la P_{O_2} aumenta por arriba de alrededor de 2.5 atmósferas. Esto al parecer es causado por la oxidación de enzimas y otros cambios destructivos, que pueden dañar el sistema nervioso y llevar a coma y muerte. Por estas razones, los buceadores en aguas marinas profundas por lo general usan mezclas de gas en las cuales el oxígeno está diluido con gases inertes como el nitrógeno (como en el aire ordinario) o helio.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **oxigenoterapia hiperbárica**, en la cual se da a respirar a un paciente gas oxígeno al 100% a presión de 2 a 3 atmósferas durante tiempos variables, se usa para tratar intoxicación por monóxido de carbono, enfermedad por descompresión, lesión traumática grave (como lesión por aplastamiento), infecciones que podrían llevar a la gangrena gaseosa, y otras afecciones. Mientras que una concentración plasmática normal de oxígeno es de 0.3 ml de O_2/100 ml de sangre (como se describió), respirar oxígeno al 100% a una presión de 3 atmósferas aumenta la concentración plasmática a aproximadamente 6 ml de O_2/100 ml de sangre. Esto ayuda a matar bacterias anaeróbicas como las que causan gangrena; promueve la cicatrización de heridas; disminuye el tamaño de burbujas de gas (en el caso de la enfermedad por descompresión), y elimina con rapidez monóxido de carbono del cuerpo. Aunque el oxígeno hiperbárico anteriormente se usó para tratar dificultad respiratoria en prematuros, la práctica se suspendió porque causó un deterioro fibrótico de la retina que a menudo originó ceguera.

Narcosis por nitrógeno

Aunque al nivel del mar el nitrógeno es inerte desde el punto de vista fisiológico, cantidades mayores de nitrógeno disuelto en condiciones hiperbáricas (presión alta) tienen efectos perjudiciales, posiblemente causados por las cantidades aumentadas de nitrógeno disuelto en las membranas plasmáticas a las presiones parciales altas. La **narcosis por nitrógeno** semeja la intoxicación por alcohol; dependiendo de la profundidad del buceo, el buceador puede experimentar lo que Jacques Cousteau llamó "éxtasis de la profundidad". El mareo y la somnolencia extremos son otros efectos narcotizantes.

Enfermedad por descompresión

A medida que el buceador asciende hasta el nivel del mar, la cantidad de nitrógeno disuelto en el plasma disminuye como resultado de decremento progresivo de la P_{N_2}. Si el buceador asciende lentamente, una gran cantidad de nitrógeno se puede difundir a través de los alvéolos y eliminar en el aire espirado. Sin embargo, si la descompresión ocurre con demasiada rapidez, pueden formarse burbujas de gas nitrógeno (N_2) en los líquidos tisulares y entrar a la sangre. Este proceso es análogo a la formación de burbujas de dióxido de carbono en una botella de champaña cuando se descorcha. Las burbujas de gas N_2 en la sangre pueden bloquear conductos sanguíneos de pequeño calibre, lo que produce dolor muscular y de articulaciones, así como daño más grave. Estos efectos se conocen como **enfermedad por descompresión**. El tratamiento primario para la enfermedad por descompresión es la oxigenoterapia hiperbárica.

Los aeroplanos que vuelan grandes distancias a altitudes elevadas de 9 150 a 12 200 m (30 000 a 40 000 pies) tienen cabinas presurizadas de modo que los pasajeros y la tripulación no experimenten las presiones atmosféricas muy bajas propias de esas altitudes. Si la cabina quedara rápidamente despresurizada a altitud elevada, mucho menos nitrógeno podría permanecer disuelto a la presión muy disminuida. De este modo, las personas en esta situación, al igual que los buceadores que ascienden con demasiada rapidez, experimentarían enfermedad por descompresión.

PUNTOS DE CONTROL

7a. Explique cómo se calcula la P_{O_2} del aire, y cómo este valor es afectado por la altitud, el buceo y la presión del vapor de agua.

7b. Explique cómo se mide la P_{O_2} en sangre. Comente la importancia fisiológica y clínica de estas mediciones.

8a. Explique cómo la P_{O_2} arterial y el contenido de oxígeno de la sangre entera son afectados por a) hiperventilación, b) respirar a partir de un tanque que contiene oxígeno al 100%, c) anemia (recuento eritrocítico y concentración de hemoglobina bajos) y d) altitud elevada.

8b. Describa las proporciones entre ventilación y perfusión de los pulmones. Explique por qué la sangre arterial sistémica tiene una P_{O_2} un poco más baja que el aire alveolar.

8c. Explique cómo se produce enfermedad por descompresión en buceadores que ascienden con demasiada rapidez.

16.5 REGULACIÓN DE LA RESPIRACIÓN

Las neuronas motoras que estimulan los músculos respiratorios están controladas por dos vías descendentes principales: una que controla la respiración voluntaria y otra que controla la respiración involuntaria. El control rítmico inconsciente de la respiración está influido por retroalimentación sensorial proveniente de receptores sensibles a la P_{CO_2}, el pH y la P_{O_2} de la sangre arterial.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

9. Explicar cómo el sistema nervioso central regula la ventilación.

10. Explicar cómo los gases y el pH en sangre influyen sobre la ventilación.

La inspiración y espiración se producen por la contracción y relajación de músculos esqueléticos en respuesta a la actividad en neuronas motoras somáticas en la médula espinal. La actividad de estas neuronas motoras está controlada, a su vez, por tractos descendentes provenientes de neuronas en los centros de control respiratorio en el bulbo raquídeo, y de neuronas en la corteza cerebral.

Centros respiratorios del tallo encefálico

Las neuronas motoras somáticas que estimulan los músculos respiratorios (figura 16-13) tienen su cuerpo celular en la sustancia gris de la médula espinal. Las motoneuronas del nervio frénico, que estimulan el diafragma, tienen cuerpos celulares en el nivel cervical de la médula espinal; las que inervan los músculos respiratorios de la caja torácica y el abdomen tienen cuerpos celulares en la región toracolumbar de la médula espinal. Estas motoneuronas espinales están reguladas, sea de manera directa o por medio de interneuronas espinales, por axones que descienden desde el encéfalo.

El ritmo respiratorio es generado por una agregación laxa de neuronas en la región ventrolateral del bulbo raquídeo, que forma el **centro de la ritmicidad** para el control de la respiración automática. Dentro de este centro, se han identificado cuatro tipos de neuronas que se activan a diferentes etapas de la inspiración. En aras de la sencillez, es posible referirse a estos cuatro tipos como *neuronas I*. También se han identificado uno o dos tipos de *neuronas E*, que se activan durante la espiración.

Un gran conjunto de neuronas inspiratorias forma el *grupo respiratorio dorsal* del bulbo raquídeo, las cuales envían axones que estimulan las motoneuronas espinales del nervio frénico para el diafragma, lo que causa la inspiración. También hay un *grupo respiratorio ventral* de neuronas en el bulbo raquídeo que contiene neuronas tanto I como E. Las neuronas inspiratorias localizadas aquí estimulan interneuronas espinales, que a su vez activan las motoneuronas espinales de la respiración. Asimismo, hay una región de neuronas espiratorias densamente aglomera-

das en el grupo respiratorio ventral. Estas neuronas E inhiben las motoneuronas del nervio frénico durante la espiración.

La actividad de las neuronas I y E varía de una manera recíproca para producir un patrón rítmico de respiración. Hay evidencia de que la ritmicidad de las neuronas I y E puede ser impulsada por la actividad cíclica de neuronas marcapasos particulares dentro del centro de la ritmicidad del bulbo raquídeo. Estas neuronas marcapasos despliegan cambios cíclicos, espontáneos del potencial de membrana, un poco a la manera de las células marcapasos del corazón (capítulo 13).

La actividad del centro de la ritmicidad del bulbo raquídeo quizá esté influida por los centros en la *protuberancia anular.* Como resultado de investigación en animales en la cual el tallo encefálico se destruye a diferentes niveles, se han identificado dos centros de control respiratorio en la protuberancia anular. Un área —el *centro apnéustico*— parece promover la inspiración al estimular las neuronas I en el bulbo raquídeo. La otra área —el *centro neumotáxico*— parece antagonizar el centro apnéustico e inhibir la inspiración (figura 16-24). Éstas son las funciones de la protuberancia anular en el control rítmico de la respiración en animales de experimentación; empero, en humanos no están claras las funciones de la protuberancia anular en la regulación normal de la respiración.

Los centros respiratorios del tallo encefálico controlan la respiración en su mayor parte por medio de axones que van hacia los **núcleos motores frénicos** en las regiones cervicales C3 a C6 de la médula espinal. Las neuronas motoras inferiores ahí envían axones a los *nervios frénicos* que controlan el diafragma. Esa es la razón por la cual las personas que sufren lesiones de la médula espinal alrededor de C4 a menudo no pueden respirar de manera independiente. Un reporte reciente mostró que en ratas con una lesión comparable podría restituirse la respiración al injertar un nervio periférico a través de la lesión en la médula espinal (lo cual forma un puente para el crecimiento de neuronas) e inyectar una enzima que reduce el tejido cicatrizal.

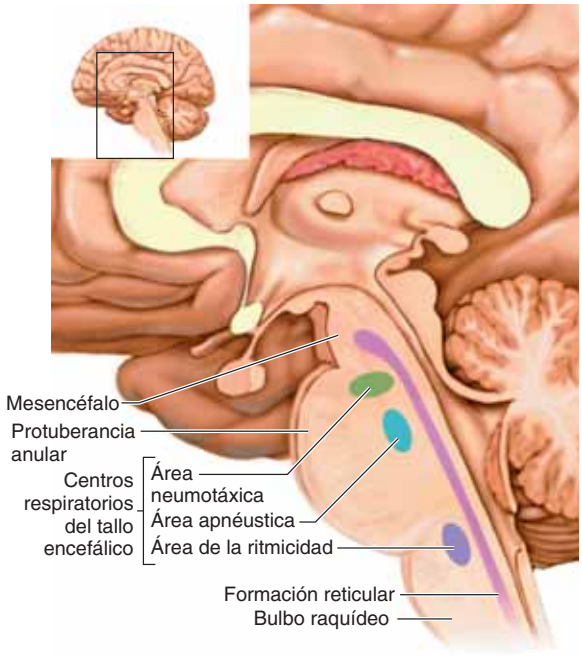


Figura 16-24 Ubicaciones aproximadas de los centros respiratorios del tallo encefálico. El centro de la ritmicidad en el bulbo raquídeo controla de manera directa la respiración, pero recibe aferencias provenientes de los centros de control en la protuberancia anular y de los quimiorreceptores.

Quimiorreceptores

El control automático de la respiración también está influido por aferencias provenientes de *quimiorreceptores*, que son en conjunto sensibles a cambios del pH del líquido intersticial del encéfalo y del líquido cefalorraquídeo, y de la P_{CO_2}, el pH y la P_{O_2} de la sangre. Hay dos grupos de quimiorreceptores que muestran respuesta a cambios de la P_{CO_2}, el pH y la P_{O_2}; se trata de los **quimiorreceptores centrales** en el bulbo raquídeo y los **quimiorreceptores periféricos**. Estos últimos se hallan conte-

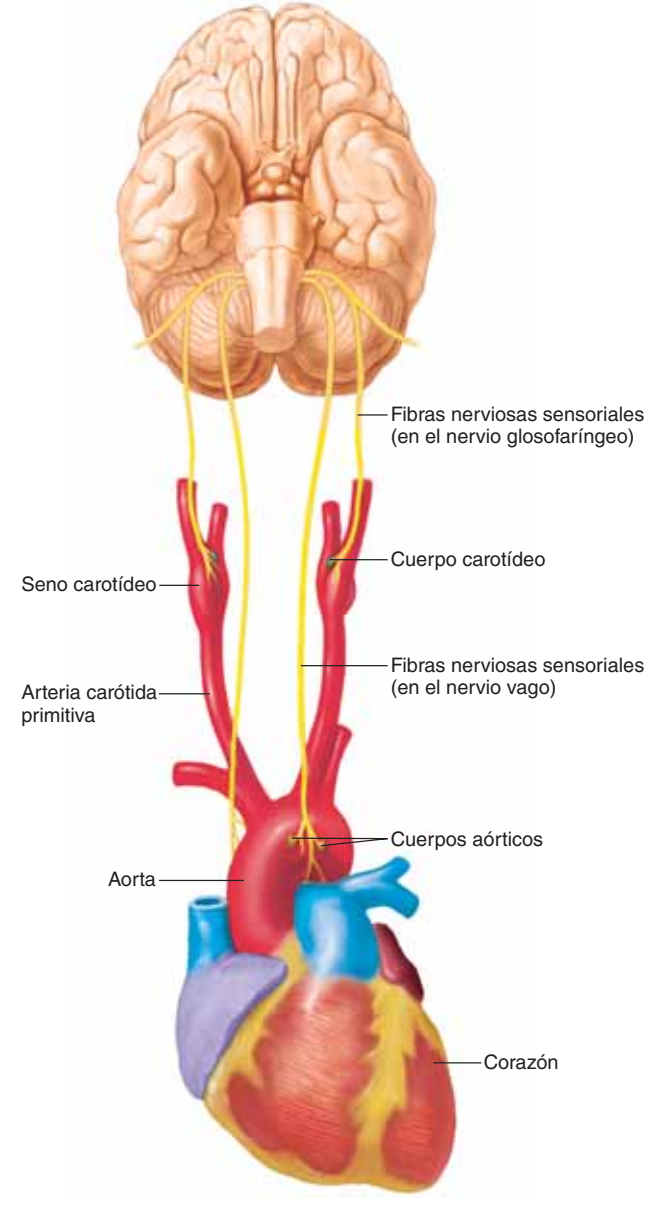


Figura 16-25 Aferencias sensoriales desde los cuerpos aórtico y carotídeo. Los quimiorreceptores periféricos (cuerpos aórtico y carotídeo) regulan los centros respiratorios del tallo encefálico por medio de estimulación nerviosa sensorial.

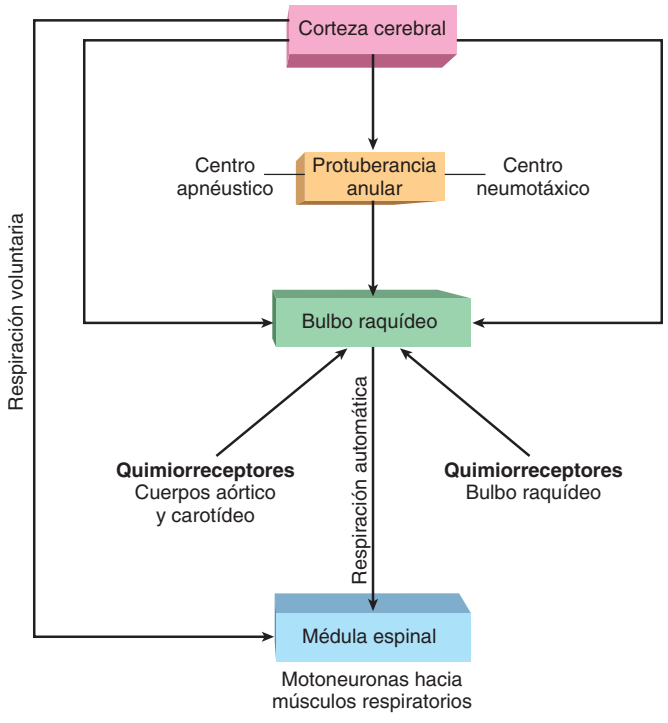


Figura 16-26 **Regulación de la ventilación por el sistema nervioso central.** Los efectos de retroalimentación de receptores de distensión pulmonar y receptores "irritantes" sobre el control de la respiración no se muestran en este diagrama de flujo.

nidos dentro de pequeños nódulos asociados con la aorta y las arterias carótidas, y reciben sangre proveniente de estas arterias cruciales por medio de ramas arteriales pequeñas. Los quimiorreceptores periféricos incluyen los **cuerpos aórticos**, ubicados alrededor del arco aórtico, y los **cuerpos carotídeos**, situados en cada arteria carótida primitiva en el punto donde se ramifican hacia las arterias carótidas interna y externa (figura 16-25). Los cuerpos aórtico y carotídeo no deben confundirse con los senos aórtico y carotídeo (sección 14.6) que están ubicados dentro de estas arterias. Los senos aórtico y carotídeo contienen receptores que vigilan la presión arterial.

Los quimiorreceptores periféricos controlan la respiración de manera indirecta por medio de fibras nerviosas sensoriales que van hacia el bulbo raquídeo. Los cuerpos aórticos envían información sensorial hacia el bulbo raquídeo en el nervio vago (X); los cuerpos carotídeos estimulan fibras sensoriales en el nervio glosofaríngeo (IX). En la figura 16-26 se resume el control sensorial de la ventilación.

APLICACIÓN CLÍNICA

El control automático de la respiración está regulado por fibras nerviosas que descienden en la sustancia blanca lateral y ventral de la médula espinal desde el bulbo raquídeo. El control voluntario de la respiración es una función de la corteza cerebral y comprende axones que descienden en los tractos corticoespinales (sección 8.5). La separación de las vías voluntaria e involuntaria está ilustrada de manera notoria en la afección llamada **maldición de Ondina** (el término está tomado de un cuento de hadas alemán). En esta afección, el daño neurológico suprime el control automático de la respiración, no así el voluntario. Las personas con la maldición de Ondina deben recordarse a sí mismas respirar y no pueden ir a dormir sin la ayuda de un respirador mecánico.

Efectos de la P_{CO_2} y el pH en sangre sobre la ventilación

Las aferencias de quimiorreceptores hacia el tallo encefálico modifican la frecuencia y la profundidad de las respiraciones de modo que, en circunstancias normales, la P_{CO_2}, el pH y la P_{O_2} arteriales permanecen relativamente constantes. Si ocurre hipoventilación (ventilación insuficiente), la P_{CO_2} aumenta con rapidez y el pH disminuye. El pH disminuye porque el dióxido de carbono puede combinarse con agua para formar ácido carbónico que, como un ácido débil, puede liberar H^+ hacia la solución. Esto se muestra en las ecuaciones que siguen:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3$$

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

El contenido de oxígeno de la sangre disminuye con mucha más lentitud debido al "reservorio" grande de oxígeno unido a hemoglobina. Por el contrario, durante la hiperventilación la P_{CO_2} disminuye y el pH aumenta en la sangre debido a la eliminación excesiva de ácido carbónico. Por otra parte, la hiperventilación no incrementa de manera importante el contenido de oxígeno de la sangre (porque la hemoglobina en la sangre arterial está saturada 97% con oxígeno incluso durante ventilación normal).

Por estas razones, la P_{CO_2} y el pH de la sangre son afectados de modo más inmediato por cambios de la ventilación que el contenido de oxígeno. De hecho, los cambios de la P_{CO_2} propor-

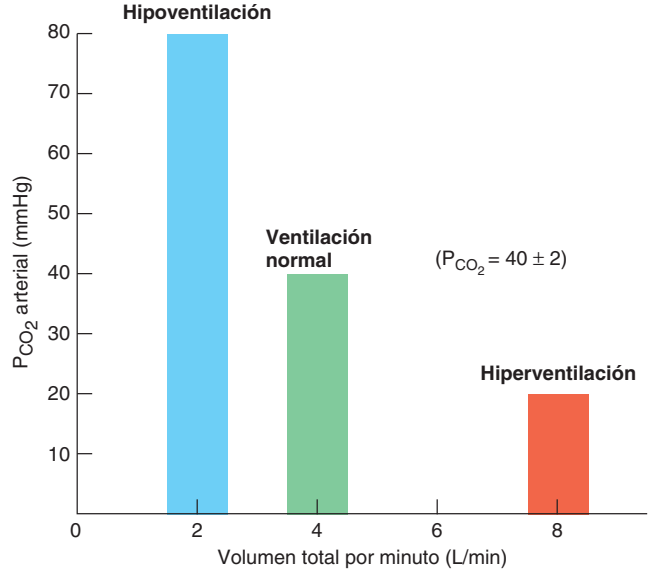


Figura 16-27 **Relación entre el volumen total por minuto y la P_{CO_2} arterial.** Ambos guardan una relación inversa: cuando el volumen total por minuto aumenta por un factor de dos, la P_{CO_2} arterial disminuye a la mitad. El volumen total por minuto mide la respiración, y es igual a la cantidad de aire en cada respiración (el volumen de ventilación pulmonar) multiplicado por el número de respiraciones por minuto. La P_{CO_2} mide la concentración de CO_2 del plasma sanguíneo arterial.

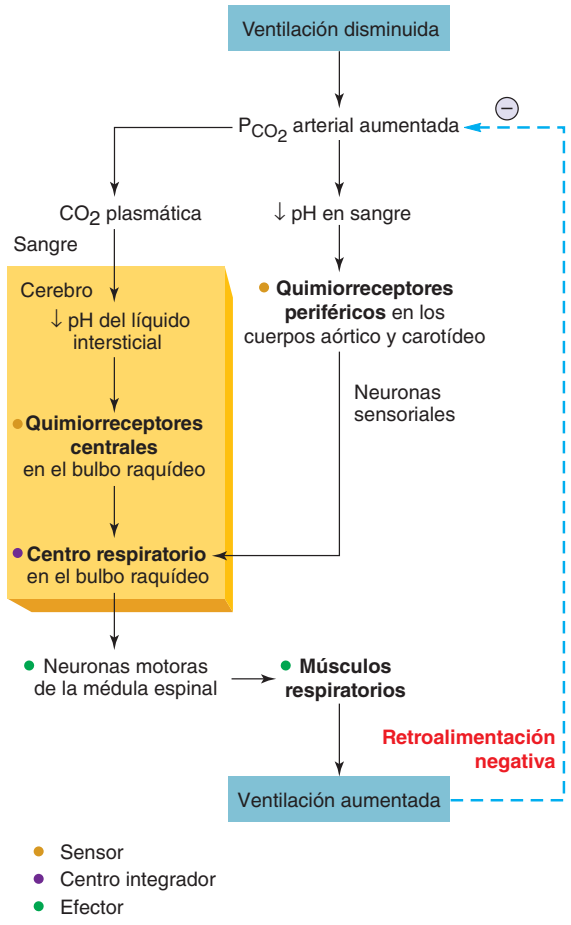


Figura 16-28 **Control de la respiración por quimiorreceptores.** Esta figura muestra el control por retroalimentación negativa de la ventilación por medio de cambios de la P_{CO_2} y el pH en la sangre. La barrera hematoencefálica, representada por el recuadro de color amarillo, permite que el CO_2 pase hacia el líquido intersticial cerebral pero evita el paso de H^+.

cionan un índice sensible de la ventilación (figura 16-27). Los cambios de la P_{CO_2} plasmática también sirven como el estímulo más potente para el control reflejo de la ventilación, al proporcionar regulación por retroalimentación negativa precisa. En otras palabras, la ventilación se ajusta para mantener una P_{CO_2} constante; la oxigenación apropiada de la sangre ocurre de manera natural como un producto secundario de este control reflejo.

El índice y la profundidad de la ventilación normalmente se ajustan para mantener una P_{CO_2} arterial de 40 mmHg. La hipoventilación causa un aumento de la P_{CO_2} —un estado llamado *hipercapnia*—. Por el contrario, la hiperventilación da por resultado *hipocapnia*. La regulación de la respiración por quimiorreceptores en respuesta a cambios de la P_{CO_2} se ilustra en la figura 16-28.

Quimiorreceptores en el bulbo raquídeo

Los quimiorreceptores más sensibles a cambios de la P_{CO_2} arterial están situados en la superficie ventrolateral del bulbo raquídeo, cerca de la salida de los pares craneales IX y X. Estas neuronas quimiorreceptoras están separadas desde el punto de vista anatómico de las neuronas del centro de la ritmicidad en el bulbo raquídeo, pero se comunican mediante sinapsis con ellas.

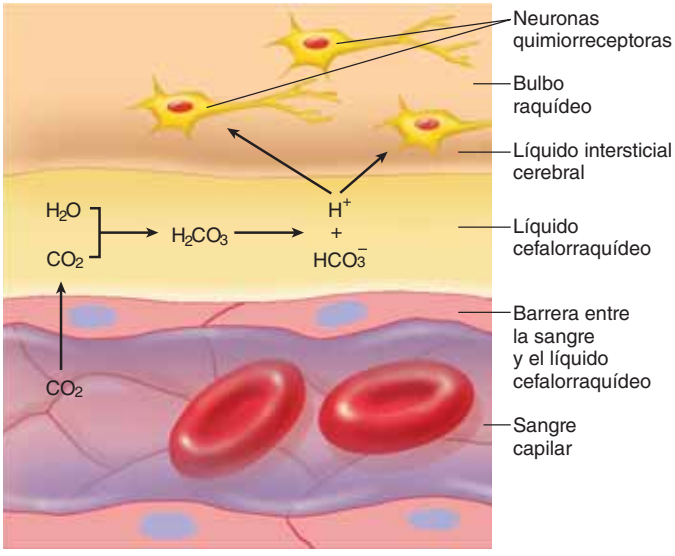


Figura 16-29 **Cómo afecta el CO_2 sanguíneo a los quimiorreceptores en el bulbo raquídeo.** Un aumento del CO_2 en sangre estimula la respiración de manera indirecta al disminuir el pH de la sangre y del líquido intersticial cerebral. Esta figura ilustra cómo un aumento del CO_2 en sangre incrementa la concentración de H^+ (disminuye el pH) del líquido cefalorraquídeo y del líquido intersticial y, por eso, estimula neuronas quimiorreceptoras en el bulbo raquídeo.

Un aumento de la P_{CO_2} arterial causa un incremento de la concentración de H^+ de la sangre como resultado de aumento de las concentraciones de ácido carbónico. Con todo, el H^+ en la sangre no puede cruzar la barrera hematoencefálica y, así, no puede influir sobre los quimiorreceptores del bulbo raquídeo. El dióxido de carbono en la sangre arterial *puede* cruzar la barrera hematoencefálica y disminuir el pH del líquido cefalorraquídeo y el líquido intersticial cerebral (figura 16-29). Asimismo, el CO_2 producido por el metabolismo del cerebro puede contribuir al pH más bajo del líquido intersticial. El pH disminuido en la médula oblongada (bulbo raquídeo) estimula los quimiorreceptores centrales sea de modo directo o por medio de células gliales (que pueden liberar ATP como un transmisor en respuesta a pH disminuido).

Los quimiorreceptores en el bulbo raquídeo son los que finalmente suscitan 70 a 80% del aumento de la ventilación que ocurre en respuesta a un incremento sostenido de la P_{CO_2} arterial. Empero, esta respuesta toma varios minutos. El incremento inmediato de la ventilación que ocurre cuando la P_{CO_2} aumenta es producido por estimulación de los quimiorreceptores periféricos.

Quimiorreceptores periféricos

El CO_2 en sangre no estimula de manera directa los cuerpos aórtico y carotídeo. En lugar de eso, son estimulados por un aumento de la concentración de H^+ (disminución del pH) de la sangre arterial, que ocurre cuando aumenta el CO_2 y, así, el ácido carbónico, en sangre. En resumen, la retención de CO_2 durante la hipoventilación estimula con rapidez los quimiorreceptores periféricos por medio de una disminución del pH sanguíneo; ésta es la causa de la respuesta inmediata al CO_2 arterial alto. Entonces los quimiorreceptores centrales muestran respuesta a

la disminución del pH de su líquido intersticial circundante, lo que estimula un incremento de estado estable de la ventilación si el CO_2 en sangre permanece alto.

APLICACIÓN CLÍNICA

A veces se recomienda a quienes hiperventilan durante el estrés psicológico que respiren hacia una bolsa de papel de modo que vuelvan a inspirar su aire espirado, enriquecido con CO_2; dicho procedimiento ayuda a aumentar su P_{CO_2} en sangre de regreso al rango normal. Esto es necesario porque la hipocapnia causa vasoconstricción cerebral, lo que reduce la perfusión encefálica y produce isquemia. La isquemia cerebral genera mareo y puede llevar a un estado acidótico en el encéfalo el cual estimula los quimiorreceptores del bulbo raquídeo y causa más hiperventilación. Así, respirar hacia una bolsa de papel puede aliviar la hipocapnia y suspender la hiperventilación.

Efectos de la P_{O_2} en sangre sobre la ventilación

En circunstancias normales, la P_{O_2} en sangre sólo afecta la respiración de manera indirecta, al influir sobre la sensibilidad de quimiorreceptores a cambios de la P_{CO_2}. La sensibilidad de quimiorreceptores a la P_{CO_2} es aumentada por una P_{O_2} baja (de modo que la ventilación está incrementada a una altitud elevada, por ejemplo), y es disminuida por una P_{O_2} alta. Si la P_{O_2} en sangre aumenta por respirar oxígeno al 100%, por ende, la respiración puede sostenerse durante más tiempo porque la respuesta a la P_{CO_2} aumentada está disminuida.

Cuando la P_{CO_2} en sangre se mantiene constante mediante técnicas experimentales, la P_{O_2} de sangre arterial debe disminuir desde 100 mmHg hasta menos de 70 mmHg antes de que la ventilación se estimule de manera significativa (figura 16-30). Esta estimulación —llamada **impulso hipóxico**— al parecer se debe a un efecto directo de la P_{O_2} sobre los cuerpos carotídeos. Estos últimos cuerpos muestran respuesta al oxígeno disuelto en el plasma (según se mide por la P_{O_2} en sangre), no al oxígeno unido por hemoglobina en los eritrocitos. Puesto que este grado de *hipoxemia*, u oxígeno bajo en sangre, normalmente no ocurre al nivel del mar, la P_{O_2} normalmente no ejerce este efecto directo sobre la respiración.

Con todo, hay interacciones entre las sensibilidades de los cuerpos carotídeos a una disminución de la P_{O_2} y un aumento de la P_{CO_2}. La hipoxia (oxígeno bajo) promueve las respuestas de los cuerpos carotídeos a un incremento de la P_{CO_2} arterial y disminución del pH. Este efecto adquiere importancia en la regulación de la respiración a altitudes mayores con P_{O_2} baja (sección 16.9).

Por el contrario, la P_{CO_2} arterial persistentemente alta aumenta la sensibilidad de los cuerpos carotídeos a una disminución de la P_{O_2}. La respiración en respuesta a P_{O_2} disminuida es importante en el enfisema, en el cual la respuesta de quimiorreceptor a incremento crónico de dióxido de carbono queda embotada. Este embotamiento se produce por secreción aumentada de bicarbonato por el plexo coroides (capítulo 8), lo que amortigua la disminución del pH. Por consiguiente, en personas con enfisema el estímulo para la respiración es un impulso hipóxico (debido a P_{O_2} baja) más que la P_{CO_2} alta. Aun así, durante un periodo prolongado, el impulso hipóxico en personas con enfisema también puede quedar embotado.

En el cuadro 16-6 se resumen los efectos de los cambios de la P_{CO_2}, el pH y la P_{O_2} en sangre sobre los quimiorreceptores y la regulación de la ventilación.

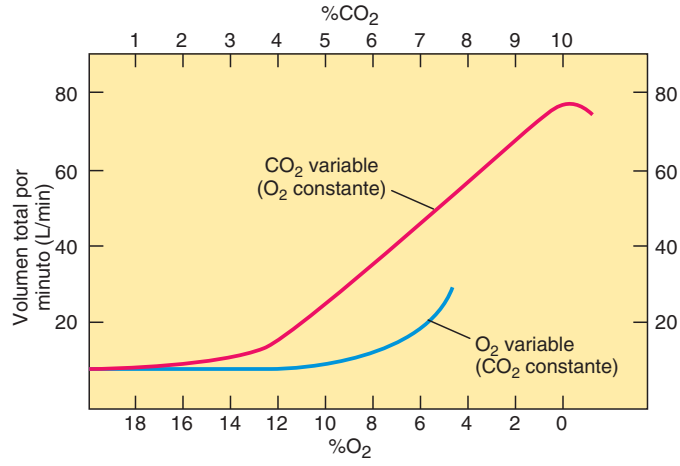


Figura 16-30 Comparación de los efectos del CO_2 y del O_2 en sangre sobre la respiración. El gráfico describe los efectos del incremento de la concentración de CO_2 en sangre (véase la escala en la parte superior del gráfico) sobre la respiración, según se mide por el volumen total por minuto. Con fines de comparación, también se muestran los efectos de concentraciones decrecientes de O_2 en sangre (véase la escala en la parte inferior del gráfico) sobre la respiración. Note que la respiración aumenta de manera lineal con la concentración creciente de CO_2, mientras que las concentraciones de O_2 deben disminuir a la mitad del valor normal antes de que se estimule la respiración.

Cuadro 16-6 | Sensibilidad de los quimiorreceptores a cambios de los gases y el pH en sangre

Estímulo	Quimiorreceptor	Comentarios
$\uparrow P_{CO_2}$	Quimiorreceptores del bulbo raquídeo; cuerpos aórtico y carotídeo	Los quimiorreceptores del bulbo raquídeo son sensibles al pH del líquido cefalorraquídeo. La difusión de CO_2 desde la sangre hacia el cerebro disminuye el pH de líquido intersticial al formar ácido carbónico. De modo similar, los cuerpos aórtico y carotídeo son estimulados por una disminución del pH sanguíneo inducida por aumentos del CO_2 en sangre
$\downarrow$pH	Cuerpos aórtico y carotídeo	El pH sanguíneo disminuido estimula los quimiorreceptores periféricos, de manera independiente del efecto del CO_2 en sangre. Los quimiorreceptores en el bulbo raquídeo no son afectados por cambios del pH en sangre porque el H^+ no puede cruzar la barrera hematoencefálica
$\downarrow P_{O_2}$	Cuerpos carotídeos	La P_{O_2} baja en sangre (hipoxemia) aumenta la respuesta de los quimiorreceptores a incrementos de la P_{CO_2} en sangre, y puede estimular la ventilación de manera directa cuando la P_{O_2} disminuye por debajo de 70 mmHg

APLICACIÓN CLÍNICA

Diversos procesos morbosos pueden producir cese de la respiración durante el sueño, o *apnea del sueño.* El **síndrome de muerte súbita del lactante** (**SIDS**, *sudden infant death syndrome*) es un padecimiento en especial trágico que en EUA cada año causa la muerte de alrededor de 1 de cada 1 000 lactantes de menos de 12 meses de edad. Las víctimas son lactantes de 2 a 5 meses de edad al parecer sanos, que fallecen durante el sueño sin razón obvia —de ahí el término laico "muerte en la cuna"—. Estos fallecimientos parecen originarse por fracaso de los mecanismos del control respiratorio en el tallo encefálico, o por falla de los cuerpos carotídeos para ser estimulados por oxígeno arterial reducido, o por ambos factores. Desde 1992, cuando la *American Academy of Pediatrics* empezó una campaña en la cual se recomendó a los padres colocar a los lactantes de espaldas para dormir en lugar de sobre el estómago, el número de lactantes que han muerto por SIDS ha disminuido más de 50%. No obstante, el SIDS persiste como la principal causa de muerte de lactantes de menos de un año de edad en Estados Unidos.

Efectos de los receptores pulmonares sobre la ventilación

Los pulmones contienen diversos tipos de receptores que influyen sobre los centros del control respiratorio del tallo encefálico mediante fibras sensoriales en los nervios vagos. Las **fibras C amielínicas** son neuronas sensoriales en los pulmones que pueden ser estimuladas por *capsaicina*, la sustancia química que se encuentra en los pimientos rojos picantes, que crea la sensación de ardor. Estos receptores producen una apnea inicial, seguida por respiración rápida y superficial cuando una persona come estos pimientos picantes o inhala aerosol de pimienta. Los **receptores irritantes** en la pared de la laringe, y los receptores en los pulmones identificados como **receptores de adaptación rápida**, pueden hacer que una persona tosa en respuesta a componentes del humo y del esmog, y a material particulado inhalado. Los receptores de adaptación rápida en los pulmones son estimulados de manera más directa por un incremento de la cantidad de líquido en el tejido intersticial pulmonar. Dado que las mismas sustancias químicas que estimulan las fibras C amielínicas pueden causar aumento del líquido intersticial pulmonar (debido a extravasación desde los capilares pulmonares), una persona también puede toser después de comer pimientos rojos picantes.

El **reflejo de Hering-Breuer** es estimulado por los **receptores de distensión pulmonar**. La activación de estos receptores durante la inspiración inhibe los centros de control respiratorio, lo que hace cada vez más difícil la inspiración. Esto ayuda a evitar distensión excesiva de los pulmones, y puede contribuir a la uniformidad de los ciclos de ventilación. Un reflejo inhibidor similar puede ocurrir durante la espiración. El reflejo de Hering-Breuer parece ser importante en el mantenimiento de la ventilación normal en el recién nacido. No obstante, los receptores de distensión pulmonar en adultos probablemente no están activos a volúmenes de ventilación pulmonar en reposo normales (500 ml por cada respiración), pero pueden contribuir al control respiratorio a volúmenes de ventilación pulmonar altos, como durante el ejercicio.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **apnea obstructiva del sueño** es un trastorno relativamente común en adultos, en el cual hay al menos 15 o más periodos de apnea (cada uno de los cuales dura por lo menos 10 s) por cada hora de sueño, debido a la oclusión temporal de las vías respiratorias superiores. La vía aérea superior orofaríngea se mantiene abierta durante el estado de vigilia por contracciones de más de 20 músculos esqueléticos. Durante el sueño, las vías aéreas faríngeas pueden estrecharse y producir apnea obstructiva del sueño debido a obesidad o a otras razones. La obstrucción produce periodos de P_{O_2} arterial baja y P_{CO_2} alta que estimulan reflejos de quimiorreceptores. Hay muchas otras consecuencias, entre ellas ronquidos fuertes; despertamiento parcial desde el sueño después de los periodos de apnea, lo que causa somnolencia diurna; vasodilatación cerebral, que produce una cefalea matutina; acidosis metabólica, para compensar la acidosis respiratoria producida por la P_{CO_2} alta (que se describe más adelante en este capítulo); hipertensión pulmonar, hipertensión sistémica e hipertrofia ventricular derecha como resultado de la hipertensión pulmonar. Las personas con apnea obstructiva del sueño a menudo usan dispositivos de *CPAP (presión positiva continua en las vías respiratorias)* por la noche para mantener abierta la vía aérea orofaríngea.

PUNTOS DE CONTROL

9a. Describa las funciones de centros en el tallo encefálico y la parte cervical de la médula espinal en la regulación de la respiración.

9b. Describa los efectos de la hiperventilación y del sostenimiento del aliento voluntarios sobre la P_{CO_2}, el pH y el contenido de oxígeno arteriales. Indique el grado relativo de cambios en estos valores.

10a. Usando un diagrama de flujo para mostrar un asa de retroalimentación negativa, explique la relación entre ventilación y P_{CO_2} arterial.

10b. Explique el efecto de la P_{CO_2} arterial aumentada sobre a) los quimiorreceptores en el bulbo raquídeo y b) los quimiorreceptores en los cuerpos aórtico y carotídeo.

10c. Explique la función de la P_{O_2} arterial en la regulación de la respiración. ¿Por qué aumenta la ventilación cuando una persona va a una altitud elevada?

16.6 HEMOGLOBINA Y TRANSPORTE DE OXÍGENO

La desoxihemoglobina se carga con oxígeno para formar oxihemoglobina en los capilares pulmonares, y una porción de la oxihemoglobina descarga su oxígeno en los capilares de la circulación sistémica. La fuerza del enlace entre la hemoglobina y el oxígeno y, así, la magnitud de la descarga, cambian en situaciones diferentes.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

11. Describir los cambios de la oxihemoglobina porcentual como una función de la P_{O_2} arterial y explicar cómo se relaciona esto con el transporte de oxígeno.

12. Describir las diversas condiciones que influyen sobre la curva de disociación de oxihemoglobina y el transporte de oxígeno.

Si los pulmones están funcionando de manera apropiada, la sangre que sale en las arterias pulmonares y viaja en las arterias sistémicas tiene una P_{O_2} de alrededor de 100 mmHg, lo que indica una concentración plasmática de oxígeno de aproximadamente 0.3 ml de O_2 por 100 ml de sangre; sin embargo, el contenido total de oxígeno de la sangre no se puede calcular si sólo se conoce la P_{O_2} del plasma. El contenido total de oxígeno no sólo depende de la P_{O_2} sino también de la concentración de hemoglobina. La sangre arterial puede transportar 1.34 ml de oxígeno por cada gramo de hemoglobina. Por consiguiente, si la P_{O_2} y la concentración de hemoglobina de la sangre arterial son normales, esta sangre transporta alrededor de 20 ml de O_2 por 100 ml de sangre (figura 16-31).

Hemoglobina

Casi todo el oxígeno en la sangre está contenido dentro de los eritrocitos, donde está enlazado químicamente a la **hemoglobina**. Cada molécula de hemoglobina consta de cuatro cadenas polipeptídicas llamadas *globinas* y cuatro moléculas de pigmento orgánicas en forma de disco, que contienen hierro, llamadas *hem* (figura 16-32).

La parte proteínica de la hemoglobina está compuesta de dos *cadenas* α idénticas, cada una de 141 aminoácidos de largo, y dos *cadenas* β idénticas, cada una de 146 aminoácidos de largo. Cada una de las cuatro cadenas polipeptídicas está combinada con un grupo hem. En el centro de cada grupo hem hay un átomo de hierro, que puede combinarse con una molécula de oxígeno. Así, una molécula de hemoglobina puede combinarse con cuatro moléculas de oxígeno —y puesto que hay alrededor de 280 millones de moléculas de hemoglobina por cada eritrocito, cada eritrocito puede transportar más de 1 000 millones de moléculas de oxígeno.

El hem normal contiene hierro en la forma reducida (Fe^{2+}, o hierro ferroso). De esta manera, el hierro puede compartir electrones y unirse con el oxígeno para formar **oxihemoglobina**. Cuando la oxihemoglobina se disocia para liberar oxígeno hacia los tejidos, el hierro hem aún se encuentra en la forma reducida (Fe^{2+}), y la hemoglobina recibe el nombre de **desoxihemoglobina** o **hemoglobina reducida**. Así, el término *oxihemoglobina* no es equivalente a hemoglobina oxidada; la hemoglobina no pierde un electrón (y queda oxidada) cuando se combina con el oxígeno. La hemoglobina oxidada, o **metahemoglobina**, tiene hierro en el estado oxidado (Fe^{3+}, o férrico).

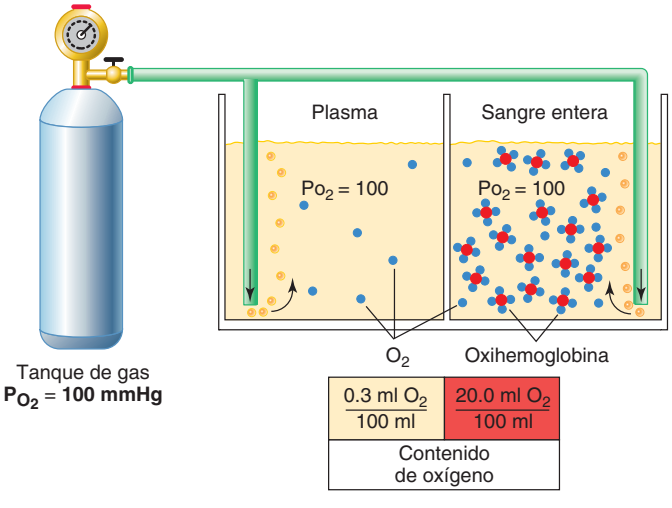


Figura 16-31 **Contenido de oxígeno de la sangre.** El plasma y la sangre entera que se llevan hacia equilibrio con la misma mezcla de gas tienen la misma P_{O_2} y, así, el mismo número de moléculas de oxígeno disueltas (que se muestran como puntos de color azul). No obstante, el contenido de oxígeno de la sangre entera es mucho mayor que el del plasma debido a la unión del oxígeno a la hemoglobina, que normalmente sólo se encuentra en los eritrocitos (que no se muestran).

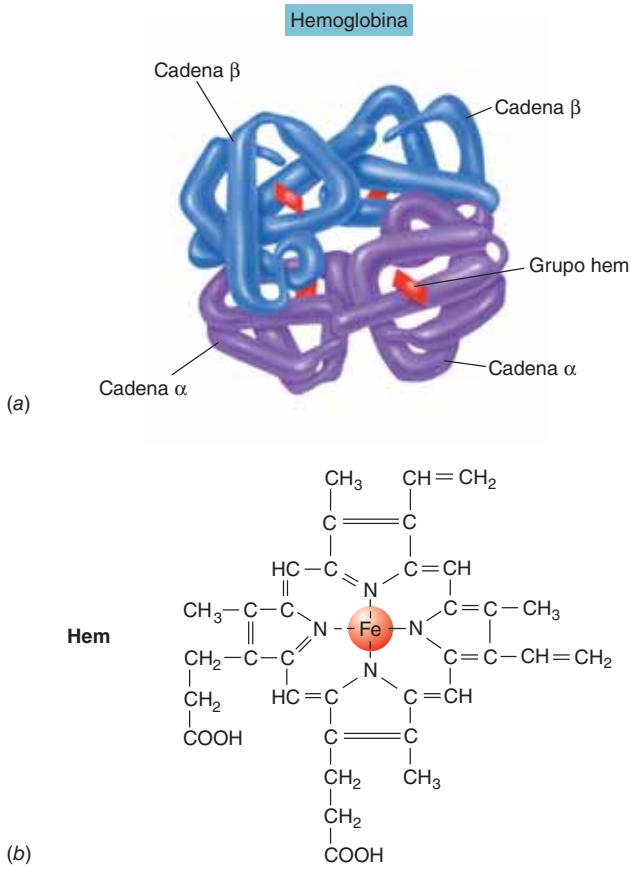


Figura 16-32 **Estructura de la hemoglobina.** *a*) Una ilustración de la estructura tridimensional de la hemoglobina, en la cual se muestran las dos cadenas polipeptídicas α y las dos cadenas polipeptídicas β. Los cuatro grupos hem están representados como estructuras planas con átomos de hierro (*esferas*) en el centro. *b*) Fórmula estructural para el hem.

De este modo, la metahemoglobina carece del electrón que necesita para formar un enlace con oxígeno, y no puede participar en el transporte de oxígeno. La sangre normalmente sólo contiene una pequeña cantidad de metahemoglobina, pero ciertos fármacos pueden aumentar esta cantidad.

En la **carboxihemoglobina**, que es otra forma anormal de la hemoglobina, el hem reducido está combinado con *monóxido de carbono* en lugar de con oxígeno. Puesto que el enlace con el monóxido de carbono es alrededor de 210 veces más fuerte que el enlace con el oxígeno, el monóxido de carbono tiende a desplazar el oxígeno en la hemoglobina, y permanece fijo a esta última conforme la sangre pasa por los capilares sistémicos.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

De acuerdo con las normas federales estadounidenses para aire limpio, el porcentaje de carboxihemoglobina en no fumadores activos debe ser de no más de 1.5%. Una concentración de carboxihemoglobina de más de 3% en no fumadores, o de más de 10% en fumadores, indica cierto grado de **intoxicación por monóxido de carbono**. Los casos más leves pueden producirse por respirar aire cargado de esmog y fumar cigarrillos; los casos más graves pueden ser el resultado de hornos defectuosos con ventilación inadecuada, y exposición a gases de combustión automotrices (a menudo debido a intentos suicidas). La intoxicación por monóxido de carbono puede causar lesión del corazón, daño neurológico, inflamación y otros problemas, además de los efectos negativos de la hipoxia. Las personas pueden tratarse con *oxígeno normobárico* (a presión de 1 atmósfera) o con *oxigenoterapia hiperbárica* (respiración de oxígeno al 100% a más de 1.4 atmósferas de presión) dentro de una cámara hiperbárica.

La **saturación porcentual de oxihemoglobina** (el porcentaje de oxihemoglobina de la hemoglobina total) se mide para evaluar qué tan bien los pulmones han oxigenado la sangre. El valor normal para la sangre arterial es de alrededor de 97%; el resto está compuesto de cantidades variables de desoxihemoglobina, carboxihemoglobina y metahemoglobina. La saturación de oxihemoglobina y la proporción de estas otras formas puede medirse porque cada tipo de hemoglobina tiene un color singular; cada una absorbe luz visible de manera diferente (tiene un *espectro de absorción* diferente). Esto da a la oxihemoglobina un color rojo jugo de tomate, mientras que la carboxihemoglobina tiene un color similar al jugo de arándano. La saturación de oxihemoglobina por lo general se mide con *un oxímetro de pulso* (descrito en la p. 550), pero puede medirse con mayor precisión en una muestra de sangre arterial usando un *aparato de sangre-gas*.

PISTAS de investigación clínica

Harry era taxista y fumaba cigarrillos, y sus análisis de sangre mostraron una saturación de carboxihemoglobina de 18%.

- ¿Cómo se relacionan estas observaciones?
- ¿Cuál es la importancia de la magnitud de saturación de carboxihemoglobina de Harry, en particular a la luz de los resultados de sus pruebas de función pulmonar?

Concentración de hemoglobina

La *capacidad de transporte de oxígeno* de la sangre entera está determinada por su concentración de hemoglobina. Si dicha concentración está por debajo de lo normal —en una afección llamada **anemia**—, el contenido de oxígeno de la sangre será anormalmente bajo; por el contrario, cuando la concentración de hemoglobina aumenta por arriba del rango normal —como ocurre en la **policitemia** (recuento alto de eritrocitos)—, la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre aumenta en consecuencia. Esto puede ocurrir como una adaptación a la vida a una altitud elevada.

La producción de hemoglobina y de eritrocitos en la médula ósea está controlada por una hormona llamada *eritropoyetina* (sección 13.2) producida por los riñones en respuesta a la hipoxia tisular. El suministro de una cantidad de oxígeno menor que lo normal a los riñones estimula la secreción de eritropoyetina —y, así, la producción de eritrocitos—. Los andrógenos también promueven la producción de eritrocitos, lo cual explica por qué la concentración de hemoglobina es de 1 a 2 por 100 ml más alta en varones que en mujeres.

Reacciones de carga y de descarga

La desoxihemoglobina y el oxígeno se combinan para formar oxihemoglobina; esto se llama **reacción de carga**. La oxihemoglobina, a su vez, se disocia para dar desoxihemoglobina y moléculas de oxígeno libre; esta es la **reacción de descarga**. La reacción de carga ocurre en los pulmones, y la de descarga en los capilares sistémicos.

Así, la carga y descarga puede mostrarse como una reacción reversible:

$$\text{Desoxihemoglobina} + O_2 \underset{\text{(tejidos)}}{\overset{\text{(pulmones)}}{\rightleftharpoons}} \text{Oxihemoglobina}$$

El grado al cual la reacción irá en cada dirección depende de dos factores: 1) la P_{O_2} del ambiente, y 2) la *afinidad*, o fuerza de enlace, entre la hemoglobina y el oxígeno. La P_{O_2} alta impulsa la ecuación hacia la derecha (favorece la reacción de carga); a la P_{O_2} alta de los capilares pulmonares, casi todas las moléculas de desoxihemoglobina se combinan con oxígeno. La P_{O_2} baja en los capilares sistémicos impulsa la reacción en la dirección opuesta para promover la descarga. La magnitud de esta descarga depende de qué tan bajos son los valores de P_{O_2}.

La afinidad entre la hemoglobina y el oxígeno también influye sobre las reacciones de carga y descarga. Un enlace muy fuerte favorecería la carga pero inhibiría la descarga; un enlace débil obstaculizaría la carga pero mejoraría la descarga. La fuerza del enlace entre la hemoglobina y el oxígeno en circunstancias normales es suficientemente fuerte, de manera que 97% de la hemoglobina que abandona los pulmones está en una forma de oxihemoglobina, pero el enlace es suficientemente débil de modo que se descarguen cantidades adecuadas de oxígeno para sostener la respiración aeróbica en los tejidos.

Curva de disociación de oxihemoglobina

La sangre en las arterias sistémicas, a una P_{O_2} de 100 mmHg, tiene un *porcentaje de saturación de oxihemoglobina de* 97% (lo que significa que 97% de la hemoglobina está en la forma de oxihemoglobina). Esta sangre es suministrada a los capilares sistémicos, donde el oxígeno se difunde hacia las células y se consume en la respiración aeróbica. De este modo, la sangre que sale en las venas sistémicas está reducida en oxígeno; tiene una P_{O_2} de alrededor de 40 mmHg, y un porcentaje de saturación de oxihemoglobina de aproximadamente 75% cuando una persona está en reposo (cuadro 16-7). En otras palabras, la sangre que entra a los tejidos contiene 20 ml de O_2 por 100 ml de sangre, y la que sale de los tejidos contiene 15.5 ml de O_2 por 100 ml de sangre (figura 16-33). Así, 22%, o 4.5 ml de O_2 de los 20 ml de O_2 por 100 ml de sangre, se descarga hacia los tejidos.

Una ilustración gráfica del porcentaje de saturación de oxihemoglobina a diferentes valores de P_{O_2} se llama **curva de disociación de oxihemoglobina** (figura 16-33). Los valores en este gráfico se obtienen al sujetar muestras de sangre *in vitro* a diferentes presiones parciales de oxígeno. Estos porcentajes de saturación de oxihemoglobina pueden usarse entonces para predecir cuáles serían los porcentajes de descarga *in vivo* con una diferencia dada de los valores de P_{O_2} arteriales y venosos.

La figura 16-33 muestra la diferencia entre la P_{O_2} arterial y venosa, y el porcentaje de saturación de oxihemoglobina en reposo. La cantidad relativamente grande de oxihemoglobina que queda en la sangre venosa en reposo sirve como una reserva de oxígeno. Si una persona deja de respirar, una reserva suficiente de oxígeno en la sangre mantendrá el encéfalo y el corazón vivos durante alrededor de 4 a 5 min sin el uso de técnicas de reanimación cardiopulmonar (CPR, del inglés *cardiopulmonary resuscitation*). Este aporte de reserva de oxígeno también puede utilizarse cuando los requerimientos de oxígeno de un tejido aumentan, como en los músculos que están haciendo ejercicio.

La curva de disociación de la oxihemoglobina tiene forma de S, o *sigmoidea*. El hecho de que es relativamente plana a valores de P_{O_2} altos indica que los cambios de la P_{O_2} dentro de este rango tienen poco efecto sobre la reacción de carga. Por ejemplo, sería necesario ascender hasta 3 050 m (10 000 pies) antes de que la saturación de oxihemoglobina de la sangre arterial disminuyera desde 97 hasta 93%. A elevaciones más comunes, el porcentaje de saturación de oxihemoglobina no sería significativamente distinto del valor de 97% al nivel del mar.

Empero, en la parte empinada de la curva sigmoidea, cambios pequeños de los valores de P_{O_2} producen grandes diferencias del porcentaje de saturación. Una disminución de la P_{O_2} *venosa* desde 40 mmHg hasta 30 mmHg, como podría ocurrir durante el ejercicio leve, corresponde a un cambio del porcentaje de saturación desde 75 hasta 58%. Dado que el porcentaje de saturación *arterial* por lo general aún es de 97% durante el ejercicio, el porcentaje de saturación venosa disminuido indica que se ha descargado más oxígeno hacia los tejidos. La diferencia entre los porcentajes de saturación arterial y venoso indica el porcentaje de descarga. En el ejemplo precedente, 97% – 75% = 22% de descarga en reposo, y 97% – 58% = 39% de descarga durante el ejercicio leve. Durante el ejercicio más pesado, la P_{O_2} venosa puede disminuir a 20 mmHg o menos, lo que indica un porcentaje de descarga de alrededor de 80%.

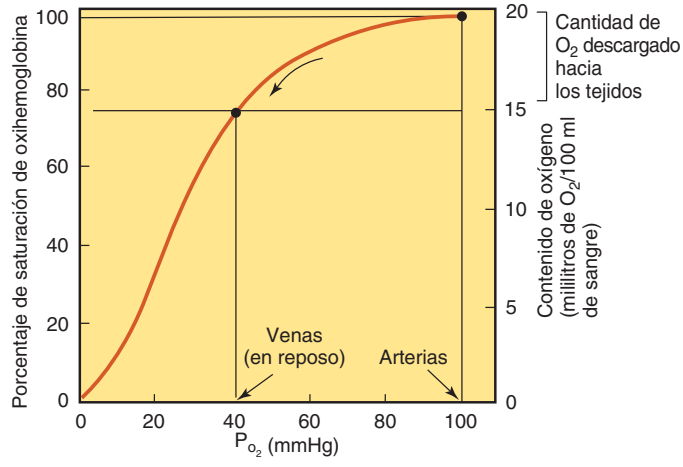


Figura 16-33 Curva de disociación de la oxihemoglobina. El porcentaje de saturación de la oxihemoglobina y el contenido de oxígeno en la sangre se muestran a diferentes valores de P_{O_2}. Note que el porcentaje de oxihemoglobina disminuye alrededor de 25% conforme la sangre pasa por el tejido desde las arterias hacia las venas, lo que da por resultado la descarga de alrededor de 5 ml de O_2 por 100 ml de sangre hacia los tejidos.

Efecto del pH y la temperatura sobre el transporte de oxígeno

Además de los cambios de la P_{O_2}, las reacciones de carga y descarga están influidas por cambios de la *afinidad* (la fuerza del enlace) de la hemoglobina por el oxígeno. Tales cambios aseguran que los músculos esqueléticos activos recibirán más oxígeno desde la sangre que el que reciben en reposo. Esto ocurre como resultado del pH disminuido y la temperatura aumentada en los músculos que están haciendo ejercicio.

La afinidad disminuye cuando el pH está disminuido, y aumenta cuando el pH está aumentado; esto se llama **efecto Bohr**. Cuando la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno se reduce, hay un poco menos de carga de la sangre con oxígeno

Cuadro 16-7 | Relación entre el porcentaje de saturación de oxihemoglobina y la P_{O_2} (a pH de 7.40 y temperatura de 37 °C)

P_{O_2} (mmHg)	100	80	61	45	40	36	30	26	23	21	19
Porcentaje de oxihemoglobina	97	95	90	80	75	70	60	50	40	35	30
	Sangre arterial				*Sangre venosa*						

en los pulmones, pero mayor descarga de oxígeno en los tejidos. El efecto neto es que los tejidos reciben más oxígeno cuando el pH de la sangre está disminuido (cuadro 16-8). Dado que el dióxido de carbono puede disminuir el pH (mediante la formación de ácido carbónico), el efecto Bohr ayuda a proporcionar más oxígeno a los tejidos cuando su producción de dióxido de carbono está aumentada por un metabolismo más rápido.

Cuando se analizan las curvas de disociación de la oxihemoglobina graficadas a diferentes valores de pH, puede observarse que la curva de disociación se desvía hacia la derecha por una disminución del pH, y hacia la izquierda por un aumento del pH (figura 16-34). Si se calcula el porcentaje de descarga (al restar el porcentaje de saturación de oxihemoglobina para sangre arterial y venosa), se observará que una *desviación* de la curva *hacia la derecha* indica una mayor descarga de oxígeno. Por el contrario, una *desviación hacia la izquierda* indica menos descarga pero carga de un poco más de oxígeno en los pulmones.

Cuando se construyen curvas de disociación de la oxihemoglobina a diferentes temperaturas, la curva se mueve hacia la derecha a medida que aumenta la temperatura. La desviación de la curva hacia la derecha indica que un aumento de la temperatura disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Un incremento de la temperatura debilita el enlace entre la hemoglobina y el oxígeno y, así, tiene el mismo efecto que una disminución del pH. Por ende, a temperaturas más altas se descarga más oxígeno hacia los tejidos que el que se descargaría si la fuerza del enlace fuera constante. Este efecto puede aumentar de manera significativa el aporte de oxígeno a los músculos que están calientes durante el ejercicio.

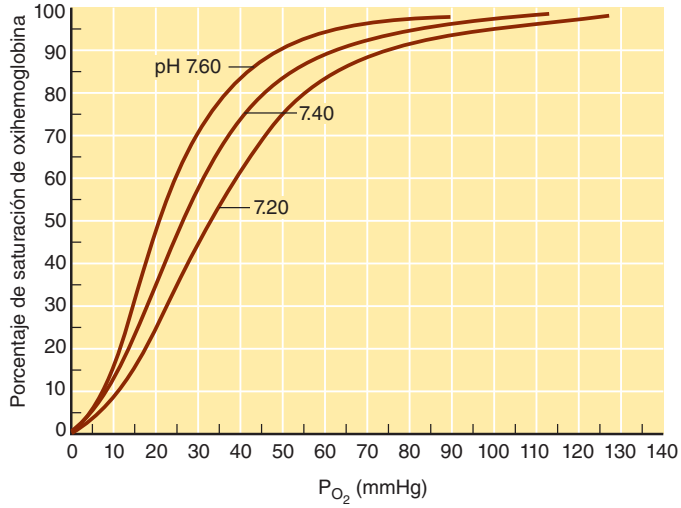


Figura 16-34 Efecto del pH sobre la curva de disociación de oxihemoglobina. Un decremento del pH (un aumento de la concentración de H^+) en sangre disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno a cada valor de P_{O_2}, lo que da por resultado una "desviación hacia la derecha" de la curva de disociación de oxihemoglobina. Esto se llama efecto Bohr. Una curva que se desvía hacia la derecha tiene un porcentaje de saturación de oxihemoglobina más bajo a cada P_{O_2}.
Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

Efecto del 2,3-DPG sobre el transporte de oxígeno

Los eritrocitos maduros carecen tanto de núcleo como de mitocondrias. Sin mitocondrias no pueden respirar de manera aeróbica; ¡las células mismas que transportan oxígeno son las únicas células en el cuerpo que no pueden usarlo! De este modo, los eritrocitos deben obtener energía por medio del metabolismo anaeróbico de glucosa. En un cierto punto de la vía glucolítica, ocurre una "reacción colateral" en los eritrocitos que da por resultado un producto singular —el **ácido 2,3-difosfoglicérico (2,3-DPG)**.

La enzima que produce el 2,3-DPG es inhibida por la oxihemoglobina. En consecuencia, cuando la concentración de oxihemoglobina está disminuida, la producción de 2,3-DPG está aumentada. Este incremento de la producción de 2,3-DPG puede ocurrir cuando la concentración total de hemoglobina es baja (en presencia de anemia) o cuando la P_{O_2} es baja (a una altitud elevada; figura 16-35). El 2,3-DPG se une a la desoxihemoglobina y la hace más estable, lo que favorece la conversión de la oxihemoglobina en desoxihemoglobina. Debido a esto, una mayor proporción de oxihemoglobina descargará su oxígeno y será convertida en desoxihemoglobina a cada valor de P_{O_2}. Así, una concentración aumentada de 2,3-DPG en los eritrocitos incrementa la descarga de oxígeno (cuadro 16-9) y desvía la curva de disociación de oxihemoglobina hacia la derecha.

Anemia

Cuando la concentración total de hemoglobina en la sangre disminuye por debajo de lo normal en la anemia, cada eritrocito produce cantidades aumentadas de 2,3-DPG. Una concentración normal de hemoglobina de 15 g por 100 ml descarga alrededor de 4.5 ml de O_2 por 100 ml en reposo, como se describió. Si la concentración de hemoglobina se redujera a la mitad, podría esperarse que los tejidos recibieran sólo la mitad de la

Cuadro 16-8 | Efecto del pH sobre la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y la descarga de oxígeno hacia los tejidos

pH	Afinidad	Contenido arterial de O_2 por 100 ml	Contenido venoso de O_2 por 100 ml	O_2 descargado hacia los tejidos por 100 ml
7.40	Normal	19.8 ml O_2	14.8 ml O_2	5.0 ml O_2
7.60	Aumentada	20.0 ml O_2	17.0 ml O_2	3.0 ml O_2
7.20	Disminuida	19.2 ml O_2	12.6 ml O_2	6.6 ml O_2

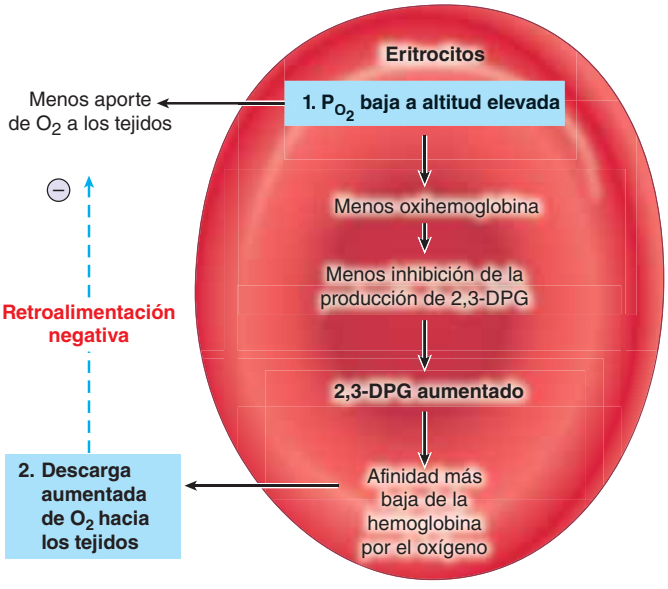


Figura 16-35. El 2,3-DPG promueve la descarga de oxígeno hacia los tejidos. Dado que la oxihemoglobina inhibe la producción de 2,3-DPG, una reducción del contenido de oxihemoglobina en los eritrocitos (como ocurre a la P_{O_2} baja propia de la altitud elevada) aumenta la producción de 2,3-DPG. Esto disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (aminora la fuerza del enlace), de modo que puede descargarse más oxígeno. La flecha punteada y el signo negativo indican la compleción de un asa de retroalimentación negativa.

cantidad normal de oxígeno (2.25 ml de O_2 por 100 ml). Con todo, en estas circunstancias en realidad se descarga hacia los tejidos una cantidad de hasta 3.3 ml de O_2 por 100 ml. Esto ocurre como resultado de un aumento de la producción de 2,3-DPG que causa un decremento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

Hemoglobina fetal

Los efectos del 2,3-DPG también son importantes en la transferencia de oxígeno desde la sangre materna hacia la fetal. En un adulto, las moléculas de hemoglobina están compuestas de dos cadenas α y dos cadenas β, como se describió, mientras que la hemoglobina fetal tiene dos cadenas γ en lugar de las cadenas β (las cadenas γ difieren de las cadenas β en 37 de sus aminoácidos). La **hemoglobina de adulto** normal en la madre **(hemoglobina A)** tiene la capacidad de unirse al 2,3-DPG. En contraste, la **hemoglobina fetal,** o **hemoglobina F**, no puede unirse al 2,3-DPG y, así, tienen afinidad más alta por el oxígeno que la hemoglobina A. Dado que la hemoglobina F puede tener un porcentaje de oxihemoglobina más alto que la hemoglobina A a una P_{O_2} dada, el oxígeno se transfiere desde la sangre materna hacia la fetal a medida que estas dos entran en estrecha proximidad en la placenta (figura 20-46).

APLICACIÓN CLÍNICA

La hemoglobina F es la principal forma de hemoglobina desde alrededor de las 11 semanas después de la concepción hasta aproximadamente la semana 38, cuando predomina la hemoglobina A. Esto comprende un cambio desde el gen que codifica para las cadenas γ hacia el que codifica para las cadenas β (ambos genes se encuentran en el cromosoma 11). Hacia el final de la lactancia, la producción de cadenas γ y hemoglobina fetal comprende menos de 1% de la hemoglobina total. Ese recambio es posible porque los eritrocitos constantemente se están destruyendo y reemplazando. El hem derivado de los eritrocitos destruidos se convierte en pigmento biliar, o *bilirrubina* (figura 18-22), que es eliminada en el feto mediante transferencia a través de la placenta. Después del nacimiento, el hígado fetal debe eliminar la bilirrubina al excretarla en la bilis. Dado que el hígado del feto a menudo no está suficientemente desarrollado para esta tarea, la concentración plasmática de bilirrubina puede aumentar, lo que causa una afección conocida como **ictericia fisiológica neonatal**. Colocar bajo luz azul a los recién nacidos que tienen esta afección convierte la bilirrubina en una forma más hidrosoluble, de modo que los riñones pueden eliminarla en la orina.

Defectos hereditarios de la estructura y función de la hemoglobina

Varias enfermedades de la hemoglobina se producen por defectos congénitos (hereditarios) de la parte proteínica de la hemoglobina. La **anemia de células falciformes**, una enfermedad que ocurre de manera casi exclusiva en personas de ascendencia africana, es portada en un estado recesivo por 8 a 11% de la población afroamericana. Esta enfermedad ocurre cuando una

Cuadro 16-9 | Factores que afectan la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y la posición de la curva de disociación de oxihemoglobina

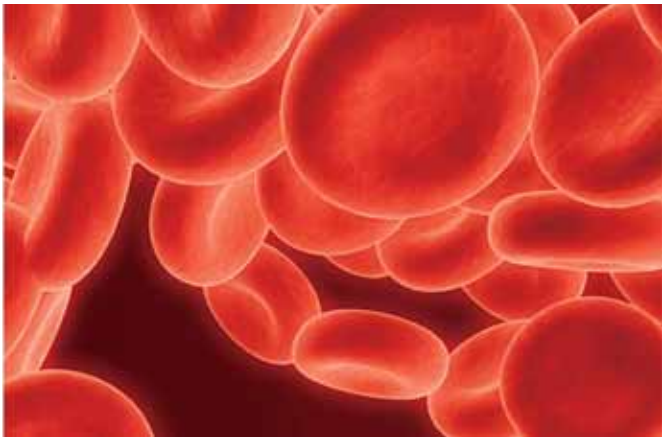
Factor	Afinidad	Posición de la curva	Comentarios
↓pH	Disminuida	Desviación hacia la derecha	Llamado efecto Bohr; aumenta el aporte de oxígeno durante la hipercapnia
↑Temperatura	Disminuida	Desviación hacia la derecha	Incrementa la descarga de oxígeno durante el ejercicio y la fiebre
↑2,3-DPG	Disminuida	Desviación hacia la derecha	Aumenta la descarga de oxígeno cuando hay decremento de la hemoglobina total o del contenido total de oxígeno; una adaptación a la anemia y la vida a altitud elevada

persona hereda el gen afectado de cada progenitor, y produce hemoglobina S en lugar de hemoglobina A normal. La hemoglobina S difiere de la hemoglobina A en que un aminoácido es sustituido por otro (un ácido glutámico por una valina) en las cadenas β de la hemoglobina, debido a un cambio de base única en el DNA del gen que codifica para las cadenas β.

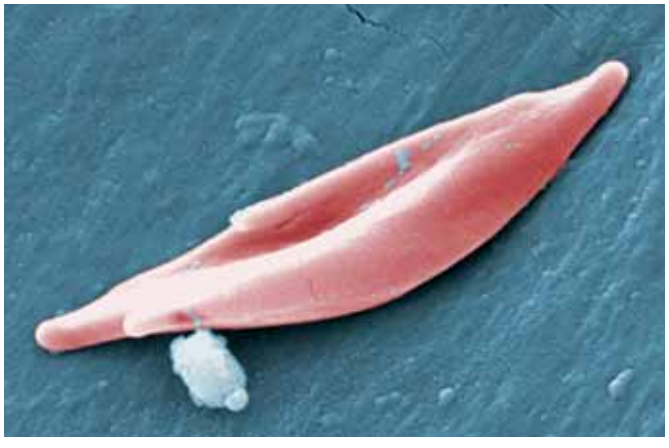
En condiciones de P_{O_2} baja, cuando la hemoglobina está desoxigenada, la hemoglobina S se polimeriza hacia fibras largas; esto hace que los eritrocitos tengan su forma falciforme característica (figura 16-36). También reduce su flexibilidad, que obstaculiza su capacidad para pasar a través de vasos estrechos y, así, reduce el flujo sanguíneo a través de órganos. Las fibras largas de la hemoglobina S también dañan la membrana plasmática de los eritrocitos y promueven la hemólisis, lo que lleva a diversas complicaciones. Además, los eritrocitos dañados pueden lesionar el endotelio vascular y causar síntomas adicionales de enfermedad de células falciformes. La anemia de células falciformes se trata con el fármaco *hidroxiurea*, que estimula la producción de cadenas γ de hemoglobina en lugar de cadenas β. Como resultado, se favorece la producción de eritrocitos que contienen hemoglobina fetal (hemoglobina F), y menos eritrocitos contienen hemoglobina S. Un paciente que no muestra respuesta a la hidroxiurea puede recibir un trasplante de médula ósea si hay disponible un hermano u otro donador idóneo. El trasplante de médula ósea plantea riesgos importantes, pero ofrece la posibilidad de curar la enfermedad de células falciformes de la persona.

La **talasemia** es cualquiera de una familia de enfermedades de la hemoglobina que predomina entre personas de ascendencia mediterránea. En la *talasemia α* hay decremento de la síntesis de las cadenas α de hemoglobina, mientras que en la *talasemia β* la síntesis de cadenas β está alterada. La talasemia β puede originarse por más de 200 mutaciones puntuales en el DNA, así como por deleciones de DNA raras. Esta diversidad de mutaciones produce una amplia gama de síntomas clínicos. Una de las compensaciones para talasemia es aumento de la síntesis de cadenas γ, lo que origina retención de grandes cantidades de hemoglobina F (hemoglobina fetal) hasta la adultez. Sin embargo, los pacientes con β-talasemia requieren transfusiones sanguíneas regulares. A últimas fechas se ha reportado un tratamiento al parecer exitoso con el uso de terapia génica (al insertar el gen que codifica para cadenas β normales en las células madre hematopoyéticas del paciente), pero no se han determinado la seguridad y la eficacia a largo plazo de este procedimiento.

Se ha mostrado que algunos tipos de hemoglobinas anormales son ventajosos en los ambientes en los cuales evolucionaron. Por ejemplo, los portadores de anemia de células falciformes (y que por ende tienen tanto hemoglobina A como hemoglobina S) muestran alta resistencia al paludismo. Esto se debe a que el parásito que causa el paludismo no puede vivir en eritrocitos que contienen hemoglobina S.



(*a*)



(*b*)

Figura 16-36 **Anemia de células falciformes.** *a*) Eritrocitos normales. *b*) Eritrocitos falciformes como se observan en el microscopio electrónico de barrido.

Mioglobina muscular

La **mioglobina** es un pigmento rojo que se encuentra de manera exclusiva en células de músculo estriado (sección 12.4). En particular, las fibras de músculo esquelético que tienen respiración aeróbica, de contracción lenta, y las células de músculo cardiaco, son ricas en mioglobina. La mioglobina es similar a la hemoglobina, pero tiene un hem en lugar de cuatro; por ende, puede combinarse con sólo una molécula de oxígeno.

La mioglobina tiene una afinidad más alta por el oxígeno que la hemoglobina y, por consiguiente, su curva de disociación está a la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina (figura 16-37). La forma de la curva de mioglobina también es diferente de la curva de disociación de oxihemoglobina. La curva de mioglobina es rectangular, lo que indica que el oxígeno sólo se liberará cuando la P_{O_2} se hace muy baja.

Dado que la P_{O_2} en las mitocondrias es muy baja (porque el oxígeno se incorpora hacia agua aquí), la mioglobina puede actuar como un "intermediario" en la transferencia de oxígeno desde la sangre hacia las mitocondrias dentro de las células musculares. La mioglobina también puede tener una función de almacenamiento de oxígeno, que es de particular importancia en el corazón. Durante la diástole, cuando el flujo sanguíneo coronario es mayor, la mioglobina puede cargarse con oxígeno. A continuación, este oxígeno almacenado puede liberarse durante la sístole, cuando las arterias coronarias se cierran por compresión por el miocardio que se está contrayendo.

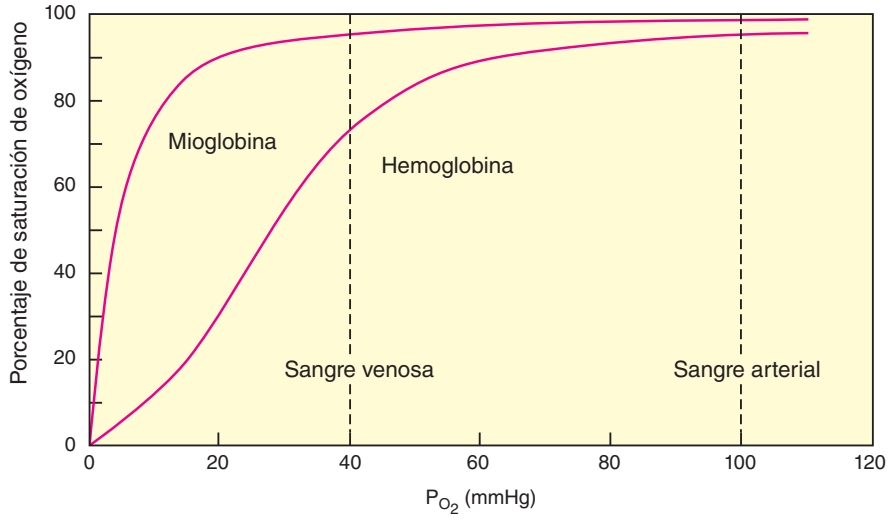


Figura 16-37 **Comparación de las curvas de disociación para la hemoglobina y la mioglobina.** La mioglobina es un pigmento de unión a oxígeno que se encuentra en los músculos esqueléticos. A la P_{O_2} de la sangre venosa, la mioglobina retiene casi todo su oxígeno, lo que indica que tiene afinidad más alta que la hemoglobina por el oxígeno. Sin embargo, la mioglobina libera su oxígeno a los valores de P_{O_2} muy bajos que se encuentran dentro de las mitocondrias.

PUNTOS DE CONTROL

11a. Use un gráfico para ilustrar los efectos de la P_{O_2} sobre las reacciones de carga y descarga.

11b. Dibuje una curva de disociación de oxihemoglobina y anote los valores de P_{O_2} para las sangres arterial y venosa en condiciones de reposo. Use este gráfico para mostrar los cambios de la descarga que ocurren durante el ejercicio.

12a. Explique cómo los cambios del pH y la temperatura afectan el transporte de oxígeno. Mencione cuándo ocurren esos cambios.

12b. Explique cómo una persona que tiene anemia o una persona a altitud elevada podría tener un aumento del porcentaje de descarga de oxígeno por la hemoglobina.

16.7 TRANSPORTE DE DIÓXIDO DE CARBONO

El dióxido de carbono es transportado en la sangre principalmente en forma de bicarbonato (HCO_3^-), que se libera cuando el ácido carbónico se disocia. El ácido carbónico se produce en su mayor parte en los eritrocitos a medida que la sangre pasa por los capilares sistémicos.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

13. Explicar cómo la sangre transporta el dióxido de carbono.

14. Explicar la relación entre la concentración sanguínea de dióxido de carbono y el pH de la sangre.

El dióxido de carbono es transportado por la sangre en tres formas: 1) como CO_2 *disuelto* en el plasma: el dióxido de carbono es alrededor de 21 veces más soluble que el oxígeno en el agua, y aproximadamente una décima parte del CO_2 sanguíneo total está disuelto en el plasma; 2) como *carbaminohemoglobina*: alrededor de una quinta parte del CO_2 sanguíneo total se transporta fijo a un aminoácido en la hemoglobina (la carbaminohemoglobina no debe confundirse con la carboxihemoglobina, que se forma cuando el monóxido de carbono se une a los grupos hem de la hemoglobina, y 3) como *ion bicarbonato*, que explica la mayor parte del CO_2 transportado por la sangre (figura 16-38).

El dióxido de carbono puede combinarse con agua para formar ácido carbónico. Esta reacción ocurre de manera espontánea en el plasma a un índice lento, pero sucede con mucha mayor rapidez dentro de los eritrocitos debido a la acción catalítica de la enzima **anhidrasa carbónica**. Dado que esta enzima se encuentra confinada a los eritrocitos, casi todo el ácido carbónico se produce ahí más que en el plasma. La formación de ácido carbónico a partir de CO_2 y agua es favorecida por la P_{CO_2} alta que se encuentra en los capilares de la circulación sistémica (este es un ejemplo de la *ley de acción de masas*; sección 4.2).

$$CO_2 + H_2O \xrightarrow[\text{alta } P_{CO_2}]{\text{anhidrasa carbónica}} H_2CO_3$$

Cambio de cloruro

Como resultado de catálisis por la anhidrasa carbónica dentro de los eritrocitos, se producen grandes cantidades de ácido carbónico a medida que la sangre pasa por los capilares sistémicos. La acumulación de concentraciones de ácido carbónico dentro de los eritrocitos favorece la disociación de estas moléculas hacia iones hidrógeno (protones, que contribuyen a la acidez de una solución) y HCO_3^- (bicarbonato), como se muestra mediante esta ecuación:

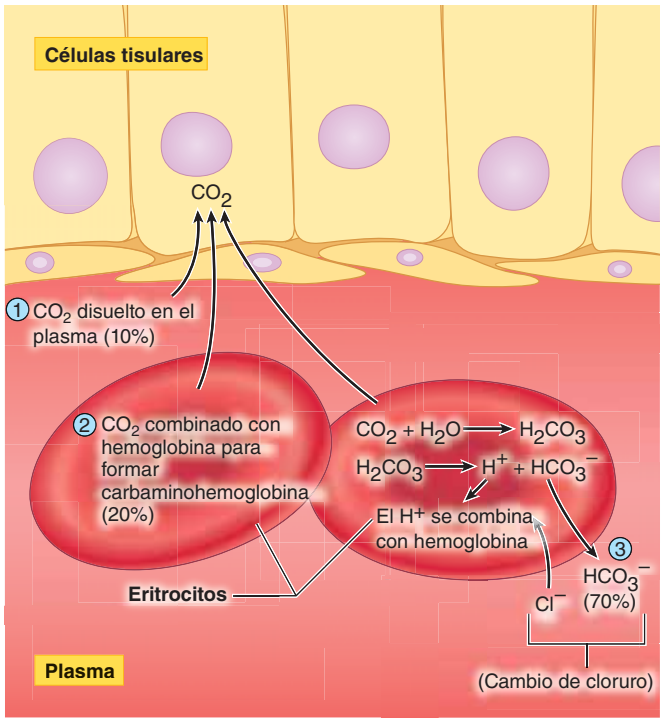


Figura 16-38 Transporte de dióxido de carbono y el cambio de cloruro. El dióxido de carbono es transportado en tres formas: 1) como gas CO_2 disuelto, 2) fijo a la hemoglobina como carbaminohemoglobina y 3) como ácido carbónico y bicarbonato. Los porcentajes indican la proporción de CO_2 en cada una de las formas. Note que cuando el bicarbonato (HCO_3^-) se difunde hacia afuera de los eritrocitos, el Cl^- se difunde hacia adentro para retener la neutralidad eléctrica. Este intercambio es el cambio de cloruro.

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

Los iones hidrógeno (H^+) liberados por la disociación de ácido carbónico son en su mayor parte amortiguados por su combinación con desoxihemoglobina dentro de los eritrocitos. Aunque los iones hidrógeno no amortiguados están libres para difundirse hacia afuera de los eritrocitos, se difunde más bicarbonato hacia afuera, hacia el plasma, que H^+. Como resultado del "atrapamiento" de iones hidrógeno dentro de los eritrocitos por su fijación a hemoglobina, y la difusión hacia afuera de bicarbonato, el interior del eritrocito gana una carga positiva neta, lo cual atrae iones cloruro (Cl^-), que entran a los eritrocitos a medida que sale HCO_3^-. Este intercambio de iones conforme la sangre viaja por los capilares tisulares se llama **cambio de cloruro** (figura 16-38).

La descarga de oxígeno aumenta por la unión de H^+ (liberado a partir del ácido carbónico) a la oxihemoglobina; se trata del *efecto Bohr* y da por resultado aumento de la conversión de oxihemoglobina en desoxihemoglobina. Ahora, la desoxihemoglobina se une al H^+ con mayor fuerza que la oxihemoglobina, de modo que el acto de descargar su oxígeno mejora la capacidad de la hemoglobina para amortiguar el H^+ liberado por el ácido carbónico. La eliminación de H^+ desde solución por su unión a hemoglobina a continuación actúa por medio de la ley de acción de masas para favorecer la producción continua de ácido carbónico, que incrementa la capacidad de la sangre para transportar dióxido de carbono. De esta manera, el transporte de dióxido de carbono aumenta la descarga de oxígeno y dicha descarga mejora el transporte de dióxido de carbono.

Cambio de cloruro inverso

Cuando la sangre llega a los capilares pulmonares (figura 16-39), la desoxihemoglobina se convierte en oxihemoglobina. Dado que la oxihemoglobina tiene una afinidad más débil por el H^+ que la desoxihemoglobina, los iones hidrógeno se liberan dentro de los eritrocitos. Esto atrae HCO_3^- desde el plasma, que se combina con H^+ y forma ácido carbónico:

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

En condiciones de P_{CO_2} más baja, como ocurre en los capilares pulmonares, la anhidrasa carbónica cataliza la conversión de ácido carbónico en dióxido de carbono y agua:

$$H_2CO_3 \xrightarrow[\text{baja } P_{CO_2}]{\text{anhidrasa carbónica}} CO_2 + H_2O$$

En resumen, conforme la sangre pasa por los capilares sistémicos la anhidrasa carbónica dentro de los eritrocitos convierte el dióxido de carbono en ácido carbónico. La disociación del ácido carbónico hacia bicarbonato y H^+ da lugar a la difusión de bicarbonato hacia afuera de los eritrocitos, hacia el plasma, en intercambio por cloruro. Esta parte de la historia del transporte de dióxido de carbono se describe como el cambio de cloruro.

Opera un **cambio de cloruro inverso** en los capilares pulmonares para convertir el ácido carbónico en H_2O y gas CO_2, que se elimina en el aire espirado (figura 16-39). Así la ventilación normal mantiene relativamente constantes las cifras de P_{CO_2}, ácido carbónico, H^+ y bicarbonato en las arterias sistémicas. Esto se requiere para mantener el equilibrio acidobásico de la sangre (figura 16-40), como se describe en la sección 16.8.

PUNTOS DE CONTROL

13a. Liste las maneras en las cuales el dióxido de carbono es transportado por la sangre, e indique el porcentaje del total transportado para cada una.

13b. ¿En qué parte del cuerpo ocurre el cambio de cloruro? Describa los pasos involucrados en el cambio de cloruro.

13c. ¿En qué parte del cuerpo ocurre el cambio de cloruro inverso? Describa este proceso.

14. Usando ecuaciones, muestre cómo se forman el ácido carbónico y el bicarbonato. Explique cómo el transporte de dióxido de carbono influye en el pH de la sangre.

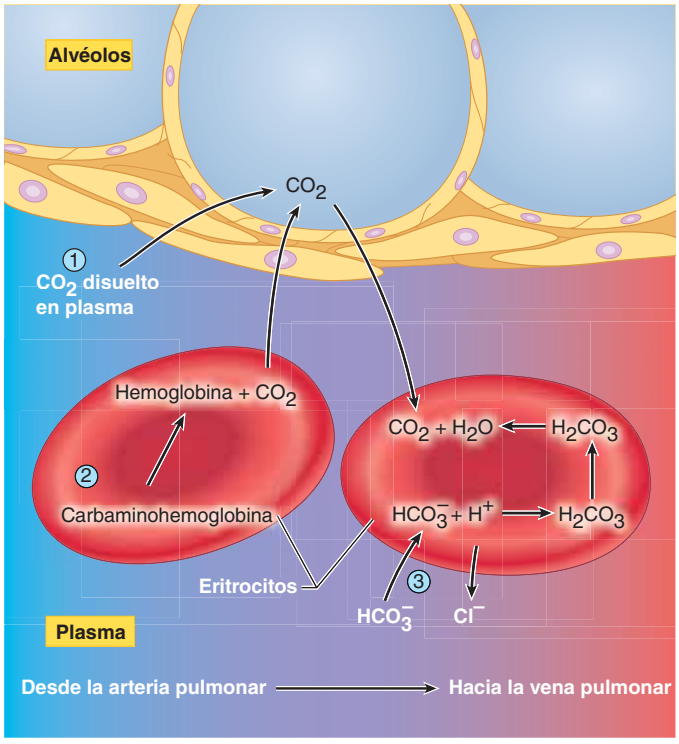


Figura 16-39 Cambio de cloruro inverso en los pulmones. El dióxido de carbono se libera desde la sangre conforme viaja a través de los capilares pulmonares. Durante este tiempo ocurre un "cambio de cloruro inverso", y el ácido carbónico se transforma en CO_2 y H_2O. El CO_2 se elimina en el aire exhalado. Las fuentes de dióxido de carbono en la sangre son 1) CO_2 disuelto, 2) carbaminohemoglobina y 3) bicarbonato (HCO_3^-).

16.8 EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO DE LA SANGRE

El pH del plasma sanguíneo se mantiene dentro de un rango de valores estrecho mediante las funciones de los pulmones y los riñones. Los pulmones regulan la concentración de dióxido de carbono de la sangre, y los riñones regulan la concentración de bicarbonato.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

15. Describir el balance acidobásico de la sangre y explicar cómo está influido por el sistema respiratorio.

Principios del equilibrio acidobásico

El plasma sanguíneo dentro de las arterias normalmente tiene un pH de 7.35 a 7.45, con un promedio de 7.40. Usando la definición de pH descrita en el capítulo 2, esto significa que la sangre arterial tiene una concentración de H^+ de alrededor de $10^{-7.4}$ molar. Algunos de estos iones hidrógeno se derivan de la ionización de ácido carbónico formado a partir de dióxido de carbono y agua, como se indica en estas ecuaciones:

$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$$

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

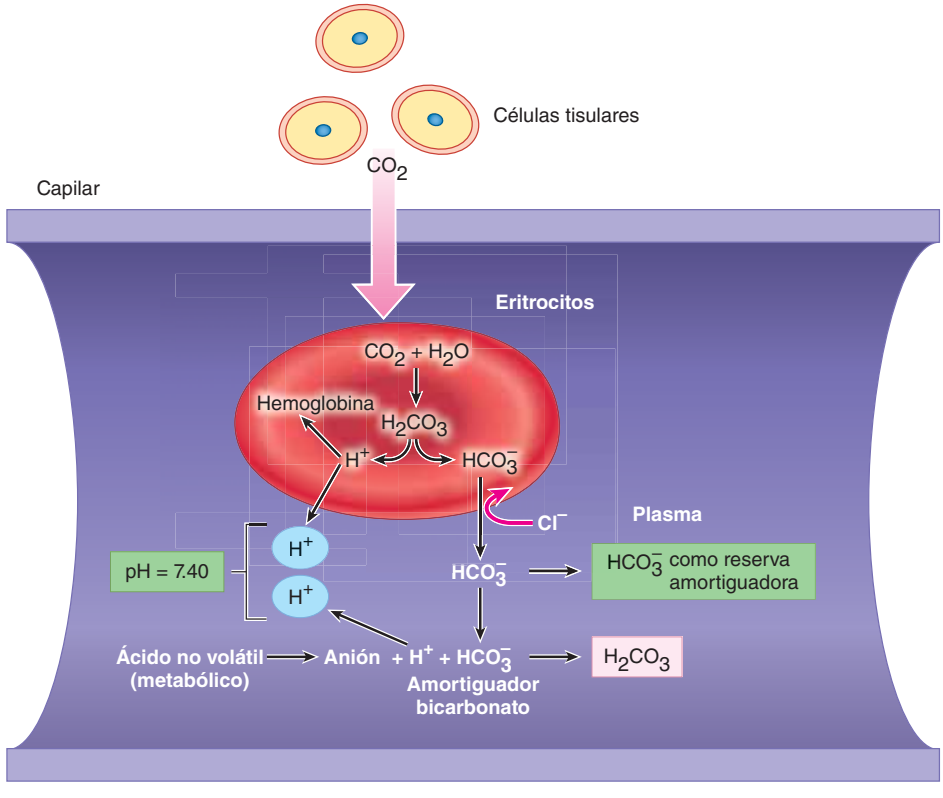


Figura 16-40 Efecto del bicarbonato sobre el pH de la sangre. El bicarbonato liberado hacia el plasma desde los eritrocitos amortigua el H^+ producido por la ionización de ácidos metabólicos (ácido láctico, ácidos grasos, cuerpos cetónicos y otros). La unión del H^+ a la hemoglobina también promueve la descarga de O_2.

Como se describió, el dióxido de carbono producido por las células tisulares por medio de respiración aeróbica es transportado en su mayor parte como bicarbonato en el plasma sanguíneo (figura 16-39). Durante el cambio de cloruro inverso que ocurre en los capilares pulmonares, el bicarbonato es convertido en ácido carbónico y a continuación cambiado hacia dióxido de carbono. Dado que el CO_2 es un gas volátil que se libera en el aire espirado, el ácido carbónico se denomina *ácido volátil.* Esto es importante porque su concentración en sangre es regulada de manera singular por la respiración. Todos los otros ácidos en la sangre —incluso ácido láctico, ácidos grasos, cuerpos cetónicos y otros— son *ácidos no volátiles* que no pueden ser eliminados por medio de la ventilación.

En circunstancias normales, el H^+ liberado por ácidos metabólicos no volátiles no afecta el pH de la sangre porque estos iones hidrógeno están unidos a moléculas que funcionan como *amortiguadores.* El principal amortiguador en el plasma es el ion *bicarbonato* (HCO_3^-), y amortigua H^+ como se muestra en la figura 16-40 y se describe en esta ecuación:

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

Esta reacción amortiguadora no podría continuar para siempre porque el HCO_3^- libre finalmente desaparecería. Si ocurriera esto, la concentración de H^+ aumentaría, y el pH de la sangre disminuiría. Aun así, en circunstancias normales, el H^+ excesivo se elimina en la orina mediante los riñones. Por medio de esta acción, y mediante su capacidad para producir bicarbonato, los riñones se encargan de mantener una concentración normal de bicarbonato libre en el plasma. En la sección 17.5, se describe el papel de los riñones en el equilibrio acidobásico.

Una disminución del pH sanguíneo por debajo de 7.35 se llama **acidosis** porque el pH está hacia el lado ácido de lo normal. La acidosis no significa ácido (pH de menos de 7); por ejemplo, un pH sanguíneo de 7.2 representa acidosis grave. De modo similar, un aumento del pH de la sangre por arriba de 7.45 recibe el nombre de **alcalosis**. Estos dos estados se clasifican en componentes respiratorio y metabólico del equilibrio acidobásico (cuadro 16-10).

La **acidosis respiratoria** se origina por ventilación insuficiente (hipoventilación), que da por resultado un aumento de la concentración plasmática de dióxido de carbono y, así, de ácido carbónico. En contraste, la **alcalosis respiratoria** se produce por ventilación excesiva (hiperventilación). La **acidosis metabólica** puede sobrevenir por producción excesiva de ácidos no volátiles; por ejemplo, puede ser el resultado de producción excesiva de cuerpos cetónicos en la diabetes mellitus no controlada (sección 19.4). También puede aparecer por la pérdida de bicarbonato, en cuyo caso no habría suficiente bicarbonato libre para amortiguar los ácidos no volátiles (esto ocurre en la diarrea debido a la pérdida de bicarbonato derivado del jugo pancreático; sección 18.5). En contraste, la **alcalosis metabólica** puede depender de demasiado bicarbonato (quizá por administración por vía intravenosa) o de ácidos no volátiles insuficientes (tal vez como resultado de vómitos excesivos). Los vómitos excesivos pueden causar alcalosis metabólica por pérdida del ácido en el jugo gástrico, que normalmente se absorbe desde el intestino hacia la sangre.

Puesto que el **componente respiratorio** del equilibrio acidobásico está representado por la concentración plasmática de dióxido de carbono, y el **componente metabólico** está representado por la concentración de bicarbonato libre, el estudio del equilibrio acidobásico puede simplificarse. Un pH normal en sangre arterial se obtiene cuando hay una proporción apropiada entre bicarbonato y dióxido de carbono. Es posible calcular el pH dados estos valores, y un pH normal se obtiene cuando la proporción de estas concentraciones es de 20 a 1. Esto es proporcionado por la **ecuación de Henderson-Hasselbalch:**

$$pH = 6.1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0.03P_{CO_2}}$$

donde P_{CO_2} es la presión parcial de CO_2, que es proporcional a su concentración.

La acidosis o la alcalosis respiratoria ocurre cuando la concentración de dióxido de carbono es anormal. La acidosis y la alcalosis metabólicas suceden cuando la concentración de bicarbonato es anormal (cuadro 16-11). De cualquier modo, a menudo, una alteración primaria en un área (p. ej., acidosis metabólica) se acompañará de cambios secundarios en otra área (p. ej., alcalosis respiratoria). Es importante que el personal de hospitales identifique y trate el área de alteración primaria, pero ese análisis yace fuera del objetivo de esta exposición.

Cuadro 16-10 | Términos usados para describir el equilibrio acidobásico

Término	Definición
Acidosis respiratoria	Aumento de la retención de CO_2 (debido a hipoventilación), que puede dar por resultado acumulación de ácido carbónico y, así, una disminución del pH en sangre hasta cifras por debajo de lo normal
Acidosis metabólica	Producción aumentada de ácidos "no volátiles", como ácido láctico, ácidos grasos y cuerpos cetónicos, o pérdida del bicarbonato en sangre (como por diarrea), lo que da por resultado una disminución del pH en sangre hasta cifras por debajo de lo normal
Alcalosis respiratoria	Aumento del pH en sangre debido a pérdida de CO_2 y ácido carbónico (por hiperventilación)
Alcalosis metabólica	Incremento del pH en sangre producido por pérdida de ácidos no volátiles (como vómito excesivo) o por acumulación excesiva de base bicarbonato
Acidosis o alcalosis compensada	La acidosis o alcalosis metabólica se compensa parcialmente por cambios opuestos de la concentración de ácido carbónico en sangre (mediante cambios de la ventilación). La acidosis o alcalosis respiratoria se compensan en parte por retención o excreción aumentada de bicarbonato en la orina

Ventilación y equilibrio acidobásico

En términos de regulación acidobásica, el equilibrio acidobásico de la sangre se divide en el *componente respiratorio* y el *componente metabólico.* El componente respiratorio se refiere a la concentración de dióxido de carbono en la sangre, según se mide por su P_{CO_2}. Como su nombre lo indica, el componente

Cuadro 16-11 | Clasificación de los componentes metabólico y respiratorio de la acidosis y la alcalosis

CO_2 plasmático	HCO_3^- plasmático	Afección	Causas
Normal	Bajo	Acidosis metabólica	Producción aumentada de ácidos "no volátiles" (ácido láctico, cuerpos cetónicos y otros), o pérdida de HCO_3^- en diarrea
Normal	Alto	Alcalosis metabólica	Vómito de ácido gástrico; hiperpotasemia; administración excesiva de esteroides
Bajo	Bajo	Alcalosis respiratoria	Hiperventilación
Alto	Alto	Acidosis respiratoria	Hipoventilación

Cuadro 16-12 | Efecto de la función pulmonar sobre el equilibrio acidobásico en sangre

Estado	pH	P_{CO_2}	Ventilación	Causa o compensación
Normal	7.35 a 7.45	39 a 41 mmHg	Normal	No aplicable
Acidosis respiratoria	Bajo	Alta	Hipoventilación	Causa de la acidosis
Alcalosis respiratoria	Alto	Baja	Hiperventilación	Causa de la alcalosis
Acidosis metabólica	Bajo	Baja	Hiperventilación	Compensación para acidosis
Alcalosis metabólica	Alto	Alta	Hipoventilación	Compensación para alcalosis

respiratorio está regulado por el sistema respiratorio. El componente metabólico está controlado por los riñones (sección 17.5).

En circunstancias normales, la ventilación se ajusta para que lleve el mismo ritmo que el índice metabólico, de modo que la P_{CO_2} arterial permanezca dentro del rango normal. En la **hipoventilación**, la ventilación es insuficiente para "eliminar" el dióxido de carbono y mantener una P_{CO_2} normal. De hecho, la hipoventilación puede definirse desde el punto de vista operativo como una P_{CO_2} arterial anormalmente alta. En estas circunstancias, la concentración de ácido carbónico es excesivamente alta y ocurre *acidosis respiratoria*.

Por el contrario, en la **hiperventilación** el índice de ventilación es mayor que el índice de producción de CO_2. Por ende, la P_{CO_2} arterial disminuye de modo que se forma menos ácido carbónico que en condiciones normales. La disminución del ácido carbónico aumenta el pH en sangre y ocurre *alcalosis respiratoria*. La hiperventilación puede causar mareo porque también aumenta el pH del líquido cefalorraquídeo y del líquido intersticial del cerebro, lo que induce vasoconstricción cerebral. La reducción resultante del flujo sanguíneo cerebral produce el mareo.

Un cambio del pH de la sangre, producido por alteraciones del componente respiratorio o del metabólico del equilibrio acidobásico, puede compensarse parcialmente por medio de un cambio en el otro componente; por ejemplo, una persona con acidosis metabólica presentará hiperventilación. Esto se debe a que una concentración aumentada de H^+ en sangre (disminución del pH) estimula los cuerpos aórtico y carotídeo. Como resultado de la hiperventilación, se produce una alcalosis respiratoria secundaria. La persona aún tiene acidosis, pero no tanta como sucedería sin la compensación. Así, las personas con acidosis metabólica parcialmente compensada tendrían un pH bajo, que se acompañaría de una P_{CO_2} baja en sangre como resultado de la hiperventilación. De modo similar, la alcalosis metabólica se compensa parcialmente por medio de la retención de ácido carbónico debido a hipoventilación (cuadro 16-12).

PISTAS de investigación clínica

Harry tuvo una P_{CO_2} arterial anormalmente alta y un pH arterial de 7.15 cuando fue llevado al hospital.

- ¿Cómo se relacionan estas mediciones?
- ¿Qué causó estos estados, y cómo se corrigieron?

PUNTOS DE CONTROL

15a. Defina los términos *acidosis* y *alcalosis*. Identifique los dos componentes del equilibrio acidobásico de la sangre.

15b. Explique las funciones de los pulmones y los riñones en el mantenimiento del equilibrio acidobásico de la sangre.

15c. Describa las funciones del bicarbonato y del ácido carbónico en la sangre.

15d. Describa los efectos de la hiperventilación y de la hipoventilación sobre el pH sanguíneo y explique los mecanismos involucrados.

15e. Explique por qué una persona con cetoacidosis presenta hiperventilación. ¿Cuáles son los beneficios potenciales de la hiperventilación en estas circunstancias?

16.9 EFECTOS DEL EJERCICIO Y DE LA ALTITUD ELEVADA SOBRE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

Los gases y el pH en sangre arterial no cambian de manera significativa durante el ejercicio moderado porque la ventilación aumenta para llevar el mismo ritmo que el metabolismo aumentado. A altitud elevada también se hacen ajustes tanto del control de la ventilación como de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

16. Describir los cambios en el sistema respiratorio que ocurren en respuesta al entrenamiento con ejercicio y a la altitud elevada.

17. Describir las adaptaciones del sistema respiratorio a la vida a altitud elevada.

Durante el ejercicio y la aclimatación a una altitud elevada suceden cambios de la ventilación y del aporte de oxígeno. Estos cambios ayudan a compensar el índice metabólico aumentado durante el ejercicio, y la P_{O_2} arterial disminuida a altitudes elevadas.

Ventilación durante el ejercicio

Tan pronto como una persona empieza a hacer ejercicio, la respiración se hace más profunda y más rápida para producir un volumen total por minuto que es muchas veces el valor en reposo. Esta ventilación aumentada, particularmente en atletas bien entrenados, coincide con mucha precisión con el incremento simultáneo del consumo de oxígeno y de la producción de dióxido de carbono por los músculos que están haciendo ejercicio. De este modo, la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH en sangre arterial permanecen sorprendentemente constantes durante el ejercicio (figura 16-41).

Es tentador suponer que la ventilación aumenta durante el ejercicio como resultado del incremento de la producción de CO_2 por los músculos que están haciendo ejercicio. Como quiera que sea, la ventilación y la producción de CO_2 aumentan de manera simultánea, de modo que las mediciones de la P_{CO_2} en sangre durante el ejercicio no son significativamente más altas que en reposo. Por ende, los mecanismos de los cuales depende la ventilación aumentada durante el ejercicio deben ser más complejos.

Se han propuesto dos clases de mecanismos —*neurogénico* y *humoral*— para explicar la ventilación aumentada que ocurre durante el ejercicio. Los mecanismos neurogénicos posibles comprenden: 1) la actividad nerviosa sensorial proveniente de las extremidades que están haciendo ejercicio quizá estimule los músculos respiratorios, sea por medio de reflejos espinales o mediante los centros respiratorios del tallo encefálico, y 2) aferencias provenientes de la corteza cerebral tal vez estimulan los centros del tallo encefálico para modificar la ventilación. Estas teorías miogénicas ayudan a explicar el incremento inmediato de la ventilación que ocurre conforme empieza el ejercicio.

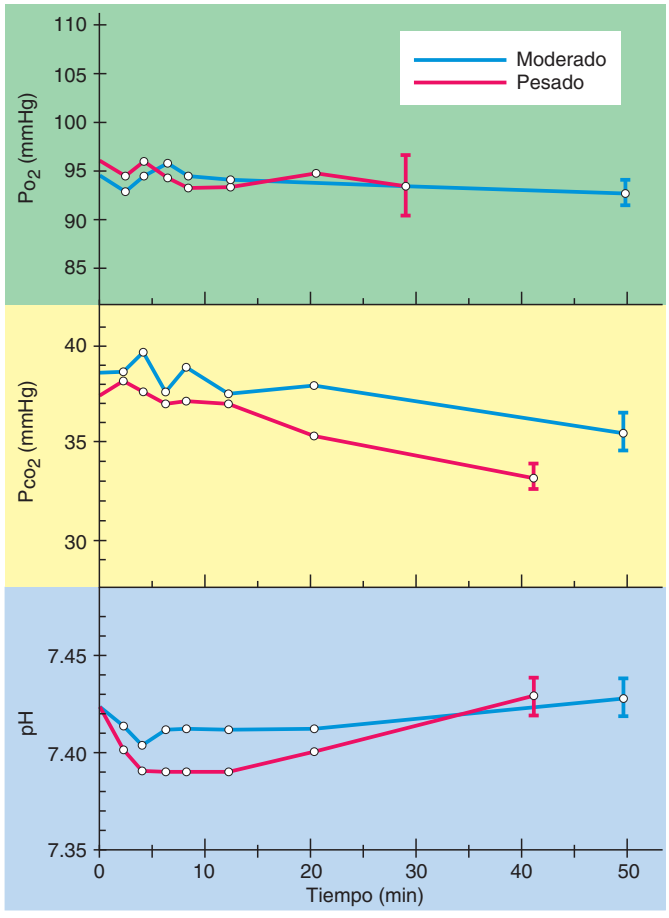


Figura 16-41 Efecto del ejercicio sobre los gases y el pH en sangre arterial. Note que durante los primeros minutos de ejercicio moderado y pesado no hay cambios constantes o importantes en estas medidas, y que sólo la P_{CO_2} cambia (en realidad disminuye) durante el ejercicio más prolongado.

La ventilación rápida y profunda continúa después de que ha cesado el ejercicio, lo que sugiere que factores humorales (químicos) en la sangre también pueden estimular la ventilación durante el ejercicio. Dado que la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH de las muestras de sangre de sujetos que están haciendo ejercicio se encuentran dentro del rango en reposo, estas teorías humorales proponen que 1) la P_{CO_2} y el pH en la región de los quimiorreceptores pueden ser diferentes de estos valores "torrente abajo", donde se obtienen las muestras de sangre, y 2) que variaciones cíclicas en estos valores que no pueden detectarse mediante muestras de sangre quizá estimulen los quimiorreceptores. La evidencia sugiere que mecanismos tanto miogénicos como humorales están involucrados en la **hiperpnea**, o el volumen total por minuto aumentado, propios del ejercicio. (El volumen por minuto total está aumentado en presencia tanto de hiperpnea como de hiperventilación, pero en presencia de hiperventilación también hay un decremento de la P_{CO_2} en sangre arterial.)

Umbral de lactato y entrenamiento de resistencia

Al principio del ejercicio, el sistema cardiovascular puede ser incapaz de suministrar cantidades adecuadas de oxígeno a los músculos que están haciendo ejercicio, debido al retraso de tiempo requerido para hacer ajustes cardiovasculares apropia-

Cuadro 16-13 | Cambios de la función respiratoria durante el ejercicio

Variable	Cambio	Comentarios
Ventilación	Aumentada	En el ejercicio moderado, la ventilación coincide con el índice metabólico aumentado. No se entienden del todo los mecanismos de los cuales depende el incremento de la ventilación
Gases en sangre	No hay cambio	Las mediciones de gases en sangre durante el ejercicio leve y moderado muestran poco cambio porque la ventilación aumenta para coincidir con el aumento del consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono por los músculos
Aporte de oxígeno a los músculos	Aumentado	Aunque el contenido total de oxígeno y la P_{O_2} no aumentan durante el ejercicio, hay un incremento del índice de flujo sanguíneo hacia los músculos que están haciendo ejercicio
Extracción de oxígeno por los músculos	Aumentada	El consumo aumentado de oxígeno disminuye la P_{O_2} tisular y la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (debido al efecto de la temperatura aumentada). Como resultado, se descarga más oxígeno, de modo que la sangre venosa contiene una saturación más baja de oxihemoglobina que en reposo. Este efecto aumenta por entrenamiento de resistencia

dos. Por tanto, durante este tiempo los músculos metabolizan de manera anaeróbica y puede aparecer un dolor abdominal transitorio relacionado con el ejercicio ("dolor de caballo") —posiblemente debido a la hipoxia del diafragma—. Después que se han hecho muchos ajustes cardiovasculares y pulmonares, una persona puede experimentar un "segundo aire" cuando los músculos están recibiendo suficiente oxígeno para sus necesidades.

El ejercicio pesado continuo puede hacer que una persona alcance el **umbral de lactato**, que es la tasa de consumo de oxígeno máxima que puede alcanzarse antes de que el metabolismo anaeróbico produzca un incremento de la concentración de lactato en sangre. Esto por lo general ocurre cuando la persona que está haciendo ejercicio alcanza 50 a 70% de la captación máxima de oxígeno. El incremento de la concentración de ácido láctico se debe a las limitaciones aeróbicas de los músculos; no se debe a función inadecuada del sistema cardiovascular. De hecho, la saturación arterial de oxihemoglobina permanece en 97% y la sangre venosa que drena desde los músculos contiene oxígeno no usado.

El umbral de lactato es más alto en atletas con entrenamiento de resistencia que en otras personas. Estos atletas, debido a su gasto cardiaco más alto, tienen un índice más alto de aporte de oxígeno hacia sus músculos. El entrenamiento de resistencia también aumenta el contenido de mitocondrias y de enzimas del ciclo de Krebs en el músculo esquelético (sección 12.4), lo que permite que los músculos utilicen más del oxígeno que les aporta la sangre arterial. El cuadro 16-13 resume los efectos del ejercicio y del entrenamiento de resistencia sobre la función respiratoria.

Aclimatación a altitud elevada

Cuando una persona que reside en una región cerca del nivel del mar se muda a una elevación significativamente más alta, ocurren varios ajustes de la función respiratoria para compensar la P_{O_2} disminuida a la altitud más elevada. Estos ajustes comprenden cambios de la ventilación, de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, y de la concentración total de hemoglobina.

Por ejemplo, la referencia al cuadro 16-14 indica que a una altitud de 2 287.5 m (7 500 pies) la P_{O_2} de la sangre arterial es de 69 a 74 mmHg (en comparación con 90 a 95 mmHg al nivel del mar). Este cuadro también indica que el porcentaje de saturación de oxihemoglobina a esta altitud es de 92 a 93%, en comparación con aproximadamente 97% al nivel del mar. Por ende, la cantidad de oxígeno fijo a la hemoglobina y, así, el contenido total de oxígeno de la sangre, están disminuidos. Además, el índice al cual puede suministrarse oxígeno a las células (por el líquido tisular derivado del plasma) después de que se disocia desde la oxihemoglobina, está reducido a la altitud más elevada. Esto se debe a que la concentración máxima de oxígeno que puede disolverse en el plasma disminuye de una manera lineal con el decremento de la P_{O_2}. Así, las personas pueden experimentar fatiga rápida incluso a elevaciones más moderadas (p. ej., 1 525 a 1 830 m), a las cuales la saturación de oxihemoglobina sólo está un poco disminuida. Las compensaciones hechas por el sistema respiratorio reducen de manera gradual la magnitud de la fatiga causada por una cantidad dada de esfuerzo a altitudes elevadas.

Cuadro 16-14 | Mediciones de gases en sangre a diferentes altitudes

Altitud	P_{O_2} arterial (mmHg)	Porcentaje de saturación de oxihemoglobina	P_{O_2} arterial (mmHg)
Nivel del mar	90-95	97%	40
1 524 m (5 000 pies)	75-81	95%	32-33
2 286 m (7 500 pies)	69-74	92-93%	31-33
4 572 m (15 000 pies)	48-53	86%	25
6 096 m (20 000 pies)	37-45	76%	20
7 620 m (25 000 pies)	32-39	68%	13
8 848 m (29 029 pies)	26-33	58%	9.5-13.8

Fuente: Tomado de P. H. Hackett *et al*., "High Altitude Medicine". En: *Management of Wilderness and Environmental Emergencies,* 2d ed., editado por Paul S. Auerbach y Edward C. Geehr. Copyright © 1989 Mosby-Yearbook. Reimpreso con autorización.

Cambios de la ventilación

Empezando a altitudes tan bajas como 1 500 m (5 000 pies), la P_{O_2} arterial disminuida estimula los cuerpos carotídeos para que produzcan un aumento de la ventilación; esto se conoce como **respuesta ventilatoria hipóxica**. La respiración aumentada es hiperventilación, que disminuye la P_{CO_2} arterial (cuadro 16-14) y, así, produce una alcalosis respiratoria. El pH del líquido intersticial y cefalorraquídeo se torna alcalótico. Tras un par de días, los riñones aumentan su excreción urinaria de bicarbonato, y hay una cantidad reducida de bicarbonato en el líquido cefalorraquídeo. Esto ayuda a mover el pH de la sangre y el líquido cefalorraquídeo de regreso a lo normal. Sin embargo, los cuerpos carotídeos permanecen sensibles a la P_{O_2} baja y, así, el volumen total por minuto queda estabilizado después de algunos días a alrededor de 2.5 L/min más alto que al nivel del mar.

Un ejemplo extremo de la respuesta ventilatoria hipóxica fue medido en montañistas que escalaron el monte Everest sin oxígeno complementario; a casi 8 540 m (28 000 pies) (cercano de la cumbre a 8 854 m [29 029 pies]), su P_{O_2} arterial promedio fue de 24.6 mmHg, y la P_{CO_2} arterial promedio se midió en 13.3 mmHg. Esta P_{CO_2} es significativamente más baja que el valor normal al nivel del mar (unos 40 mmHg), indicativo de hiperventilación. La hiperventilación a altitud elevada aumenta el volumen de ventilación pulmonar, lo que disminuye la contribución del aire del espacio muerto anatómico, y aumenta la proporción de aire fresco llevado a los alvéolos. Esto mejora la oxigenación de la sangre sobre la que habría en ausencia de la hiperventilación. Empero, la hiperventilación no puede aumentar la P_{O_2} en sangre por arriba de la del aire inspirado. La P_{O_2} de la sangre arterial disminuye con la altitud creciente, independientemente de la ventilación. Por ejemplo, en los andes peruanos, la P_{O2} arterial normal está reducida desde alrededor de 100 mmHg (al nivel del mar) hasta 45 mmHg. Por ende, la carga de hemoglobina con oxígeno es incompleta, lo que produce una saturación de oxihemoglobina que está disminuida desde 97% al nivel del mar hasta 81%.

El óxido nítrico (NO) se produce en los pulmones y un estudio reciente demostró aumento de la concentración de NO en los pulmones de personas con hipoxia crónica que viven a altitud elevada. Dado que el NO es un vasodilatador (capítulo 14), esto podría aumentar el flujo sanguíneo pulmonar y quizá mejorar la oxigenación de la sangre en estas personas.

Asimismo, el NO unido a átomos de azufre (y que por ende se abrevia *SNO*) en los grupos cisteína de la hemoglobina y otras proteínas, puede transferirse desde la sangre hacia el centro de la ritmicidad, donde puede estimular la respiración. De este modo, el SNO tal vez contribuya al impulso hipóxico (respiración aumentada cuando la P_{O_2} arterial es baja). Estos mecanismos propuestos de acción del NO proporcionarían compensaciones parciales para la hipoxia crónica propia de la vida a altitud elevada.

Afinidad de la hemoglobina por el oxígeno

Al nivel del mar, la sangre arterial normal sólo descarga alrededor de 22% de su oxígeno hacia los tejidos en reposo; la saturación de oxígeno se reduce desde 97% en la sangre arterial hasta 75% en la sangre venosa. Como una compensación parcial para el decremento del contenido de oxígeno a altitud elevada, la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno está reducida, de modo que se descarga una proporción más alta de oxígeno. Esto ocurre porque el contenido bajo de oxihemoglobina de los eritrocitos estimula la producción de 2,3-DPG que, a su vez, disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (figura 16-35).

Así, la acción del 2,3-DPG para disminuir la afinidad de la hemoglobina mediante el oxígeno predomina sobre la acción de la alcalosis respiratoria (causada por la hiperventilación) para aumentar la afinidad. Aun así, a altitudes muy elevadas, la situación se hace más compleja. En un estudio, la P_{O_2} arterial muy baja (28 mmHg) de sujetos en la cumbre del monte Everest estimuló hiperventilación intensa, de modo que la P_{CO_2} arterial estuvo disminuida a 7.5 mmHg. La alcalosis respiratoria resultante (en este caso, pH arterial de más de 7.7) hizo que la curva de disociación de oxihemoglobina se desviara hacia la izquierda (indicativo de mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno), a pesar del efecto antagonista de las concentraciones aumentadas de 2,3-DPG. Se sugirió que el incremento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno causado por la alcalosis respiratoria puede haber sido beneficioso a esa altitud elevada, porque aumentó la carga de hemoglobina con oxígeno en los pulmones.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

La **enfermedad aguda de montaña (AMS**, del inglés *acute mountain sickness*) es común en personas que llegan a altitudes de más de 1 525 m (5 000 pies). Los principales síntomas de AMS son cefalea, malestar general, anorexia, náuseas y sueño fragmentado. La cefalea, el síntoma más frecuente, quizá se produzca por cambios del flujo sanguíneo hacia el cerebro. La P_{O_2} arterial baja estimula la vasodilatación de vasos en la piamadre, lo que aumenta el flujo sanguíneo y la presión dentro del cráneo. Con todo, la hipocapnia producida por hiperventilación, causa vasoconstricción cerebral. El hecho de si hay vasoconstricción o vasodilatación cerebral neta depende del equilibrio entre estos dos efectos antagonistas. El edema pulmonar, frecuente a altitudes por arriba de 2 745 m (9 000 pies), puede producir falta de aliento, tos y fiebre leve. El edema cerebral, que por lo general sucede por arriba de una altitud de 3 050 m (10 000 pies), puede producir confusión mental e incluso alucinaciones. Los edemas pulmonar y cerebral son en potencia peligrosos, y deben aliviarse al descender a una altitud más baja. La enfermedad aguda de montaña puede tratarse con un fármaco (*acetazolamida*) que causa la excreción de bicarbonato en la orina. Esto produce una acidosis metabólica que compensa parcialmente la alcalosis respiratoria causada por hiperventilación.

Incremento de la producción de hemoglobina y de eritrocitos

Las células de los riñones detectan una concentración tisular de oxígeno disminuida (hipoxia), y en respuesta producen y secretan eritropoyetina (sección 13.2). La eritropoyetina estimula la médula ósea para que aumente su producción de hemoglobina y de eritrocitos. Por ejemplo, en los Andes peruanos las personas tienen una concentración total de hemoglobina que está aumentada desde 15 g por 100 ml (al nivel del mar) hasta 19.8 g por 100 ml. Aunque el porcentaje de saturación de oxihemoglobina aún es más bajo que al nivel del mar, el contenido total de oxígeno de la sangre en realidad es mayor —22.4 ml de O_2 por 100 ml—, en



Figura 16-42
Adaptaciones respiratorias a una altitud elevada. Los números en un círculo indican el orden de las respuestas, desde las que ocurren de inmediato hasta las que requieren semanas para surtir efecto. Estas adaptaciones permiten a las personas vivir, trabajar y jugar a altitudes más elevadas que lo que sería posible.

Cuadro 16-15 | Cambios de la función respiratoria durante la aclimatación a altitud elevada

Variable	Cambio	Comentarios
Presión parcial de oxígeno	Disminuida	Debido a la presión atmosférica total disminuida
Presión parcial de dióxido de carbono	Disminuida	Debido a hiperventilación en respuesta a P_{O_2} arterial baja
Porcentaje de saturación de oxihemoglobina	Disminuido	Debido a P_{O_2} más baja en los capilares pulmonares
Ventilación	Aumentada	Debido a P_{O_2} más baja
Hemoglobina total	Aumentada	Debido a estimulación por eritropoyetina; aumenta la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre para compensar parcialmente o por completo la presión parcial reducida
Afinidad de la oxihemoglobina	Disminuida	Debido a incremento del DPG dentro de los eritrocitos; da por resultado un porcentaje de descarga de oxígeno más alto hacia los tejidos

comparación con un valor al nivel del mar de alrededor de 20 ml de O_2 por 100 ml. Estos ajustes del sistema respiratorio a la altitud elevada se resumen en la figura 16-42 y en el cuadro 16-15.

El recuento eritrocítico y la concentración de hemoglobina aumentados a altitud elevada no son beneficios en todos los aspectos. La policitemia (recuento eritrocítico alto) aumenta la viscosidad de la sangre, lo que incrementa la resistencia vascular. La policitemia puede causar hipertensión pulmonar, acompañada de edema e hipertrofia ventricular que pueden llevar a insuficiencia cardiaca. En embarazadas, la policitemia aumenta la mortalidad fetal. A este respecto es interesante que quienes residen en las tierras altas del Tíbet, que han vivido a altitudes extremas durante muchos miles de años, tienen cifras más bajas de hemoglobina y de eritrocitos que otras personas que ascienden a la misma altitud.

La concentración "ideal" de hemoglobina probablemente está cerca de 18 g/dl de sangre. Cuando los valores alcanzan 21 a 23 g/dl, la circulación se hace anormal, y la persona despliega síntomas de *enfermedad crónica de montaña*. Despierta interés que el feto alcanza concentraciones de hemoglobina que también son de alrededor de 18 g/dl antes del nacimiento, cuando la concentración de oxígeno en sangre es baja. La concentración de hemoglobina disminuye con rapidez después del nacimiento cuando la oxigenación sanguínea aumenta con la primera respiración.

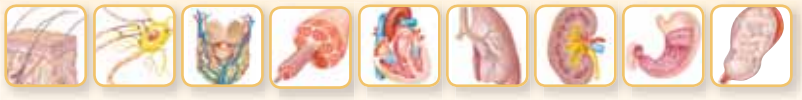
PUNTOS DE CONTROL

16a. Describa el efecto del ejercicio sobre los valores de P_{O_2}, P_{CO_2} y pH en sangre, y explique cómo la ventilación podría estar aumentada durante el ejercicio.

16b. Explique por qué los atletas de resistencia tienen un umbral anaeróbico más alto que el promedio.

17. Describa los cambios que ocurren en el sistema respiratorio durante la aclimatación a la vida a altitud elevada.

Interacciones



HPer Links (hiperlink de HP [*Human Physiology*]) de conceptos del sistema respiratorio con los sistemas corporales

Sistema tegumentario

- Los pelos y el moco nasales evitan que el polvo y otros tipos de material extraño dañen las vías respiratorias (p. 536)

Sistema esquelético

- Los pulmones están protegidos por la caja torácica y los huesos de la caja torácica sirven como palancas para la acción de músculos respiratorios (p. 541)
- Los eritrocitos, necesarios para el transporte de oxígeno, se producen en la médula ósea (p. 409)
- El sistema respiratorio proporciona a todos los órganos, incluso los huesos, oxígeno y elimina dióxido de carbono (p. 533)

Sistema muscular

- Las contracciones de los músculos esqueléticos se necesitan para la ventilación (p. 541)
- Los músculos consumen grandes cantidades de oxígeno, y producen grandes cantidades de dióxido de carbono durante el ejercicio (p. 379)

Sistema nervioso

- El sistema nervioso regula la frecuencia respiratoria y la profundidad de la respiración (p. 553)
- Los nervios del sistema nervioso autónomo regulan el flujo sanguíneo y, por ende, el aporte de sangre hacia los tejidos para el intercambio de gases (p. 466)

Sistema endocrino

- La adrenalina dilata bronquíolos, lo que disminuye la resistencia de las vías respiratorias (p. 545)
- La tiroxina y la adrenalina estimulan el índice de respiración celular (p. 675)

Sistema circulatorio

- El corazón y el sistema arterial llevan oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos del cuerpo, y las venas transportan dióxido de carbono desde los tejidos del cuerpo hacia los pulmones (p. 405)
- Los capilares sanguíneos permiten el intercambio de gases para la respiración celular en los tejidos y los pulmones (p. 433)

Sistema inmunitario

- El sistema inmunitario protege contra infecciones que podrían dañar el sistema respiratorio (p. 494)
- Los macrófagos alveolares y la acción de los cilios en las vías respiratorias ayudan a proteger los pulmones contra infección (p. 536)

Sistema urinario

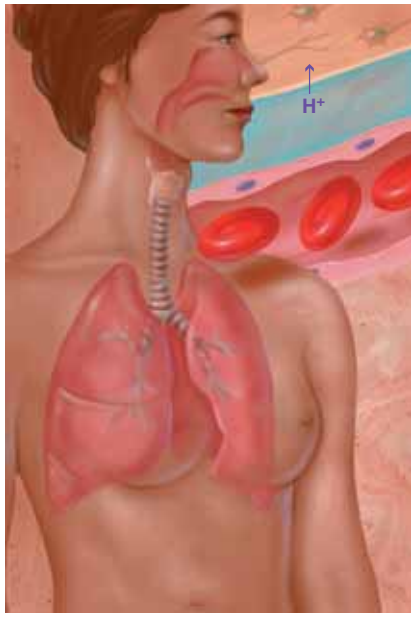
- Los riñones regulan el volumen sanguíneo y el equilibrio de electrólitos de la sangre (p. 582)
- Los riñones participan con los pulmones en la regulación del pH de la sangre (p. 608)

Sistema digestivo

- El tracto gastrointestinal proporciona nutrientes para ser usados por las células de los pulmones y otros órganos (p. 621)
- El sistema respiratorio proporciona oxígeno para la respiración celular de glucosa y otros nutrientes introducidos a la sangre por el sistema digestivo (p. 111)

Sistema reproductor

- Los pulmones proporcionan oxígeno para la respiración celular de los órganos de la reproducción, y eliminan dióxido de carbono producido por estos órganos (p. 533)
- Durante la excitación sexual ocurren cambios de la respiración, y de la respiración celular (p. 711)



RESUMEN de investigación clínica

La herida por punción debe haber admitido la entrada de aire hacia la cavidad pleural (neumotórax), lo que aumentó la presión intrapleural y causó colapso del pulmón derecho. Puesto que el pulmón izquierdo está ubicado en un compartimiento pleural separado, no quedó afectado por la herida. Como resultado del colapso del pulmón derecho, Harry estuvo hipoventilando. Esto causa retención de CO_2, lo que aumentó su P_{CO_2} arterial y dio por resultado acidosis respiratoria (según lo indicó un pH arterial de menos de 7.35). En el momento de la recuperación, el análisis de la sangre arterial reveló que Harry estaba respirando de manera adecuada pero que tenía una saturación de carboxihemoglobina de 18%. Esta cifra muy alta probablemente se debió a una combinación de tabaquismo y conducción de un automóvil en áreas muy congestionadas, con muchos gases de combustión automotrices. La carboxihemoglobina alta reduciría el transporte de oxígeno, lo que agravaría cualquier problema que pudiera tener con el sistema cardiovascular o pulmonar.

El FEV_1 significativamente bajo indica que Harry tiene un problema pulmonar obstructivo, quizá causado por el tabaquismo y la inhalación de aire contaminado. Un FEV_1 bajo podría tan solo indicar broncoconstricción, pero el hecho de que la capacidad vital de Harry estuvo un poco baja sugiere que puede tener daño pulmonar en etapa temprana, posiblemente enfisema. Debe recomendársele con firmeza que deje de fumar, y practicársele pruebas pulmonares adicionales a intervalos regulares.

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 16 sobre *COPD e Hipoxemia* en el sitio de Connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.

connect ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0—simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN

16.1 Sistema respiratorio 533

A. Los alvéolos son sacos aéreos microscópicos, de pared delgada, que proporcionan una enorme área de superficie para la difusión de gas.
1. La región de los pulmones donde ocurre el intercambio de gases con la sangre se conoce como zona respiratoria.
2. La tráquea, los bronquios y los bronquíolos que suministran aire a la zona respiratoria constituyen la zona de conducción.

B. La cavidad torácica está delimitada por la pared del tórax y el diafragma.
1. Las estructuras de la cavidad torácica están cubiertas por pleuras delgadas y húmedas.
2. Los pulmones están cubiertos por pleura visceral que normalmente está yuxtapuesta a la pleura parietal que reviste la pared torácica.
3. El espacio potencial entre las pleuras visceral y parietal se llama espacio intrapleural.

16.2 Aspectos físicos de la ventilación 536

A. Las presiones intrapleural e intrapulmonar varían durante la ventilación.
1. La presión intrapleural siempre es menor que la intrapulmonar.
2. La presión intrapulmonar es subatmosférica durante la inspiración, y mayor que la atmosférica durante la espiración.
3. Los cambios de presión en los pulmones se producen por variaciones del volumen pulmonar de acuerdo con la relación inversa entre el volumen y la presión de un gas descrita por la ley de Boyle.

B. La mecánica de la ventilación está influida por las propiedades físicas de los pulmones.
1. La adaptabilidad de los pulmones, o la facilidad con la cual se expanden, se refiere de manera específica al cambio del volumen pulmonar por cambio de la presión transpulmonar (la diferencia entre la presión intrapulmonar y la presión intrapleural).
2. Elasticidad de los pulmones se refiere a su tendencia a retroceder después de la distensión.
3. La tensión superficial del líquido en los alvéolos ejerce una fuerza hacia adentro, que actúa para resistir a la distensión.

C. A primera vista, parecería que la tensión de superficie en los alvéolos crearía una presión que haría que los alvéolos pe-

queños se colapsaran y vaciaran su aire hacia los alvéolos de mayor tamaño.

1. Esto ocurriría porque la presión causada por una cantidad dada de tensión de superficie sería mayor en los alvéolos de menor tamaño que en los de mayor tamaño, como describe la ley de Laplace.
2. De cualquier modo, la tensión de superficie normalmente no causa colapso de alvéolos, porque el surfactante pulmonar (una combinación de fosfolípido y proteínas) disminuye lo suficiente la tensión superficial.
3. En la enfermedad de membrana hialina, los pulmones de prematuros se colapsan debido a la falta de surfactante.

16.3 Mecánica de la respiración 541

A. La inspiración y la espiración se logran mediante contracción y relajación de músculos estriados.

1. Durante la inspiración tranquila, el diafragma y los músculos intercostales externos se contraen y, así, aumentan el volumen del tórax.
2. Durante la espiración tranquila, estos músculos se relajan, con lo que el retroceso elástico de los pulmones y el tórax causa un decremento del volumen torácico.
3. La contracción de los músculos respiratorios accesorios ayuda a la inspiración y espiración forzadas.

B. La espirometría ayuda en el diagnóstico de varios trastornos pulmonares.

1. En la enfermedad restrictiva, como la fibrosis pulmonar, la medición de la capacidad vital está disminuida hasta cifras por debajo de lo normal.
2. En la enfermedad obstructiva, como el asma y la bronquitis, el volumen espiratorio forzado está reducido hasta cifras por debajo de lo normal debido al incremento de la resistencia de las vías respiratorias al flujo de aire.

C. El asma se produce por broncoconstricción; el enfisema, el asma y la bronquitis crónica a menudo se denominan en conjunto enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

16.4 Intercambio de gases en los pulmones 547

A. De acuerdo con la ley de Dalton, la presión total de una mezcla de gas es igual a la suma de las presiones que cada gas en la mezcla ejercería de manera independiente.

1. Así, la presión parcial de un gas en una mezcla de gas seca, es igual a la presión total por la composición porcentual de ese gas en la mezcla.
2. Dado que la presión total de una mezcla de gas disminuye con la altitud por arriba del nivel del mar, las presiones parciales de los gases constituyentes disminuyen de igual modo con la altitud.
3. Cuando se calcula la presión parcial de un gas en una mezcla de gas húmeda, debe tomarse en cuenta la presión del vapor de agua.

B. De acuerdo con la ley de Henry, la cantidad de gas que puede disolverse en un líquido es directamente proporcional a la presión parcial de ese gas en contacto con el líquido.

1. Las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono que están disueltas en el plasma son proporcionales a una corriente eléctrica generada por electrodos especiales que reaccionan con estos gases.
2. La sangre arterial normal tiene una P_{O_2} de 100 mmHg, lo que indica una concentración de oxígeno disuelto de 0.3 ml por 100 ml de sangre; el oxígeno contenido en los eritrocitos (alrededor de 19.7 ml por 100 ml de sangre) no afecta la medición de la P_{O_2}.

C. Las mediciones de la P_{O_2} y la P_{CO_2} en sangre arterial proporcionan información acerca de la función de los pulmones.

D. Además de la ventilación apropiada de los pulmones, el flujo sanguíneo (la perfusión) en los pulmones debe ser adecuado, y coincidir con el flujo de aire (la ventilación) para que ocurra intercambio adecuado de gas.

E. Las presiones anormalmente altas de gases en la sangre pueden causar diversos trastornos, entre ellos toxicidad por oxígeno, narcosis por nitrógeno y enfermedad por descompresión.

16.5 Regulación de la respiración 533

A. El centro de la ritmicidad en el bulbo raquídeo controla de manera directa los músculos de la respiración.

1. La actividad de las neuronas inspiratorias y espiratorias varía de manera recíproca para producir un ciclo respiratorio automático.
2. La actividad en el bulbo raquídeo está influida por los centros apnéustico y neumotáxico en la protuberancia anular, así como por información de retroalimentación sensorial.
3. La respiración consciente comprende el control directo por la corteza cerebral mediante las vías corticoespinales.

B. La respiración está afectada por quimiorreceptores sensibles a la P_{CO_2}, el pH y la P_{O_2} en sangre.

1. La P_{CO_2} en sangre, y los cambios consiguientes del pH por lo general tienen mayor importancia que la P_{O_2} en sangre en la regulación de la respiración.
2. Los quimiorreceptores centrales en el bulbo raquídeo son sensibles a cambios de la P_{CO_2} en sangre debido a los cambios resultantes del pH del líquido cefalorraquídeo.
3. Los quimiorreceptores periféricos en los cuerpos aórtico y carotídeo son sensibles a cambios de la P_{CO_2} en sangre de manera indirecta, debido a cambios consiguientes del pH en sangre.

C. Los decrementos de la P_{O_2} en sangre estimulan de manera directa la respiración sólo cuando la P_{O_2} en sangre es de menos de 50 mmHg. Una disminución de la P_{O_2} también estimula de manera indirecta la respiración, al hacer a los quimiorreceptores más sensibles a cambios de la P_{CO_2} y el pH.

D. A volúmenes de ventilación pulmonar de 1 L o más, la inspiración queda inhibida por receptores de distensión en los pulmones (el reflejo de Hering-Breuer). Un reflejo similar quizá actúe para inhibir la espiración.

16.6 Hemoglobina y transporte de oxígeno 558

A. La hemoglobina está compuesta de dos cadenas polipeptídicas α y dos cadenas polipeptídicas β, y cuatro grupos hem, cada uno de los cuales contiene un átomo central de hierro.

1. Cuando el hierro se encuentra en la forma reducida y no fijo a oxígeno, la hemoglobina se llama desoxihemoglobina, o hemoglobina reducida; cuando está fijo al oxígeno, se llama oxihemoglobina.
2. Si el hierro está fijo a monóxido de carbono, la hemoglobina se llama carboxihemoglobina. Cuando el hierro se encuentra en un estado oxidado y es incapaz de transportar cualquier gas, la hemoglobina se llama metahemoglobina.
3. La desoxihemoglobina se combina con oxígeno en los pulmones (la reacción de carga) y rompe sus enlaces con el oxígeno en los capilares tisulares (la reacción de des-

carga). La extensión de cada reacción está determinada por la P_{O_2} y la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

B. Un gráfico del porcentaje de saturación de oxihemoglobina a diferentes valores de P_{O_2} se llama curva de disociación de oxihemoglobina.

1. En reposo, la diferencia entre las saturaciones de oxihemoglobina arterial y venosa indica que alrededor de 22% de la oxihemoglobina descarga su oxígeno hacia los tejidos.
2. Durante el ejercicio, la P_{O_2} venosa y el porcentaje de saturación de oxihemoglobina están disminuidos, lo que indica que un porcentaje más alto de la oxihemoglobina ha descargado su oxígeno hacia los tejidos.

C. El pH y la temperatura de la sangre influyen sobre la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y, así, sobre la magnitud de la carga y la descarga.

1. Un decremento del pH disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, y un aumento del pH incrementa la afinidad. Esto se conoce como efecto Bohr.
2. Un aumento de la temperatura disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.
3. Cuando la afinidad está disminuida, la curva de disociación de oxihemoglobina está desviada hacia la derecha. Esto indica un mayor porcentaje de descarga de oxígeno hacia los tejidos.

D. La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno también es disminuida por una molécula orgánica en los eritrocitos llamada ácido 2,3-difosfoglicérico (2,3-DPG).

1. Puesto que la oxihemoglobina inhibe la producción de 2,3-DPG, la concentración de este último será más alta cuando la anemia o la P_{O_2} baja (como en altitud elevada) causa un decremento de la oxihemoglobina.
2. Si una persona está anémica, la concentración disminuida de hemoglobina se compensa parcialmente porque un porcentaje más alto de la oxihemoglobina descarga su oxígeno como resultado del efecto del 2,3-DPG.
3. La hemoglobina fetal no puede unirse al 2,3-DPG y, así, tiene afinidad más alta por el oxígeno que la hemoglobina de la madre. Esto facilita la transferencia de oxígeno hacia el feto.

E. Los defectos hereditarios en la composición de aminoácidos de la hemoglobina son la causa de enfermedades como anemia de células falciformes y talasemia.

F. Los músculos estriados contienen mioglobina, un pigmento relacionado con la hemoglobina que puede combinarse con oxígeno y suministrarlo a las mitocondrias de célula muscular a valores de P_{O_2} bajos.

16.7 Transporte de dióxido de carbono 565

A. Los eritrocitos contienen una enzima llamada anhidrasa carbónica que cataliza la reacción reversible por la cual el dióxido de carbono y el agua se usan para formar ácido carbónico.

1. Esta reacción es favorecida por la P_{CO_2} alta en los capilares tisulares y, como resultado, el dióxido de carbono producido por los tejidos se convierte en ácido carbónico en los eritrocitos.
2. A continuación el ácido carbónico se ioniza y forma H^+ y HCO_3^- (bicarbonato).
3. Dado que gran parte del H^+ es amortiguado por la hemoglobina, pero más bicarbonato está libre para difundirse hacia afuera, se establece un gradiente eléctrico que lleva el Cl^- hacia los eritrocitos. Esto se conoce como cambio de cloruro.
4. Ocurre un cambio de cloruro inverso en los pulmones. En este proceso, la P_{CO_2} baja favorece la conversión del ácido carbónico en dióxido de carbono, que puede exhalarse.

B. Al ajustar la concentración sanguínea de dióxido de carbono y, así, la de ácido carbónico, el proceso de ventilación ayuda a mantener el equilibrio acidobásico apropiado de la sangre.

1. El pH normal de la sangre arterial es de 7.40. Un pH de menos de 7.35 se denomina acidosis, y uno por arriba de 7.45, alcalosis.
2. La hiperventilación causa alcalosis respiratoria, en tanto que la hipoventilación provoca acidosis respiratoria.
3. La acidosis metabólica estimula la hiperventilación, que puede causar una alcalosis respiratoria como una compensación parcial.

16.8 Equilibrio acidobásico de la sangre 567

A. El pH normal de la sangre arterial es de 7.40, con un rango de 7.35 a 7.45.

1. El ácido carbónico se forma a partir del dióxido de carbono, y contribuye al pH de la sangre. Se le denomina ácido volátil porque puede eliminarse en el aire exhalado.
2. Los ácidos no volátiles, como el ácido carbónico y los cuerpos cetónicos, son amortiguados por el bicarbonato.

B. El pH de la sangre es mantenido mediante una proporción apropiada entre dióxido de carbono y bicarbonato.

1. Los pulmones mantienen la concentración correcta de dióxido de carbono. Un aumento del dióxido de carbono, debido a ventilación inadecuada, produce acidosis respiratoria.
2. Los riñones mantienen la concentración de bicarbonato libre. Una concentración plasmática de bicarbonato anormalmente baja produce acidosis metabólica.

C. La ventilación regula el componente respiratorio del equilibrio acidobásico.

1. La hipoventilación aumenta la P_{CO_2} en sangre, lo que disminuye el pH del plasma y produce una acidosis respiratoria.
2. La hiperventilación disminuye la P_{CO_2} plasmática, lo que disminuye la formación de ácido carbónico y, por eso, aumenta el pH plasmático para producir una alcalosis respiratoria.
3. Debido a la acción de los quimiorreceptores, la respiración está regulada para mantener una P_{CO_2} en sangre apropiada y, así, un pH sanguíneo normal.

16.9 Efectos del ejercicio y de la altitud elevada sobre la función respiratoria 570

A. Durante el ejercicio hay aumento de la ventilación, o hiperpnea, que coincide con el índice metabólico aumentado, de modo que la P_{CO_2} en sangre arterial permanece normal.

1. Esta hiperpnea puede producirse por información de propioceptor, aferencia cerebral, o cambios de la P_{CO_2} y el pH arteriales, o por varios de los factores anteriores en forma conjunta.
2. Durante el ejercicio pesado, el umbral anaeróbico puede alcanzarse a 50 a 70% de la captación máxima de oxígeno. En este punto, los músculos liberan ácido láctico hacia la sangre.
3. El entrenamiento de resistencia permite a los músculos utilizar oxígeno con mayor eficacia, de modo que se puede hacer más ejercicio antes de que se llegue al umbral anaeróbico.

B. La aclimatación a una altura elevada comprende cambios que ayudan a suministrar oxígeno con mayor eficacia a los tejidos, a pesar de P_{O_2} arterial reducida.

1. Ocurre hiperventilación en respuesta a la P_{O_2} baja.
2. Los eritrocitos producen más 2,3-DPG, lo que disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y mejora la reacción de descarga.
3. Los riñones producen la hormona eritropoyetina, que estimula la médula ósea para aumentar su producción de eritrocitos, de modo que la sangre puede transportar más oxígeno a valores dados de P_{O_2}.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de la presión intrapulmonar y la presión intrapleural es *verdadera*?
   a. La presión intrapulmonar siempre es subatmosférica.
   b. La presión intrapleural siempre es mayor que la intrapulmonar.
   c. La presión intrapulmonar es mayor que la intrapleural.
   d. La presión intrapleural es igual a la atmosférica.
2. Si la presión transpulmonar es igual a cero,
   a. probablemente ha ocurrido un neumotórax.
   b. los pulmones no pueden inflarse.
   c. el retroceso elástico hace que los pulmones se colapsen.
   d. todas las anteriores son aplicables.
3. La cantidad máxima de aire que puede espirarse después de una inspiración máxima es
   a. el volumen de ventilación pulmonar.
   b. el volumen espiratorio forzado.
   c. la capacidad vital.
   d. el índice de flujo respiratorio máximo.
4. Si la sangre careciera de eritrocitos pero los pulmones estuvieran funcionando normalmente
   a. la P_{O_2} arterial sería normal.
   b. el contenido de oxígeno de la sangre arterial sería normal.
   c. tanto *a* como *b* se aplicarían.
   d. ni *a* ni *b* se aplicarían.
5. Si una persona fuera a bucear con tanques de oxígeno hasta una profundidad de 20 m (66 pies), ¿cuál de estas afirmaciones sería *falsa*?
   a. La P_{O_2} arterial sería de tres veces lo normal.
   b. El contenido de oxígeno del plasma sería de tres veces lo normal.
   c. El contenido de oxígeno de la sangre entera sería de tres veces lo normal.
6. ¿Cuál de estos tres estaría más afectado por un decremento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno?
   a. P_{O_2} arterial.
   b. Porcentaje de saturación de oxihemoglobina arterial.
   c. Saturación de oxihemoglobina venosa.
   d. P_{CO_2} arterial.
7. Si una persona con función pulmonar normal fuera a hiperventilar durante varios segundos, habría un importante
   a. aumento de la P_{O_2} arterial.
   b. decremento de la P_{CO_2} arterial.
   c. aumento del porcentaje de saturación de oxihemoglobina arterial.
   d. decremento del pH arterial.
8. La eritropoyetina es producida por
   a. los riñones.
   b. el hígado.
   c. los pulmones.
   d. la médula ósea.
9. La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno está disminuida en condiciones de
   a. acidosis.
   b. fiebre.
   c. anemia.
   d. aclimatación a una altitud elevada.
   e. todas las anteriores.
10. Casi todo el dióxido de carbono en la sangre es transportado en la forma de
    a. CO_2 disuelto.
    b. carbaminohemoglobina.
    c. bicarbonato.
    d. carboxihemoglobina.
11. La concentración de bicarbonato de la sangre estaría disminuida durante
    a. acidosis metabólica.
    b. acidosis respiratoria.
    c. alcalosis metabólica.
    d. alcalosis respiratoria.
12. Los quimiorreceptores en el bulbo raquídeo son estimulados de manera directa por
    a. el CO_2 de la sangre.
    b. H^+ de la sangre.
    c. H^+ en el líquido intersticial cerebral, que se deriva de CO_2 sanguíneo.
    d. P_{O_2} arterial disminuida.
13. El control rítmico de la respiración es producido por la actividad de neuronas inspiratorias y espiratorias en
    a. el bulbo raquídeo.
    b. el centro apnéustico de la protuberancia anular.
    c. el centro neumotáxico de la protuberancia anular.
    d. la corteza cerebral.
14. ¿Cuál de estos efectos ocurre(n) durante hipoxemia?
    a. Ventilación aumentada.
    b. Producción aumentada de 2,3-DPG.
    c. Incremento de la producción de eritropoyetina.
    d. Todos los anteriores.
15. Durante el ejercicio, ¿cuál de estas afirmaciones es *verdadera*?
    a. El porcentaje de saturación de oxihemoglobina arterial está disminuido.
    b. El porcentaje de saturación de oxihemoglobina venosa está disminuido.
    c. La P_{CO_2} arterial está mensurablemente aumentada.
    d. El pH arterial está mensurablemente disminuido.
16. Todos los compuestos que siguen pueden enlazarse con la hemoglobina *excepto*
    a. HCO_3^-.
    b. O_2.
    c. H^+.
    d. CO_2.
    e. NO.

17. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de la presión parcial de dióxido de carbono es *verdadera*?
    a. Es más alta en los alvéolos que en las arterias pulmonares.
    b. Es más alta en las arterias sistémicas que en los tejidos.
    c. Es más alta en las venas sistémicas que en las arterias sistémicas.
    d. Es más alta en las venas pulmonares que en las arterias pulmonares.
18. La respuesta ventilatoria hipóxica ocurre cuando la P_{O_2} arterial baja estimula los
    a. cuerpos aórticos.
    b. cuerpos carotídeos.
    c. quimiorreceptores centrales.
    d. todas las anteriores.

Pruebe su entendimiento

19. Usando un diagrama de flujo para mostrar causa y efecto, explique cómo la contracción del diafragma produce inspiración.
20. Las imágenes radiográficas (de rayos X) muestran que la caja torácica de una persona con un neumotórax está expandida, y que las costillas están más separadas que lo normal. Explique por qué esto debe ser así.
21. Usando un diagrama de flujo, explique cómo el aumento de la P_{CO_2} en sangre estimula la respiración. Incluya en su respuesta los quimiorreceptores tanto centrales como periféricos.
22. Explique por qué una persona con cetoacidosis puede hiperventilar. ¿Qué beneficio podría proporcionar eso? Asimismo, explique por qué está hiperventilación puede suspenderse mediante un líquido por vía intravenosa que contenga bicarbonato.
23. ¿Qué mediciones en sangre pueden efectuarse para detectar a) anemia, b) intoxicación por monóxido de carbono y c) función pulmonar inadecuada?
24. Explique cómo la hipoventilación y la hiperventilación afectan las mediciones de la P_{CO_2}, el bicarbonato y el pH en sangre.
25. Describa los cambios de la ventilación que ocurren durante el ejercicio. ¿Cómo se producen estos cambios y de qué manera afectan los gases y el pH en sangre arterial?
26. ¿De qué modo un aumento del contenido de 2,3-DPG de los eritrocitos afectaría la P_{O_2} de la sangre venosa? Explique su respuesta.
27. Describa cómo cambia la ventilación cuando una persona va desde el nivel del mar hacia una altitud elevada. Explique de qué modo se produce este cambio. ¿En qué es beneficioso este cambio y en qué podría ser perjudicial?
28. Explique los cambios fisiológicos de la capacidad de la sangre para transportar oxígeno hacia los tejidos y liberarlo durante la aclimatación a altitud elevada. Identifique la evolución temporal requerida para estas respuestas.
29. Compare el asma y el enfisema en términos de sus características y los efectos que tienen sobre las pruebas de función pulmonar.
30. Explique los mecanismos involucrados en la inspiración tranquila y en la inspiración forzada, así como en la espiración tranquila y en la espiración forzada. ¿Qué músculos están involucrados en cada caso?
31. Describa la formación, composición y función del surfactante pulmonar. ¿Qué sucede cuando no hay surfactante? ¿Cómo se trata esta afección?
32. Compare y contraste el asma con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), en términos de sus causas, las estructuras y los procesos involucrados, y los tratamientos.

Pruebe su capacidad analítica

33. La naturaleza de los sonidos producidos mediante percusión en el tórax de un paciente puede decir mucho a un médico acerca del estado de los órganos dentro de la cavidad torácica. Los pulmones sanos y llenos de aire resuenan, o suenan hueco. ¿Cómo cree que sonarían los pulmones de una persona con enfisema en comparación con los pulmones sanos? ¿Qué clase de sonidos produciría un pulmón colapsado o uno que está parcialmente lleno de líquido?
34. Explique por qué la primera respiración de un recién nacido sano es más difícil que las respiraciones subsiguientes, y por qué los lactantes prematuros a menudo requieren asistencia respiratoria (un ventilador mecánico) para mantener inflados sus pulmones. ¿De qué otro modo se trata esta afección?
35. La nicotina proveniente del humo de cigarrillos causa la acumulación de moco y paraliza los cilios que revisten las vías respiratorias. ¿De qué modo estas condiciones podrían afectar las pruebas de función pulmonar? Si el tabaquismo ha dado pie a enfisema, ¿cómo cambiarían las pruebas de función pulmonar?
36. La intoxicación por monóxido de carbono por inhalación de humo y por intentos suicidas es la causa más común de muerte por intoxicación en EUA. ¿Cómo afectaría la intoxicación por monóxido de carbono el color de una persona, en particular de las mucosas? ¿Cómo afectaría la concentración de hemoglobina, el hematócrito y el porcentaje de saturación de oxihemoglobina? ¿Cómo afectaría la intoxicación crónica por monóxido de carbono el contenido de 2,3-DPG de los eritrocitos de la persona?
37. Después de conducir desde el nivel del mar hasta el inicio de un sendero en las sierras altas, usted sale de su automóvil y se siente mareado. ¿Cuál supone que está siendo la causa de su mareo? ¿De qué modo esto es beneficioso y de qué modo es perjudicial? ¿Qué puede suceder a la larga para ayudar a reducir la causa del mareo?
38. Explique cómo se produce una presión intrapleural subatmosférica y cómo se relaciona esto con colapso de un pulmón cuando una persona sufre una herida abierta en el tórax.
39. ¿Cuál es la ventaja fisiológica de que el feto tenga una forma diferente de hemoglobina en etapas más tempranas, y de que después cambie a la forma del adulto en etapas más avanzadas del desarrollo? ¿Cuál es el mecanismo fisiológico del cual depende que el feto tenga una concentración alta de hemoglobina en sangre? ¿Cómo se relaciona esto con la ictericia fisiológica neonatal?
40. Usted no puede afectar el aporte de oxígeno a sus tejidos al beber "agua oxigenada". No obstante, respirar oxígeno a presiones hiperbáricas aumenta el aporte de oxígeno hacia los tejidos. Explique por qué estas dos afirmaciones son verdaderas.

Pruebe su habilidad cuantitativa

Vea la página 548 y la figura 16-19, después calcule la P_{O_2} de las siguientes mezclas de gas:

41. Aire seco a una presión total de 530 mmHg
42. Aire saturado con vapor de agua a una presión total de 600 mmHg
43. Aire saturado con vapor de agua a una presión de 2.5 atmósferas

Use la figura 16-34 para responder las preguntas que siguen:

44. La sangre a un pH de 7.40 tiene ¿qué porcentaje de saturación de oxihemoglobina a una P_{O_2} de a) 70 mmHg, y b) 20 mmHg?

45. ¿Qué porcentaje del oxígeno transportado por la hemoglobina se descarga en la pregunta 44?
46. La sangre a un pH de 7.20 tiene ¿qué porcentaje de saturación de oxihemoglobina a una P_{O_2} de a) 70 mmHg, y b) 20 mmHg?
47. ¿Qué porcentaje del oxígeno transportado por la hemoglobina se descarga en la pregunta 46?

CAPÍTULO

17

Fisiología de los riñones

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

17.1 Estructura y función de los riñones 582
- Estructura macroscópica del sistema urinario 582
- Control de la micción 584
- Estructura microscópica del riñón 585

17.2 Filtración glomerular 587
- Ultrafiltrado glomerular 588
- Regulación de la tasa de filtración glomerular 589

17.3 Reabsorción de sal y agua 590
- Reabsorción en el túbulo contorneado proximal 590
- Sistema multiplicador contracorriente 592
- Tubo colector: efecto de la hormona antidiurética (ADH) 595

17.4 Depuración plasmática renal 598
- Procesos de transporte que afectan la depuración renal 598
- Depuración renal de inulina: medición de la GFR 600
- Depuración de PAH: medición del flujo sanguíneo renal 602
- Reabsorción de glucosa 603

17.5 Control renal de electrólitos y equilibrio acidobásico 604
- Función de la aldosterona en el equilibrio de Na^+/K^+ 604
- Control de la secreción de aldosterona 606
- Aparato yuxtaglomerular 606
- Péptido natriurético auricular 608
- Interrelación entre Na^+, K^+ y H^+ 608
- Regulación acidobásica renal 608

17.6 Aplicaciones clínicas 610
- Uso de diuréticos 611
- Pruebas funcionales renales y enfermedad renal 612

Interacciones 614

Resumen 615

Actividades de revisión 616

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Difusión y ósmosis 133**
- **Transporte mediado por transportadores 142**
- **Transporte de dióxido de carbono 565**
- **Equilibrio acidobásico de la sangre 567**



Investigación clínica

Emily, una experimentada profesora del equipo de atletismo del bachillerato, fue a visitar a su médico a causa de la preocupación que le causó el color de su orina y a que sentía dolor en su espalda baja; sin embargo, nunca tuvo dolor al orinar. Admitió que padeció dolor de garganta durante un mes, pero que continuó el entrenamiento con su equipo de atletismo. Un cultivo de su garganta reveló que Emily tenía una infección, por lo cual el médico le prescribió un antibiótico. Emily también presentó un edema leve, a raíz del cual el médico le recetó un diurético; se solicitaron pruebas de sangre y orina y sus síntomas desaparecieron en unas pocas semanas.

Algunos de los nuevos términos y conceptos que se encontrarán son:

- Hematuria y oliguria
- Creatinina y depuración plasmática renal
- Glomerulonefritis

17.1 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS RIÑONES

Cada riñón contiene numerosos túbulos diminutos que se vacían en una cavidad drenada por el uréter. Cada uno de los túbulos recibe un filtrado de la sangre desde un lecho capilar llamado glomérulo. El filtrado es modificado a medida que pasa a través de las diferentes regiones del túbulo y de esta forma se convierte en orina.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. Explicar las funciones de los riñones.
2. Describir la estructura macroscópica y microscópica de los riñones.
3. Delinear el flujo de la sangre y el filtrado a través de los riñones.

La función primaria de los riñones es la regulación del líquido extracelular (plasma y líquido intersticial) en el cuerpo, que realiza a través de la formación de orina, que no es más que el filtrado del plasma modificado. En el proceso de formación de la orina, los riñones regulan:

1. El volumen de plasma sanguíneo (y de esa manera contribuyen en forma significativa a la regulación de la presión arterial).
2. La concentración de los productos de desecho dentro del plasma.
3. La concentración de electrólitos (Na^+, K^+, HCO_3^- y otros iones) en el plasma.
4. El pH del plasma.

A fin de comprender cómo los riñones efectúan estas funciones, se requiere conocer la estructura del riñón.

Estructura macroscópica del sistema urinario

El par de **riñones** yace a ambos lados de la columna vertebral por debajo del diafragma y el hígado. Cada riñón adulto pesa alrededor de 160 g y tiene cerca de 11 cm (4 pulg) de largo y 5 a 7 cm (2 a 3 pulg) de ancho —parecido al tamaño de un puño—. La orina producida en los riñones es drenada en una cavidad conocida como *pelvis renal* ("vasija") y luego es canalizada desde cada riñón a través de unos conductos largos —los **uréteres**— a la **vejiga urinaria** (figura 17-1).

Una sección coronal del riñón muestra dos regiones diferentes (figura 17-2). La *corteza* más externa es de aspecto café rojizo y granular debido a la abundancia de capilares. La región más profunda, o *médula*, es de aspecto rayado debido a la presencia de túbulos microscópicos y vasos sanguíneos. La médula está compuesta por 8 a 15 *pirámides renales* cónicas separadas por *columnas renales.*

La cavidad del riñón está dividida en varias porciones. Cada pirámide se proyecta en una pequeña depresión llamada *cáliz menor*. Varios cálices menores se unen para formar un *cáliz mayor*. Por su parte, los cálices mayores se unen para formar la pelvis renal, una estructura infundibuliforme. La pelvis renal colecta la orina desde los cálices y la transporta a los uréteres y éstos, a su vez, a la vejiga urinaria (figura 17-3).

El uréter experimenta *peristalsis,* contracciones tipo ondas similares a las que acontecen en el tubo digestivo. (Resultan en dolor intenso cuando un cálculo renal se libera.) Es de apreciable interés que el marcapaso de tales ondas peristálticas se localiza en los cálices y pelvis renales (figura 17-2), que contienen músculo liso. Los cálices y la pelvis también experimentan contracciones rítmicas, las cuales contribuyen en el vaciamien-

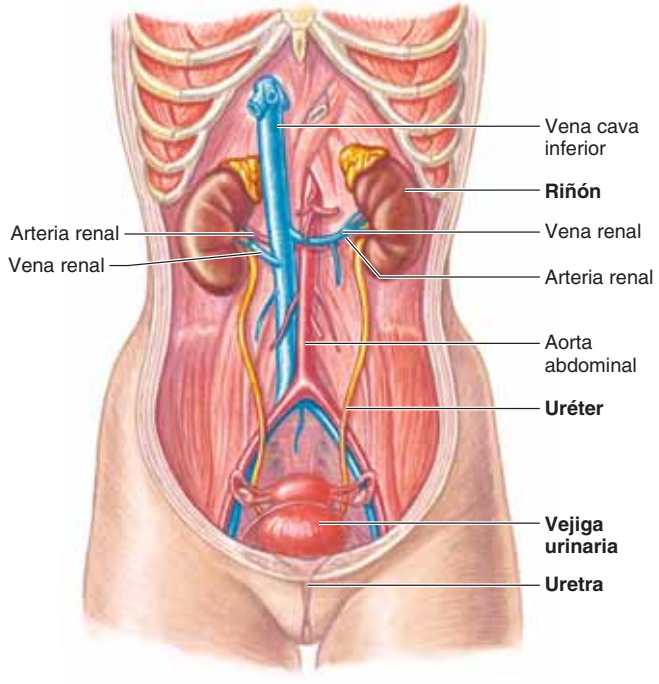


Figura 17-1 Órganos del sistema urinario. Se muestra el sistema urinario de una mujer; el de un varón es igual, excepto que la uretra transcurre a través del pene. APR

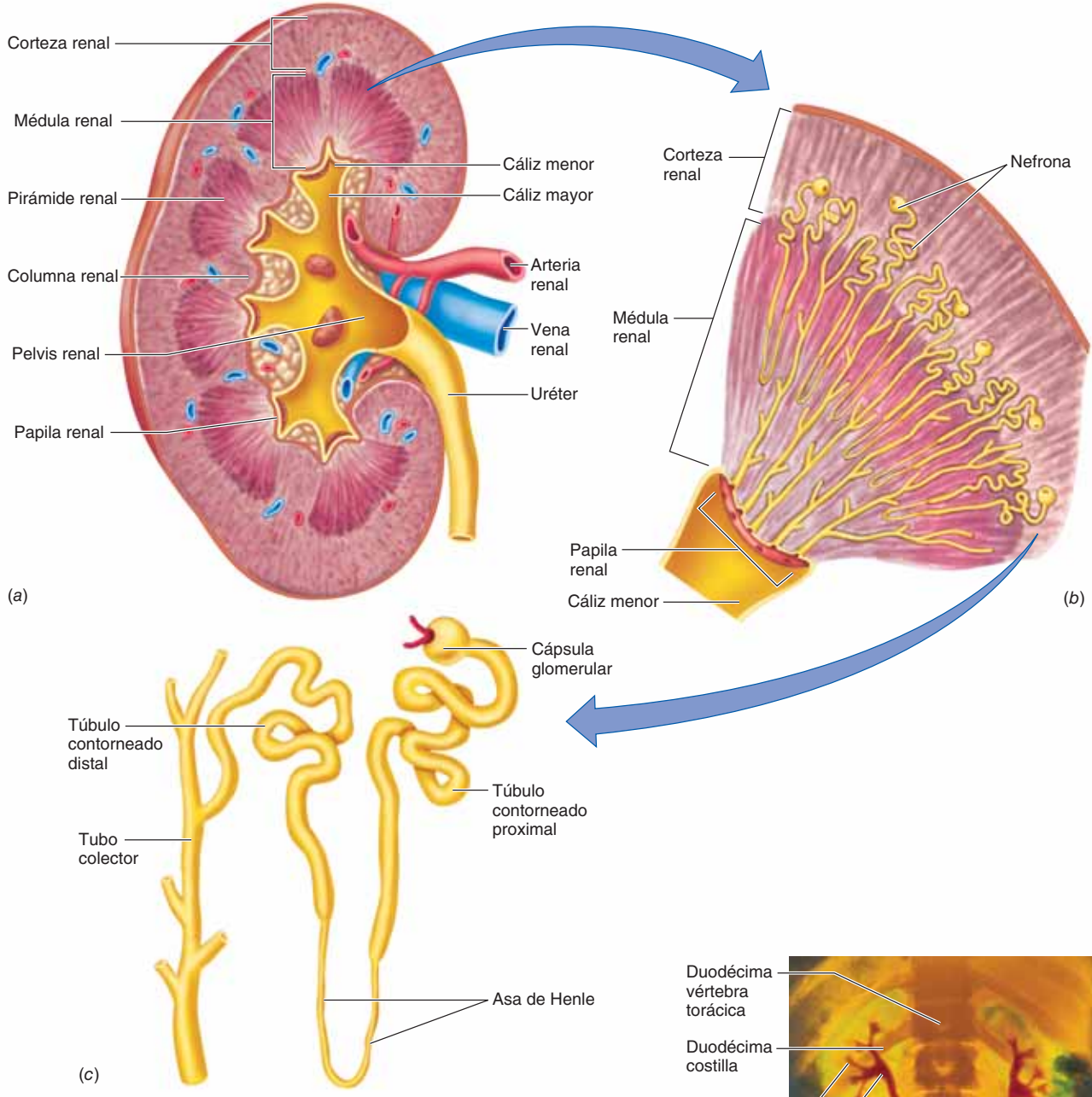


Figura 17-2 **Estructura del riñón.** La figura muestra *a*) una sección coronal de riñón y *b*) una vista ampliada del contenido de una pirámide renal. *c*) Muestra en forma aislada un túbulo nefrónico, que es microscópico en tamaño real. AP|R

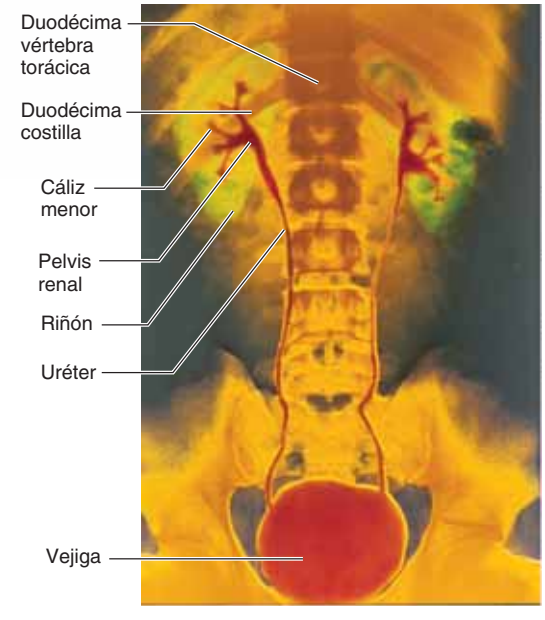


Figura 17-3 **Radiografía seudocoloreada del sistema urinario.** En esta fotografía se asignaron colores a los distintos matices de gris. Son visibles los cálices de los riñones, las pelvis renales, los uréteres y la vejiga urinaria. AP|R

to de la orina desde el riñón. Algunos investigadores han sugerido que estas contracciones peristálticas pueden afectar las propiedades del transporte de los túbulos renales, y de esa forma influir en la concentración de la orina.

APLICACIÓN CLÍNICA

Alrededor de 80% de los **cálculos renales** son *cálculos de calcio*, compuestos principalmente de oxalato de calcio, con cantidades diminutas variables de fosfato de calcio. Otros tipos de cálculos renales son los *cálculos de ácido úrico*, los *cálculos de cisteína* (en personas con cistinuria), y los cálculos de estruvita (compuestos de sales de amonio de magnesio y fosfato; éstos por lo general se encuentran en mujeres que padecen infección de las vías urinarias). Los cálculos renales de calcio son los más comunes; se producen cuando las concentraciones urinarias de oxalato o fosfato de calcio están supersaturadas —cuando sus concentraciones exceden su solubilidad—. Los cálculos grandes en los cálices o la pelvis pueden obstruir el flujo urinario, y los cálculos más pequeños que se desprenden y pasan por un uréter pueden producir dolor intenso. Los cálculos de menos de 5 mm por lo general pasan por el uréter; los de más de 10 mm generalmente no pasarán. Los cálculos en el uréter pueden extraerse quirúrgicamente por medio de *ureteroscopia* con *litotripsia* (lito, "piedra") *con láser*, o extraerse de manera no invasiva mediante un procedimiento llamado *litotripsia por onda de choque.* Los cálculos que miden 2 cm o más pueden requerir una intervención quirúrgica llamada *nefrolitotomía percutánea*.

PISTAS de investigación clínica

Emily padece un dolor en la fosa lumbar, entre la duodécima costilla y la vértebra lumbar. Su orina exhibe una hematuria (sangre en la orina) leve.

- ¿Cuál es el órgano en el que probablemente se origina el dolor?
- ¿Será probable que Emily tenga un cálculo en el riñón?

La **vejiga urinaria** es un saco de almacenamiento para la orina, y su forma depende de la cantidad de orina que contiene. Una vejiga urinaria vacía es piramidal; cuando se llena, adquiere una conformación ovoidea y protruye hacia arriba dentro de la cavidad abdominal. La vejiga urinaria es drenada desde abajo por la **uretra** tubular. En las mujeres, la uretra tiene 4 cm (1.5 pulg) de longitud y se abre en el espacio que media entre los labios menores (figura 20.24). En los varones, la uretra tiene alrededor de 20 cm (8 pulg) de longitud y se abre en el extremo del pene, desde el cual éste puede dar salida a la orina o al semen.

Control de la micción

La vejiga urinaria tiene una pared muscular conocida como **músculo detrusor**. Numerosas uniones comunicantes (sinapsis eléctricas; figura 7.21) interconectan sus células de músculo liso, de manera que los potenciales de acción se propagan de célula a célula. Aunque los potenciales de acción pueden generarse en forma automática y en respuesta al estiramiento, el músculo detrusor cuenta con una rica inervación de neuronas parasimpáticas y se necesita la estimulación neural para que la vejiga se vacíe. El estímulo principal del vaciamiento vesical es la acetilcolina (ACh) liberada por los axones parasimpáticos, los que estimulan a los receptores ACh muscarínicos del músculo detrusor. Como se explicó en el capítulo 9, fármacos novedosos que bloquean de manera específica los receptores ACh muscarínicos de la vejiga se hallan disponibles para tratar una vejiga hiperactiva (músculo detrusor).

Dos esfínteres musculares circundan la uretra. El esfínter superior, compuesto de músculo liso, se designa como *esfínter uretral interno*; el esfínter inferior, compuesto de músculo esquelético voluntario, se designa como *esfínter uretral externo.* Las acciones de tales esfínteres son las de regular la emisión de orina, la que también se conoce como **micción**.

Cuando la vejiga está llena, neuronas sensitivas propias activadas por el estiramiento estimulan a interneuronas localizadas en el segmento S2 al segmento S4 de la médula espinal. La médula espinal controla entonces el **reflejo de defensa**, en el cual los nervios parasimpáticos del músculo detrusor se inhiben, mientras que neuronas somáticas motoras estimulan el músculo estriado del esfínter uretral externo, que evita el vaciamiento involuntario de la vejiga. Cuando la vejiga se estira lo suficiente, la estimulación de las neuronas sensitivas puede desencadenar el **reflejo de vaciamiento**. Durante el reflejo de vaciamiento, la información sensitiva recorre la médula espinal hasta el puente, donde un grupo de neuronas funge como el *centro de la micción.* Este centro de la micción activa los nervios parasimpáticos hacia el músculo detrusor, lo que origina contracciones rítmicas. La inhibición de las neuronas simpáticas puede también causar relajación del esfínter uretral interno. En este punto, el individuo siente una sensación de urgencia, pese a lo cual de manera habitual todavía conserva el control voluntario sobre el esfínter uretral externo, al cual inervan neuronas

APLICACIÓN CLÍNICA

La **incontinencia** es una micción involuntaria, una afección que puede tener varias causas. Un recurso diagnóstico que puede usarse es un *cistometrograma*, una gráfica del volumen vesical respecto de la presión. En forma lenta, la vejiga se llena con solución salina normal, mientras se mide y grafica la diferencia de presión entre el interior y el exterior (la presión abdominal) de la vejiga. La gráfica representa la distensibilidad de la vejiga —cómo repercute un incremento del volumen vesical en la presión del órgano—. Una mayor distensibilidad de la vejiga se expresa en una expansión más fácil, y el mantenimiento de un volumen mayor a una presión más baja. La contracción del músculo detrusor (como puede producirla una vejiga hiperactiva) incrementa la presión a un determinado volumen, y es una entre numerosas causas posibles de incontinencia. En varones, otra posible causa es el agrandamiento de la próstata (hiperplasia prostática benigna; sección 20.3), la que presiona contra la vejiga. En mujeres, el piso pélvico puede descender con el envejecimiento o después del parto, y de esa manera determinar que el cuello de la vejiga descienda e incremente la presión contra los esfínteres uretrales.

somáticas motoras del *nervio pudendo*. La incontinencia tendrá lugar a un determinado volumen vesical, a menos que regiones cerebrales más altas inhiban el reflejo de vaciamiento.

El reflejo de defensa permite el llenado vesical debido a que regiones cerebrales más altas inhiben el centro de la micción pontino. Estas regiones cerebrales más altas, entre las que se incluyen la corteza prefrontal y la ínsula, controlan el cambio desde el reflejo de defensa al reflejo de vaciamiento, y de ese modo permiten que la persona tenga el control voluntario de la micción. Cuando se toma la decisión de orinar, el centro pontino de la micción se activa por información sensitiva y vigila el estiramiento de la vejiga. Como consecuencia, se inhibe la actividad del nervio pudendo y así el esfínter uretral externo puede relajarse, al tiempo que se activan los nervios parasimpáticos del músculo detrusor, lo que determina la contracción de la vejiga y la emisión de orina. La capacidad de inhibir en forma voluntaria la micción aparece por lo general entre los 2 y 3 años.

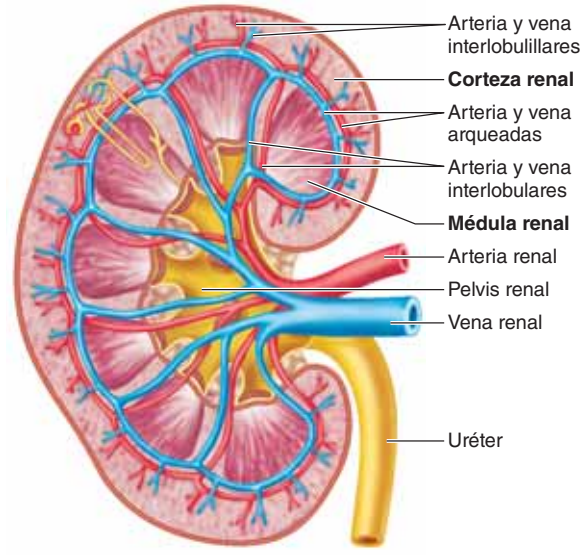


Figura 17-4 **Principales vasos sanguíneos del riñón.** Se ilustran los vasos que llevan la sangre a la médula y la corteza renales, y aquellos que la conducen fuera del órgano. AP|R

Estructura microscópica del riñón

La **nefrona** (figura 17-2) es la unidad funcional del riñón responsable de la formación de orina. Cada riñón contiene más de un millón de nefronas. Una nefrona consiste en tubos pequeños, o **túbulos**, y pequeños vasos sanguíneos asociados. El líquido derivado de la filtración capilar ingresa en los túbulos, donde resulta modificado de manera subsecuente por procesos de transporte; el líquido resultante que abandona los túbulos es la orina.

Vasos sanguíneos renales

La sangre arterial ingresa al riñón a través de la *arteria renal*, la cual se divide en *arterias interlobulares* (figura 17-4) que pasan entre las pirámides a través de las columnas renales. Las *arterias arqueadas* nacen en las arterias interlobulares en el límite entre la corteza y la médula. Varias *arterias interlobulillares* se irradian desde las arterias arqueadas hacia la corteza para, a su vez, subdividirse en numerosas **arteriolas aferentes** (figura 17-5), que son microscópicas. Las arteriolas aferentes liberan

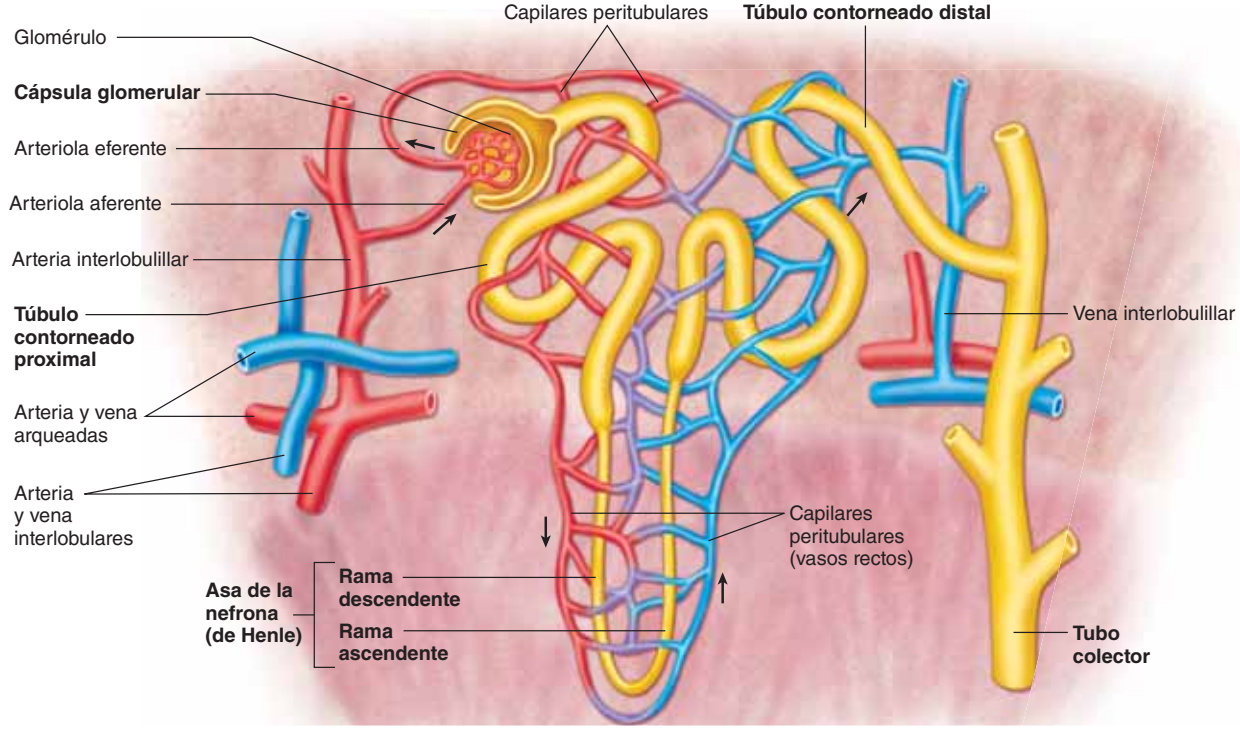


Figura 17-5 **Túbulos de la nefrona y vasos sanguíneos asociados.** En esta ilustración simplificada, se indica con flechas el flujo sanguíneo desde un glomérulo a una arteriola eferente, a los capilares peritubulares y hasta formar parte del drenaje venoso de los riñones. Los nombres de las diferentes regiones de los túbulos de la nefrona se indican en negritas. AP|R

sangre en los **glomérulos** —redes capilares productoras de un filtrado de la sangre que ingresa en los túbulos urinarios—. La sangre que permanece en un glomérulo lo abandona a través de la **arteriola eferente**, la cual libera la sangre en otra red capilar —los **capilares peritubulares** que circundan los túbulos renales.

Esta disposición de vasos sanguíneos es exclusiva, ya que es la única en el cuerpo en la cual un lecho capilar (el glomérulo) es drenado por una arteriola en lugar de que lo haga una vénula y, a su vez, el único cuya sangre es liberada en un segundo lecho capilar localizado corriente abajo (los capilares peritubulares). Desde los capilares peritubulares, la sangre es drenada por venas que siguen un recorrido paralelo al de las arterias ya descritas. Tales venas reciben los nombres de *venas interlobulillares*, *venas arqueadas* y *venas interlobulares* (de acuerdo con la dirección de la circulación venosa o de retorno). Las venas interlobulares descienden entre las pirámides, convergen y dejan el riñón como una sola *vena renal*, que se vacía en la vena cava inferior.

Túbulos de la nefrona

La porción tubular de una nefrona consta de una *cápsula glomerular*, un *túbulo contorneado proximal*, una *rama descendente del asa de Henle*, una *rama ascendente del asa de Henle* y un *túbulo contorneado distal* (figura 17-5).

La **cápsula glomerular (de Bowman)** rodea el glomérulo. La cápsula glomerular y su glomérulo acompañante se localizan en la corteza del riñón y juntos constituyen el *corpúsculo renal*. La cápsula glomerular contiene una capa visceral interna de epitelio alrededor de los capilares glomerulares y una capa parietal externa. El espacio entre estas dos capas es continuo con la luz del túbulo y recibe el filtrado glomerular, como se describirá en la siguiente sección.

El filtrado que ingresa en la cápsula glomerular pasa hacia la luz del **túbulo contorneado proximal**. La pared del túbulo contorneado proximal consta de una capa simple de células cuboidales que contienen millones de microvellosidades; estas microvellosidades incrementan el área superficial de reabsorción. Durante el proceso de reabsorción, sal, agua y otras moléculas necesarias para el cuerpo son transportadas desde la luz, a través de las células tubulares, hacia los capilares peritubulares circundantes.

El glomérulo, la cápsula glomerular y el túbulo contorneado están localizados en la corteza renal. El líquido pasa desde el túbulo contorneado proximal al **asa de la nefrona,** o **asa de Henle**. Este líquido es conducido hacia la médula por la **rama descendente** del asa y regresa a la corteza por la **rama ascendente** del asa. De regreso a la corteza, el túbulo adquiere otra vez su disposición helicoidal y se denomina **túbulo contorneado distal**. El túbulo contorneado distal es más corto que el túbulo proximal y cuenta con relativamente pocas microvellosidades. El túbulo contorneado distal termina donde se une al tubo colector.

Los dos tipos principales de nefronas se clasifican de acuerdo con su posición en el riñón y la longitud de sus asas de Henle. Las nefronas que se originan en el tercio interno de la corteza —llamadas *nefronas yuxtamedulares* debido a que se ubican junto a la médula— tienen asas de nefronas más extensas que las más numerosas *nefronas corticales,* las que se originan en los dos tercios más externos de la corteza (figura 17-6). Las nefronas yuxtamedulares desempeñan un papel importante en la capacidad del riñón para producir una orina concentrada.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **enfermedad renal poliquística** (**PKD**, del inglés *polycystic kidney disease*) es una afección de predominio hereditario debida a un rasgo autosómico dominante que afecta a 1 de cada 600 a 1 000 personas. Ambos riñones se hallan muy agrandados debido a la presencia de cientos a miles de quistes que se forman en todos los segmentos de los túbulos de la nefrona. Al final, los quistes se separan del túbulo en el que se formaron y se llenan con líquido. Más de 50% de las personas con la forma autosómica dominante de la enfermedad (se le designa con la sigla ADPKD) desarrolla insuficiencia renal progresiva durante la edad media, por lo que requiere diálisis o un trasplante renal. Cerca de 85% de los individuos con ADPKD presenta una mutación en el cromosoma 16, mientras que los restantes tienen una mutación en el cromosoma 4. Esos dos genes codifican las proteínas denominadas *policistina-1* y *policistina-2,* respectivamente, las cuales interactúan para formar un complejo encontrado en diferentes localizaciones en las células epiteliales del túbulo renal. El complejo de policistina se relaciona con el *cilio primario,* un cilio único que protruye dentro de la luz tubular y se arquea en respuesta al flujo de líquido a través del túbulo. La policistina-1 y la policistina-2 cooperan para activar el cilio primario para que funcione como un mecanosensor, donde el arqueo del cilio a causa del movimiento del líquido en el túbulo renal resulta en la entrada de Ca^{2+} en la célula renal tubular. La entrada de Ca^{2+} sirve entonces como un segundo mensajero para diversas funciones celulares, y la alteración de estas funciones por mutaciones que afectan a las policistinas produce la enfermedad poliquística renal.

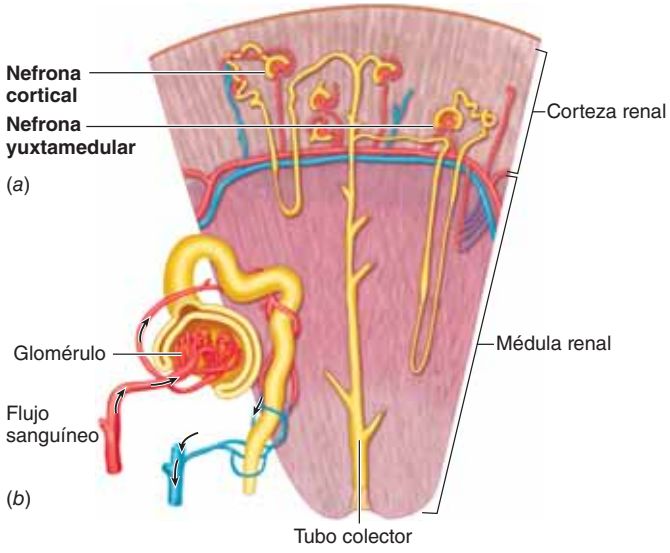


Figura 17-6 Contenido de una pirámide renal. *a*) Se ilustra la posición de las nefronas cortical y yuxtamedular en la pirámide renal. *b*) La dirección del flujo sanguíneo en los vasos de la nefrona se indica con flechas. APR

Un **tubo colector** recibe líquido desde los túbulos contorneados distales de varias nefronas. Después, el líquido es drenado por el tubo colector desde la corteza a la médula ya que el tubo colector pasa a través de la pirámide renal. Este líquido, desde ya llamado orina, avanza hasta un cáliz menor. Entonces la orina es vaciada a través de la pelvis renal y fuera del riñón hacia el uréter.

PUNTOS DE CONTROL

1. Describa el "asunto" de la función renal en una sola oración. Liste los componentes de ese asunto funcional.

2a. Dibuje y nombre en un diagrama los componentes tubulares de una neurona e indique cuáles partes se ubican en la corteza y cuáles están en la médula.

2b. Describa el curso del líquido tubular desde la cápsula glomerular al uréter.

3. Describa el curso del flujo sanguíneo a través del riñón desde la arteria renal a la vena renal.

17.2 FILTRACIÓN GLOMERULAR

Los capilares glomerulares tienen grandes poros en sus paredes, y la capa de cápsula de Bowman que está en contacto con el glomérulo muestra hendiduras de filtración. El agua, junto con los solutos disueltos en la misma, pueden de este modo pasar desde el plasma sanguíneo al interior de la cápsula y los túbulos de la nefrona.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

4. Describir la filtración glomerular y las estructuras participantes.
5. Explicar el significado de tasa de filtración glomerular y cómo se regula.

Las células endoteliales de los capilares glomerulares presentan grandes orificios (200 a 500 Å de diámetro) llamados ventanas; por ello, se dice que el endotelio glomerular es *fenestrado*. Como una consecuencia de tales orificios, los capilares glomerulares son 100 a 400 veces más permeables al agua y los solutos disueltos en el plasma que los capilares de los músculos esqueléticos. Aunque los orificios de los capilares glomerulares son amplios, son todavía lo suficientemente pequeños como para impedir el paso de los glóbulos rojos, glóbulos blancos y las plaquetas en el filtrado.

Antes que el líquido del plasma sanguíneo pueda entrar en el interior de la cápsula glomerular, debe ser filtrado a través de tres capas que sirven como filtros selectivos. El líquido que ingresa en la cápsula glomerular comienza a referirse como el *filtrado*, que es el líquido que deberá modificarse a medida que pase a través de los diferentes segmentos de los túbulos de la nefrona para convertirse en la orina.

La primera barrera de filtración potencial la constituyen los **orificios capilares**, que cuentan con dimensiones suficientes como para permitir que las proteínas los atraviesen, pero que están rodeados por cargas que representan algún obstáculo al paso de las proteínas plasmáticas. La segunda barrera potencial es la **membrana basal glomerular**, una capa de colágeno IV y proteoglucanos (sección 1.3) situada inmediatamente por fuera del endotelio capilar. Ésta puede representar un cierto obstáculo para las proteínas plasmáticas, y asimismo un defecto genético en colágeno IV puede causar glomerulonefritis hereditaria (*síndrome de Alport*). La membrana basal glomerular es más de cinco veces más gruesa que la membrana basal de otros vasos y es la estructura que más limita la tasa de flujo líquido hacia la luz capsular.

A continuación, el filtrado debe pasar a través de la capa interna (visceral) de la cápsula glomerular, donde se localiza la tercera barrera de filtración potencial. Esta capa está compuesta por células llamadas *podocitos*, cuya forma recuerda a la de un pulpo con un cuerpo celular bulboso y varios brazos gruesos. Cada brazo presenta cientos de extensiones citoplásmicas conocidas como *pedicelos*, o *pies* (figura 17-7). Estos pedicelos se interdigitan, como los dedos de las manos entrelazadas (para mezclar analogías), a medida que envuelven los capilares glomerulares. Las estrechas hendiduras entre pedicelos adyacentes proveen un pasadizo a través del cual deben pasar las moléculas del filtrado para ingresar al interior del filtrado glomerular (figura 17-8). En algunas micrografías electrónicas, puede verse una línea delgada entre los pedicelos (figura 17-9). Se le denomina **diafragma de la hendidura** y representa la tercera barrera de filtración potencial.

Todos los solutos plasmáticos disueltos pasan con facilidad a través de las tres barreras de filtración potenciales e ingresan al interior de la cápsula glomerular. Sin embargo, las proteínas plasmáticas resultan masivamente excluidas del filtrado debido a su gran tamaño y carga negativa neta. Hasta

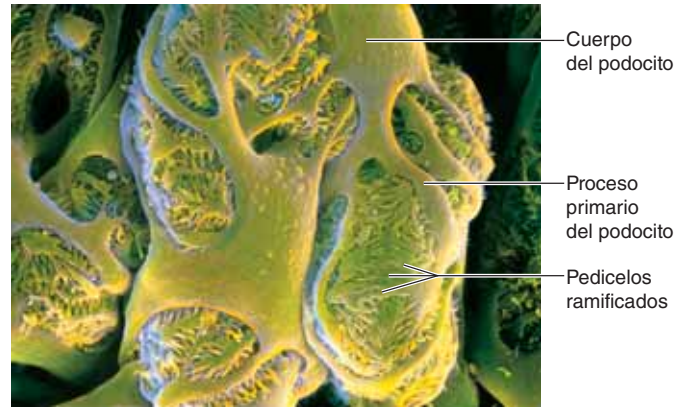


Figura 17-7 Micrografía electrónica de barrido de los capilares y la cápsula glomerulares. La capa interna (visceral) de la cápsula glomerular (de Bowman) está compuesta por podocitos, como se muestra en esta micrografía electrónica de barrido. Extensiones muy finas de estos podocitos forman procesos en forma de pies, o pedicelos, que se interdigitan alrededor de los capilares glomerulares. Los espacios entre pedicelos adyacentes forman las "hendiduras de filtración" (véase también figura 17-8). APR

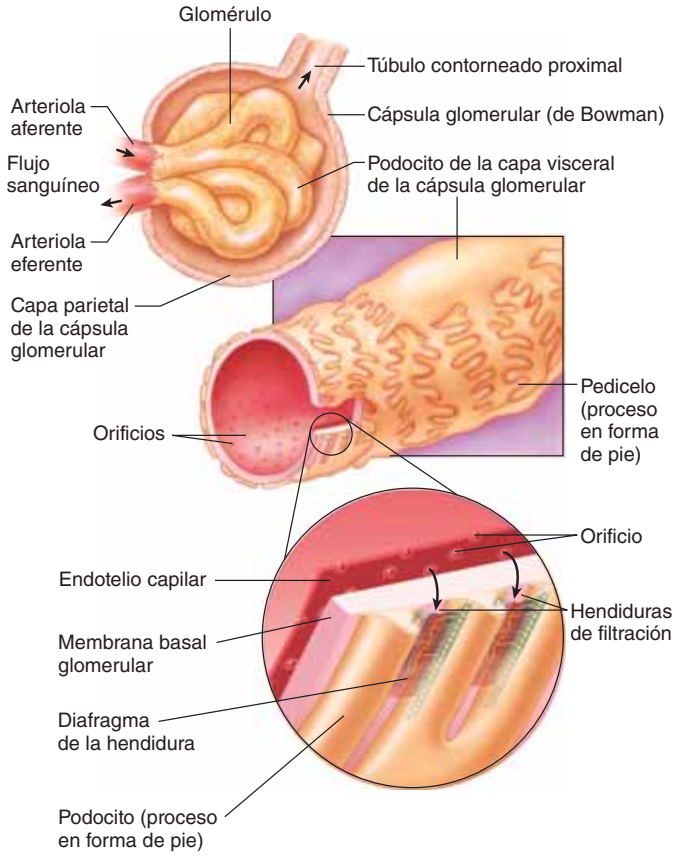


Figura 17-8 Estructura del glomérulo y la cápsula. Ilustración de la interrelación entre los capilares glomerulares y la capa interna de la cápsula glomerular (de Bowman). Note que las moléculas del filtrado pasan por los orificios de los capilares y a través de las hendiduras de filtración para ingresar a la cavidad de la cápsula. Las proteínas plasmáticas son excluidas del filtrado por la membrana basal glomerular y el diafragma de la hendidura. AP R

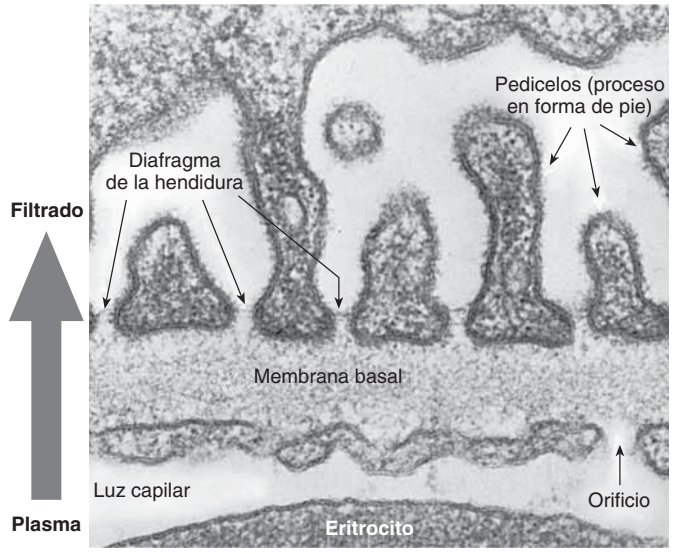


Figura 17-9 Micrografía electrónica de la barrera de filtración. Esta micrografía electrónica muestra la barrera que separa a la luz capilar de la cavidad de la cápsula glomerular (de Bowman).

PISTAS de investigación clínica

La orina de Emily sólo contiene escasa cantidad de proteína.

- ¿Qué evitó que grandes cantidades de proteína ingresaran en su orina?
- Si ella tiene proteinuria (cantidades de proteína en su orina mayores que una cantidad escasa), ¿qué podría estar indicando?

hace poco, la mayoría de los investigadores creía que la membrana basal glomerular era el filtro primario que excluía a las proteínas plasmáticas del filtrado. Evidencia más reciente indica que el diafragma de la hendidura representa la barrera principal al paso de las proteínas plasmáticas al filtrado. Una evidencia de ello la representan las consecuencias de los defectos genéticos de las proteínas que componen el diafragma de las hendiduras. Tales defectos resultan en una fuga masiva de proteínas hacia el filtrado, y por tanto aparece *proteinuria* (proteínas en la orina).

En realidad, una baja cantidad de albúmina (la clase principal de las proteínas plasmáticas) ingresa de manera habitual al filtrado, pero menos de 1% de esa cantidad se excreta con la orina. Ello se debe a que la mayor parte de la pequeña cantidad de albúmina que ingresa al filtrado se reabsorbe y transporta a través de las células del túbulo contorneado proximal a la sangre circundante. En el caso de la albúmina filtrada, la reabsorción se consuma por endocitosis mediada por un receptor (figura 3-4). Así, la proteinuria acontece cuando el daño del diafragma de la hendidura de la barrera de filtración condiciona un paso de proteínas al filtrado mayor que el que puede reabsorberse por este mecanismo.

Ultrafiltrado glomerular

El líquido que ingresa en la cápsula glomerular se llama **filtrado** o **ultrafiltrado** (figura 17-10) debido a que se forma bajo presión —la presión hidrostática de la sangre—. Este proceso es similar al de la formación de líquido tisular por parte de otros lechos capilares del cuerpo en respuesta a las fuerzas de Starling (figura 14-9). La fuerza que favorece la filtración recibe la oposición de la fuerza contraria que desarrolla la presión hidrostática del líquido de la cápsula glomerular. También, en vista de que la concentración de proteína del líquido tubular es baja (menor de 2 a 5 mg por 100 ml) comparada con la del plasma (6 a 8 g por 100 ml), la mayor presión coloidosmótica del plasma promueve el retorno osmótico del agua filtrada. Cuando estas fuerzas opuestas se restan de la presión hidrostática de los capilares glomerulares, se obtiene una *presión de filtración neta* de sólo alrededor de 10 mmHg.

Ya que los capilares glomerulares son en extremo permeables y cuentan con una extensa área superficial, esta modesta presión de filtración neta produce un extraordinario volumen de filtrado. La **tasa de filtración glomerular** (**GFR**, del inglés *glomerular filtration rate*) es el volumen de filtrado producido

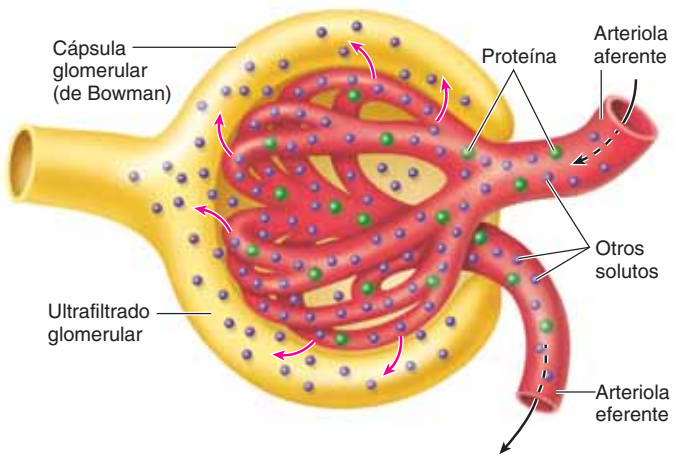


Figura 17-10 Formación del ultrafiltrado glomerular. Sólo se filtra una proporción muy pequeña de proteínas plasmáticas (*esferas verdes*), pero solutos plasmáticos más pequeños (*esferas púrpuras*) ingresan con facilidad en el ultrafiltrado glomerular. Las flechas indican la dirección de filtración.

por ambos riñones por minuto. La GFR promedia 115 ml por minuto en las mujeres y 125 ml por minuto en los varones. Lo anterior equivale a ¡7.5 L por hora o 180 L por día (cerca de 45 galones)! Como el volumen de sangre total (volemia) promedia alrededor de 5.5 L, significa que el volumen de sangre total es filtrado en los túbulos urinarios cada 40 minutos. La mayor parte del agua filtrada debe ser regresada de inmediato por causas obvias al sistema vascular, o una persona que orinara moriría en forma literal en cuestión de minutos.

Regulación de la tasa de filtración glomerular

La vasoconstricción o vasodilación de la arteriola aferente afecta la tasa de flujo sanguíneo al glomérulo y por tanto modifica la tasa de filtración glomerular. Los cambios en el diámetro de la arteriola aferente responden tanto a mecanismos reguladores extrínsecos (producidos por inervación de los nervios simpáticos) como a mecanismos reguladores intrínsecos (aquellos que se encuentran dentro de los riñones, también llamada *autorregulación renal*). Estos mecanismos son necesarios para asegurar que la GFR será lo suficientemente alta para permitir que los riñones eliminen los desechos y regulen la presión arterial, pero no tan alta como para causar una pérdida de agua excesiva.

Efectos nerviosos simpáticos

Un incremento en la actividad nerviosa simpática, como ocurre durante la reacción de lucha o huida y el ejercicio, estimula la constricción de la arteriola aferente. Esto ayuda a preservar el volumen de sangre y desvía sangre hacia los músculos y el corazón. Un efecto similar se produce durante el choque cardiovascular, cuando la actividad nerviosa simpática estimula la vasoconstricción. La disminución de la GFR y la disminución resultante de la tasa de formación de orina contribuyen a compensar la caída rápida de la presión arterial bajo estas circunstancias (figura 17-11).

Autorregulación renal

Cuando el efecto directo de la estimulación simpática se neutraliza de manera experimental, puede observarse el efecto de la presión arterial sistémica en la GFR. Bajo estas condiciones, de manera sorprendente, la GFR permanece relativamente constante, pese a los cambios en la presión arterial media en un rango de 70 a 180 mmHg (la presión arterial media normal es de 100 mmHg). La capacidad de los riñones para mantener una GFR relativamente constante frente a fluctuaciones de la presión arterial se llama **autorregulación renal**.

En la autorregulación renal, la arteriola aferente se dilata cuando la presión arterial media cae por debajo de 70 mmHg y se constriñe cuando la presión arterial media asciende por encima de lo normal. Se considera que los cambios que pueden suscitarse en la arteriola eferente son de importancia secundaria.

En esa medida, el flujo sanguíneo a los glomérulos y la GFR pueden permanecer relativamente constantes dentro del espectro autorregulatorio de los valores de presión arterial. Los efectos de los diferentes mecanismos reguladores sobre la GFR se resumen en el cuadro 17-1.

Dos mecanismos generales son responsables de la autorregulación renal: 1) la constricción *miógena* de la arteriola aferente debido a la capacidad del músculo liso de percibir y responder a un incremento de la presión arterial, y 2) los efectos de sustancias químicas de origen local sobre la arteriola afe-

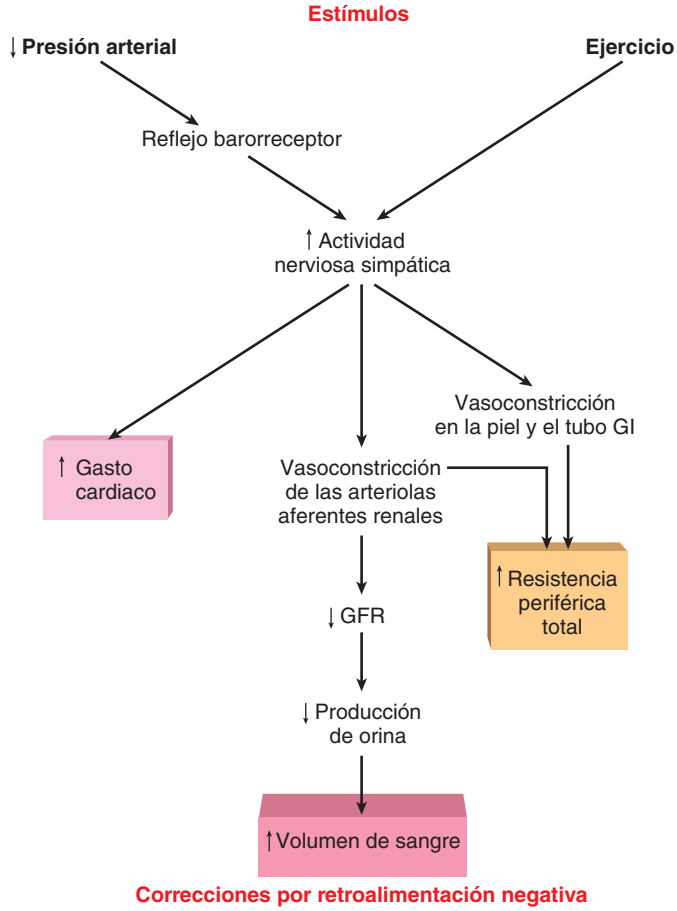


Figura 17-11 Efectos nerviosos simpáticos. Se ilustra el efecto del aumento de la actividad nerviosa simpática en la función renal y otros procesos fisiológicos.

Cuadro 17-1 | Regulación de la tasa de filtración glomerular (GFR)

Regulación	Estímulo	Arteriola aferente	GFR
Nervios simpáticos	Activación por el reflejo barorreceptor o por centros cerebrales más altos	Constricción	Disminuye
Autorregulación	Disminuye la presión arterial	Dilatación	Sin cambio
Autorregulación	Aumenta la presión arterial	Constricción	Sin cambio

rente, lo cual es parte de un proceso llamado **retroalimentación tubuloglomerular**. El sensor en la retroalimentación tubuloglomerular es un grupo de células especializadas llamado **mácula densa**, el cual se localiza en la porción gruesa de la rama ascendente, donde ésta realiza un asa hacia atrás y se pone en contacto con las arteriolas aferente y eferente en la corteza renal. En este sitio, la mácula densa es parte de una unidad funcional más grande conocida como *aparato yuxtaglomerular* (figura 17-26), que será descrito en la sección 17.5.

Cuando se produce una liberación más alta de NaCl y H_2O hacia el túbulo distal (como ocurre cuando un incremento de la presión arterial determina un ascenso de la GFR), la mácula densa libera una señal química que causa constricción de la arteriola aferente. Ello reduce la GFR, de manera que ingresa menos líquido a los túbulos de la nefrona, una respuesta que protege contra sobrecargas a la parte más distante del túbulo distal y al tubo colector cortical. Los investigadores creen que el ATP es la señal química liberada por la mácula densa, aunque la adenosina derivada del ATP puede producir en forma más directa la vasoconstricción de la arteriola aferente.

En resumen, cuando hay flujo aumentado de sal y agua por el túbulo distal, la vasoconstricción de la arteriola aferente en respuesta a ATP (o adenosina) desde la mácula densa disminuye la GFR. Esta respuesta de retroalimentación negativa disminuye la sal y el agua que entran al túbulo de la nefrona y llegan al túbulo distal. La retroalimentación tubuloglomerular puede proteger contra sobrecarga la parte final del túbulo distal y el conducto colector cortical —estructuras que contribuyen a la reabsorción de sal y agua.

✔ | PUNTOS DE CONTROL

4a. Describa las estructuras que el líquido plasmático debe atravesar antes de ingresar en la cápsula glomerular. Explique cómo se excluyen las proteínas del filtrado.

4b. Describa las fuerzas que afectan la formación del ultrafiltrado glomerular.

5a. Explique la importancia de la tasa de filtración glomerular y cómo está regulada por nervios simpáticos.

5b. Explique la retroalimentación tubuloglomerular y la autorregulación renal de la GFR.

17.3 REABSORCIÓN DE SAL Y AGUA

La reabsorción de agua desde el filtrado glomerular tiene lugar por ósmosis, que resulta del transporte de Na^+ y Cl^- a través de la pared del túbulo. El túbulo contorneado proximal reabsorbe la mayor parte de la sal y el agua filtradas y casi todo lo que resta se reabsorbe a través de la pared de tubo colector bajo estimulación de la ADH.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

6. Describir las propiedades reabsortivas de sal y agua de cada segmento nefrónico.
7. Explicar el sistema multiplicador contracorriente.
8. Explicar cómo actúa la ADH para promover la reabsorción de agua.

Aunque cada día se producen alrededor de 180 L de ultrafiltrado glomerular, de manera habitual los riñones excretan sólo 1 a 2 L de orina en un periodo de 24 horas; por tanto, aproximadamente 99% del filtrado debe recuperarse para destinar al sistema vascular, mientras que el 1% restante se excreta en la orina. El volumen de orina, sin embargo, varía de acuerdo con las necesidades del cuerpo. Cuando una persona bien hidratada bebe un litro o más de agua, la producción de orina se incrementa a 16 ml por minuto (el equivalente a 23 L por día si ésta continuara por 24 horas). En la deshidratación grave, cuando el cuerpo necesita conservar agua, sólo se producen 0.3 ml de orina por minuto o 400 ml por día. Un volumen de 400 ml de orina por día es el mínimo necesario para excretar los desechos metabólicos producidos por el cuerpo; lo anterior se llama **pérdida obligatoria de agua**. Cuando se excreta el agua que excede esta cantidad, la orina se diluye y aumenta de volumen en forma progresiva.

Sea cual fuere el estado de hidratación del cuerpo, está claro que la mayor parte del agua filtrada debe reintegrarse al sistema vascular para mantener el volumen y la presión de la sangre. El retorno de moléculas del filtrado desde los túbulos a la sangre se llama **reabsorción** (figura 17-12). El túbulo contorneado proximal y la rama descendente del asa nefrónica reabsorben de una forma constante que no exige regulación alrededor de 85% de los 180 L de filtrado glomerular formado cada día. Esta reabsorción, así como la reabsorción regulada del volumen de filtrado restante, sucede por ósmosis. Para ello, es necesario generar un gradiente de concentración entre el filtrado tubular y el plasma de los capilares circundantes que promueva la ósmosis de agua hacia el sistema vascular desde el que se origina.

Reabsorción en el túbulo contorneado proximal

Habida cuenta de que todos los solutos plasmáticos, con excepción de las proteínas, pueden ingresar en el ultrafiltrado glomerular en forma libre, la concentración de solutos total (osmolalidad)

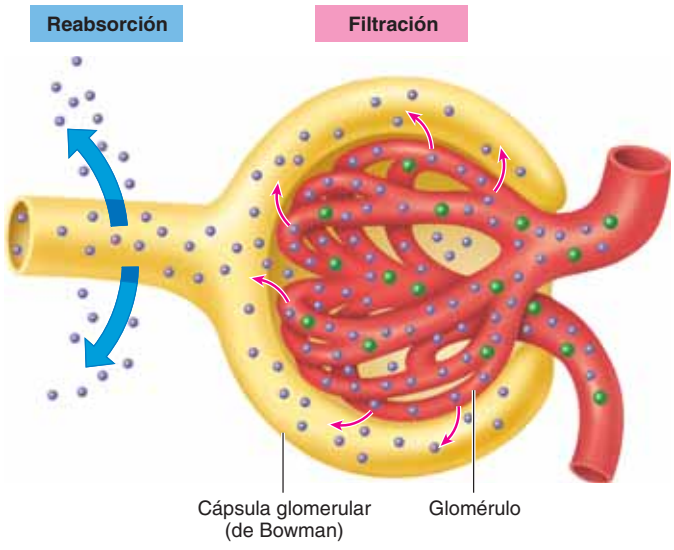


Figura 17-12 **Filtración y reabsorción.** El agua plasmática y los solutos disueltos (excepto proteínas) entran al ultrafiltrado glomerular por filtración, pero la mayoría de las moléculas del filtrado son reabsorbidas. El término *reabsorción* se refiere al transporte de moléculas desde el filtrado tubular a la sangre.

del filtrado es en esencia la misma que la del plasma. Tal concentración de solutos total es igual a 300 miliosmoles por litro, o 300 miliosmolal (300 mOsm), como se describió en el capítulo 6. En consecuencia, se dice que el filtrado es *isoosmótico* con el plasma (sección 6.2). La reabsorción por ósmosis no puede ocurrir a menos que las concentraciones de soluto del plasma de los capilares peritubulares y del filtrado se alteren por medio de procesos de transporte activo. Lo anterior se logra mediante el transporte activo de Na^+ desde el filtrado a la sangre peritubular.

Transporte activo y pasivo

Las células epiteliales que componen la pared del túbulo proximal se mantienen juntas a través de uniones estrechas que establecen sólo en sus lados apicales —que son los lados de la célula que están más cerca de la luz del túbulo (figura 17-24)—. Cada célula cuenta con cuatro superficies expuestas: el lado apical que mira hacia la luz, y que contiene microvellosidades; el lado basal que mira hacia los capilares peritubulares, y los lados laterales que miran hacia las hendiduras estrechas situadas entre células epiteliales adyacentes.

La concentración de Na^+ en el ultrafiltrado glomerular —y en correspondencia con ello en el líquido que ingresa en el túbulo contorneado proximal— es la misma que la del plasma; sin embargo, el citoplasma de las células epiteliales del túbulo tiene una concentración de Na^+ mucho más baja. Esta concentración más baja del Na^+ se debe parcialmente a la escasa permeabilidad de la membrana plasmática al Na^+ y parcialmente al transporte activo de Na^+ fuera de las células que efectúa la bomba de Na^+/K^+ (sección 6.3). En las células del túbulo proximal, la bomba de Na^+/K^+ se localiza en los lados (caras) basal y laterales de la membrana plasmática, pero no en la membrana apical. Como resultado de la acción de estas bombas de transporte activo, se crea un gradiente de concentración que favorece la difusión de Na^+ desde el líquido tubular, a través de la membrana plasmática apical, hacia las células epiteliales del túbulo proximal. De esta manera, la bomba de Na^+/K^+ saca el Na^+ hacia el líquido intersticial circundante (tisular).

El transporte de Na^+ desde el líquido tubular al líquido intersticial circundante del túbulo contorneado proximal crea una diferencia de potencial a través de la pared del túbulo, con la luz como el polo negativo. Este gradiente eléctrico favorece el transporte pasivo de Cl^- hacia la concentración más elevada de Na^+ del líquido intersticial. En conclusión, los iones cloro siguen en forma pasiva a los iones sodio fuera del filtrado hasta el líquido intersticial. Como resultado de la acumulación de NaCl, la osmolalidad y la presión osmótica del líquido intersticial circundante a las células epiteliales se incrementan por arriba de las que presenta el líquido tubular. Esto tiene una expresión más cierta en el líquido intersticial situado entre las membranas laterales de las células epiteliales adyacentes, donde los espacios angostos permiten que el NaCl acumulado alcance una concentración más alta.

Así se genera un gradiente osmótico entre el líquido tubular y el líquido intersticial circundante al túbulo proximal. Ya que las células del túbulo contorneado proximal son permeables al agua, ésta se mueve por ósmosis desde el líquido tubular hacia las células epiteliales y a través de las caras basal y laterales de estas células hacia el líquido intersticial. La sal y el agua que fueron reabsorbidas desde el líquido tubular se hallan en condiciones de moverse de manera pasiva hacia los capilares peritubulares circundantes y de esa forma retornan a la sangre (figura 17-13).

Relevancia de la reabsorción en el túbulo proximal

Alrededor de 65% de la sal y el agua del ultrafiltrado glomerular original se reabsorbe a través del túbulo proximal y regresa al sistema vascular. El volumen de líquido tubular remanente se

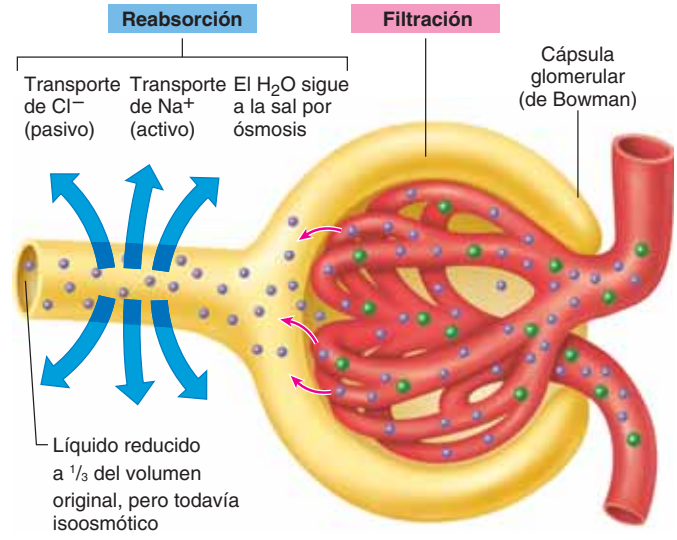


Figura 17-13 **Reabsorción de sal y agua en el túbulo contorneado proximal.** El sodio se transporta fuera del filtrado en forma activa (véase figura 17-24) y el cloro lo sigue en forma pasiva por atracción eléctrica. El agua sigue a la sal fuera del filtrado tubular hacia los capilares peritubulares por ósmosis.

reduce en forma correspondiente, pero este líquido todavía es isoosmótico con la sangre, la cual tiene una concentración de 300 mOsm. Lo anterior se explica porque la membrana plasmática del túbulo contorneado proximal es libremente permeable al agua, de manera que agua y sal son removidas en cantidades proporcionales.

Una cantidad de sal y agua adicional de menor cuantía (cercana al 20%) es devuelta al sistema vascular por reabsorción a través de la rama descendente del asa de la nefrona. Esta reabsorción, similar a la del túbulo contorneado proximal, se produce en forma constante y no guarda relación con el estado de hidratación del individuo. A diferencia de la reabsorción en las regiones finales de la nefrona (túbulo distal y tubo colector), ésta no se sujeta a regulación hormonal. Por tanto, alrededor de 85% de la sal y el agua filtrados se reabsorbe de manera constante en las regiones iniciales de la nefrona (túbulo contorneado proximal y asa de la nefrona). Esta reabsorción es muy costosa en términos de gasto de energía y representa tanto como 6% de las calorías consumidas por el cuerpo en reposo.

Dado que 85% del ultrafiltrado glomerular original se reabsorbe en las regiones iniciales de la nefrona, sólo resta 15% del filtrado inicial para ingresar por el túbulo contorneado distal y el tubo colector. Éste constituye todavía un gran volumen de líquido —15% × GFR (180 L por día) = 27 L por día— que debe reabsorberse en grados diversos y de acuerdo con el estado de hidratación del cuerpo. Tal "ajuste fino" del porcentaje de reabsorción y del volumen de orina se consigue por intermedio de la acción hormonal sobre las regiones finales de la nefrona.

Sistema multiplicador contracorriente

El agua no puede transportarse en forma activa a través de la pared del túbulo, y la ósmosis de agua no tiene lugar si el líquido tubular y el líquido intersticial circundante son isotónicos entre sí. Para que el agua se reabsorba por ósmosis, el líquido intersticial circundante debe ser hipertónico. Las nefronas yuxtaglomerulares aumentan la presión osmótica del líquido intersticial en la médula renal hasta más de cuatro veces la del plasma. Esto se debe en parte a las características geométricas de las asas de la nefrona, que muestran flexión aguda de modo que los extremos descendente y ascendente se encuentran en proximidad suficientemente estrecha como para que interactúen. Puesto que el extremo ascendente es la pareja activa en esta interacción, sus propiedades se describirán antes que las del extremo descendente.

Rama ascendente del asa de Henle

La rama ascendente se divide en dos regiones: un *segmento delgado*, más próximo al extremo del asa, y un *segmento grueso*, que conduce el filtrado hasta el túbulo contorneado distal en la corteza renal. La sal (NaCl) es sacada en forma activa desde el segmento grueso de la rama ascendente hacia el líquido intersticial circundante (figura 17-14). Lo anterior se consigue por un mecanismo diferente al que utiliza para reabsorber el NaCl desde el túbulo contorneado proximal. En las células de la por-

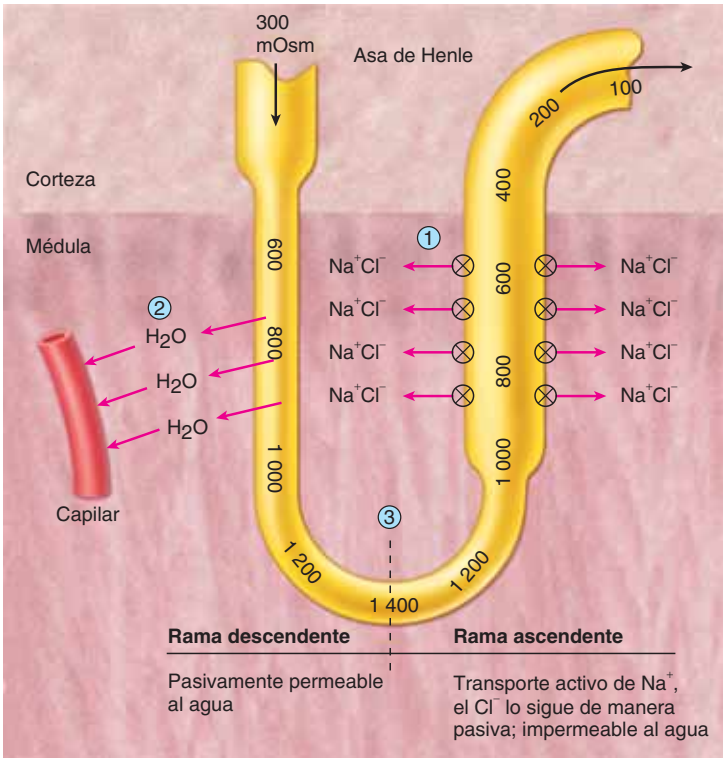


Figura 17-14 **Sistema multiplicador contracorriente.** 1) La salida de cloruro de sodio desde la rama ascendente concentra más al líquido intersticial circundante. La multiplicación de esta concentración se debe al hecho de que 2) la rama descendente presenta permeabilidad pasiva al agua, lo que determina un incremento de su concentración conforme el líquido intersticial circundante sea más concentrado. 3) La región más profunda de la médula eleva su concentración a 1 400 mOsm. (Todos los números indican miliosmoles.)

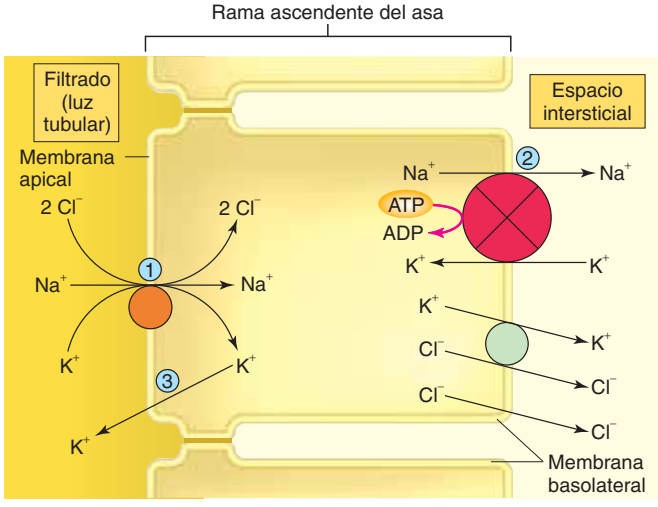


Figura 17-15 Transporte de iones en la rama ascendente. 1) En el segmento grueso de la rama ascendente del asa, el Na^+ y el K^+ junto con dos Cl^- entran en las células del túbulo. 2) Entonces, el Na^+ se transporta en forma activa hacia el espacio intersticial mientras el Cl^- lo sigue en forma pasiva. 3) El K^+ se difunde hacia el filtrado y en parte también ingresa al espacio intersticial.

ción gruesa de la rama ascendente, el movimiento de Na^+ reduce su gradiente electroquímico desde el filtrado hacia las células y genera el poder necesario para que se produzca el transporte activo secundario intracelular de K^+ y Cl^-; esto sucede en una proporción de 1 Na^+ por 1 K^+ por 2 Cl^-. Después, el Na^+ se transporta en forma activa a través de la membrana basolateral hacia el líquido intersticial gracias a la acción de la bomba de Na^+/K^+. El Cl^- sigue al Na^+ de manera pasiva por atracción eléctrica y el K^+ se difunde en forma pasiva de regreso hacia el filtrado (figura 17-15).

Aunque el mecanismo de transporte del NaCl es diferente en la rama ascendente comparado con el del túbulo contorneado proximal, el efecto neto es el mismo: la sal (NaCl) es sacada hacia el líquido intersticial. A diferencia de las paredes epiteliales del túbulo contorneado proximal, sin embargo, las paredes de la rama ascendente del asa de Henle son *impermeables al agua.* En consecuencia, el filtrado de la rama ascendente se diluye cada vez más conforme asciende hacia la corteza; en contraste, en la médula, el líquido intersticial circundante a las asas de la nefrona, se vuelve cada vez más concentrado. Por medio de estos procesos, el líquido tubular que ingresa al túbulo distal en la corteza es hipotónico (con una concentración cercana a 100 mOsm), mientras el líquido intersticial de la médula es hipertónico.

Rama descendente del asa de Henle

Las regiones más profundas de la médula, alrededor de los extremos de las asas de las nefronas yuxtamedulares, alcanzan una concentración de 1 200 a 1 400 mOsm. Para que sea posible lograr una concentración tan alta, la sal bombeada hacia afuera de la rama ascendente debe acumularse en el líquido intersticial medular. Lo anterior sucede gracias a las propiedades de la rama descendente y a que los vasos sanguíneos que rodean las asas no devuelven toda la sal sacada a la circulación general. Los capilares de la médula están ordenados de una manera singular para conservar NaCl en el líquido intersticial, como se explicará en forma breve.

La rama descendente no transporta en forma activa la sal y asimismo es impermeable a la difusión pasiva de ésta; sin embargo, es permeable al agua. Como el líquido intersticial circundante es hipertónico con respecto al filtrado en la rama descendente, el agua es extraída hacia afuera de la rama descendente por ósmosis e ingresa a la sangre de los capilares. Entonces, la concentración del líquido tubular se incrementa y su volumen disminuye conforme desciende hacia el extremo de las asas.

Como consecuencia de este proceso pasivo de transporte en la rama descendente, el líquido que "da la vuelta" en el extremo del asa tiene la misma osmolalidad que el líquido intersticial circundante (1 200 a 1 400 mOsm). Por tanto, hay una concentración de sal más alta al comienzo de la rama ascendente que la que habría si la rama descendente simplemente dejara salir líquido isotónico. El transporte de sal por la rama ascendente aumenta en correspondencia, de manera que la "salinidad" (concentración de NaCl) del líquido intersticial se multiplica (figura 17-14).

Multiplicación contracorriente

El flujo contracorriente (flujo en dirección opuesta) en las ramas ascendente y descendente y la cercana proximidad de las dos ramas permite la interacción entre las mismas. Como la concentración del líquido tubular en la rama descendente refleja la concentración del líquido intersticial circundante, y debido a que la concentración de este líquido se incrementa a causa de la salida activa de sal desde la rama ascendente, se crea un *mecanismo de retroalimentación positiva*. Cuanta más sal saque la rama ascendente, más concentrado resultará el líquido que le llegue desde la rama descendente. Este mecanismo de retroalimentación positiva multiplica la concentración del líquido intersticial y del líquido de la rama descendente, recibe el nombre de **sistema multiplicador contracorriente**.

Imagine que el líquido avanza a través del asa de Henle en pasos sucesivos, uno a continuación del otro. En realidad el flujo es continuo, pero esos pasos hipotéticos ofrecen la oportunidad de imaginarse el mecanismo de multiplicación contracorriente. Para iniciarlo, hay que suponer que el líquido que abandona la rama descendente y alcanza la rama ascendente es isoosmótico al principio (300 mOsm). A través del transporte activo, la rama ascendente gruesa bombea hacia afuera parte del NaCl. Este NaCl queda atrapado en el líquido intersticial por vasos sanguíneos llamados *vasos rectos.* Luego tiene lugar la siguiente sucesión de pasos:

1. Ahora el líquido intersticial es algo hipertónico debido al bombeo hacia afuera de NaCl de la rama ascendente.
2. A raíz del líquido intersticial levemente hipertónico, un poco de agua abandona la rama descendente por ósmosis (e ingresa en la sangre) a medida que el filtrado se profundiza en la médula. Lo anterior determina que el filtrado sea algo hipertónico cuando alcanza la rama ascendente.
3. La concentración de NaCl más alta del filtrado que ingresa en la rama ascendente permite que ésta bombee hacia afuera más NaCl que antes, debido a que ahora hay más NaCl disponible para los transportadores. En consecuencia, el líquido intersticial se vuelve más concentrado.

4. Como el líquido intersticial está más concentrado que en el paso 2, se extrae más agua de la rama descendente por ósmosis lo que, a su vez, hace al filtrado todavía más hipertónico cuando alcanza la rama ascendente.
5. El paso 3 se repite, pero en un grado mayor en virtud de la concentración de NaCl más alta presente en la rama ascendente.
6. Esta progresión continúa hasta que se alcanza la concentración máxima en la parte más interna de la médula. El máximo lo determina la capacidad de las bombas de transporte activo que trabajan a todo lo largo del segmento grueso de la rama ascendente.

¿Qué logra consumar el sistema multiplicador contracorriente? Lo más importante, incrementa la concentración de líquido intersticial renal desde 300 mOsm en la corteza a 1 200 a 1 400 mOsm en la parte más interna de la médula. Esta gran hipertonicidad de la médula renal es crítica porque sirve como la fuerza directriz para la reabsorción de agua a través del tubo colector, el cual recorre la médula renal para vaciar su contenido de orina en la pelvis renal.

Vasos rectos

Para que el sistema multiplicador contracorriente sea efectivo, la mayor parte de la sal que es sacada de la rama ascendente debe permanecer en el líquido intersticial de la médula, al tiempo que el agua que abandona la rama descendente debe ser removida por la sangre. Lo anterior lo logran los *vasos rectos* —vasos largos de paredes delgadas que se extienden en forma paralela a las asas de la nefrona de las nefronas yuxtamedulares (figura 17-18)—. Los vasos rectos descendentes tienen características de capilares y arteriolas porque su endotelio continuo está rodeado por remanentes de músculo liso. Estos vasos disponen de *transportadores de urea* (para la difusión facilitada) y de *proteínas acuaporinas*, las que funcionan como canales de agua a través de la membrana (sección 6.2). Los vasos rectos ascendentes son capilares con un endotelio fenestrado (sección 13.6). Las amplias brechas existentes entre las células endoteliales de tales capilares permiten velocidades de difusión rápidas.

Los vasos rectos mantienen la hipertonicidad de la médula renal por medio de un mecanismo conocido como **intercambio contracorriente**. La sal y otros solutos disueltos (en primer lugar la urea, que se describe en la siguiente sección) presentes en altas concentraciones en el líquido intersticial se difunden hacia los vasos rectos descendentes. Sin embargo, después estos mismos solutos se difunden en forma pasiva fuera de los vasos rectos ascendentes y se integran al líquido intersticial para completar el intercambio contracorriente. Lo anterior se debe a que, en cada nivel de la médula, la concentración de solutos es más alta en los vasos ascendentes que en el líquido intersticial y en éste que en los vasos descendentes. Por consiguiente, los solutos recirculan y permanecen en la médula.

Las paredes de los vasos rectos son permeables al agua (debido a los canales de acuaporina), NaCl y urea, pero no a las proteínas plasmáticas; por tanto, la presión coloidosmótica (presión oncótica) de los vasos rectos es más alta que la del líquido tisular circundante. Esto tiene por consecuencia un movimiento de agua desde el líquido intersticial hacia los vasos rectos ascendentes, de manera que se le remueve desde la médula renal. Esa extracción de agua es necesaria para conservar la hipertonicidad del líquido intersticial.

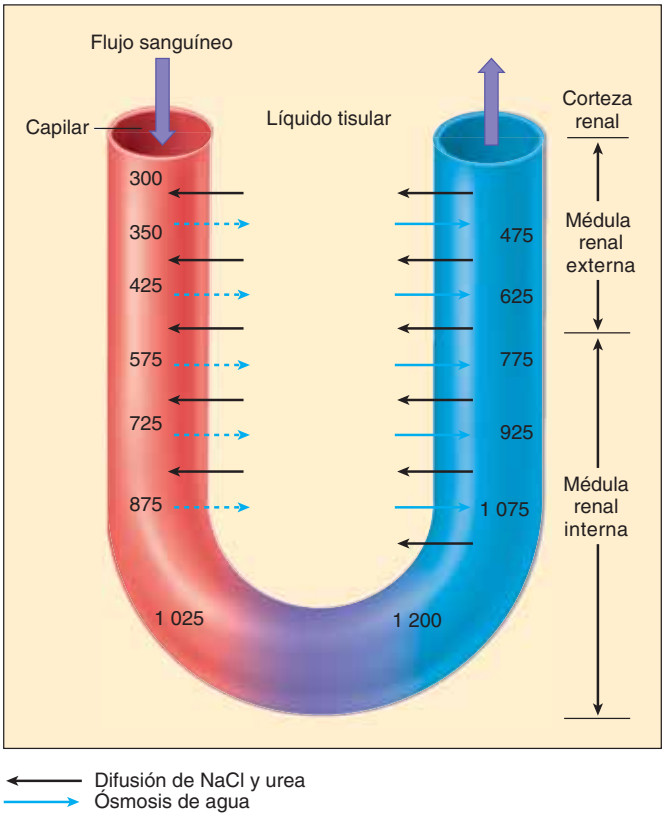


Figura 17-16 Intercambio contracorriente en los vasos rectos. La difusión de sal y agua primero hacia adentro y luego hacia afuera de estos vasos sanguíneos ayuda a mantener la "salinidad" (hipertonicidad) del líquido intersticial en la médula renal. (Los números indican la osmolalidad.)

La presión oncótica de las proteínas plasmáticas en los vasos rectos descendentes también se supondría capaz de extraer agua hacia tales vasos. Sin embargo, evidencia reciente indica que en realidad el agua deja los vasos rectos descendentes, tal vez a raíz de la concentración de NaCl más alta del líquido intersticial. La cantidad de agua removida de los vasos rectos descendentes es menor que la cantidad de agua que ingresa a los vasos rectos ascendentes, de manera que la acción neta de los vasos rectos es extraer agua del líquido intersticial de la médula renal (figura 17-16).

Efectos de la urea

La multiplicación contracorriente de la concentración de NaCl es el mecanismo que más contribuye a la hipertonicidad del líquido intersticial en la médula. Sin embargo, la **urea**, un producto de desecho del metabolismo de los aminoácidos (figura 5-16), también contribuye en forma significativa a la osmolalidad total del líquido intersticial.

La función de la urea fue inferida a partir de evidencia experimental que mostraba que el transporte activo de Na^+ sólo acontecía en el segmento grueso de la rama ascendente. El segmento delgado de la rama ascendente, el cual se localiza en las

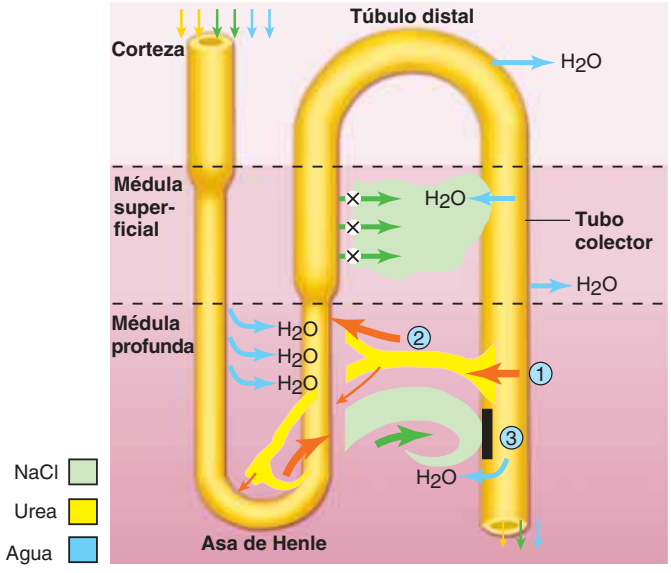


Figura 17-17 **Función de la urea en la concentración de orina.** 1) La urea se difunde fuera de la parte profunda del tubo colector (en la médula renal) hacia el líquido intersticial. 2) Después, puede ingresar a la rama ascendente del asa de Henle, y así recircular en el líquido intersticial de la médula renal. La urea y el NaCl del líquido intersticial de la médula renal lo vuelven muy hipertónico, por lo cual 3) el agua abandona el tubo colector por ósmosis.

regiones más profundas de la médula, no puede sacar sal en forma activa. Pero debido a que la sal deja asimismo el segmento delgado, debe existir un gradiente de difusión para la sal, pese al hecho de que el líquido intersticial circundante muestra la misma osmolalidad que el líquido tubular. Por tanto, los investigadores concluyeron que moléculas distintas a la sal —de manera específica la urea— contribuyen a la hipertonicidad del líquido intersticial.

Más adelante se demostró que, en la parte más profunda de la médula, la rama ascendente del asa de Henle y la porción terminal del tubo colector son permeables a la urea. Asimismo, el tubo colector de la parte más profunda de la médula tiene transportadores específicos de urea que según datos recientes forman canales tipo ranuras, que de manera específica permiten el paso de las moléculas polares y en forma de disco de la urea a través de hileras simples parecidas a las de las monedas por un sitio similar a una ranura para monedas. Dichos canales permiten una velocidad de difusión de la urea muy alta hacia el líquido intersticial circundante, desde el cual pueden difundirse hacia la rama ascendente (figura 17-17). De esta forma, una cierta cantidad de urea es reciclada a través de estos dos segmentos de la nefrona. A causa de esto, la urea es conservada en el líquido intersticial, donde puede contribuir en forma significativa a la alta osmolalidad de la médula. Lo anterior se relaciona con la capacidad para producir una orina muy concentrada, como se describe a continuación.

Las propiedades de transporte de diferentes segmentos del túbulo se resumen en el cuadro 17-2.

Tubo colector: efecto de la hormona antidiurética (ADH)

Como resultado del transporte activo de NaCl y de la multiplicación contracorriente entre las ramas ascendente y descendente y el reciclamiento de urea entre el tubo colector y el asa de Henle, el líquido intersticial se vuelve muy hipertónico. El tubo colector debe canalizar el líquido que contiene a través de un ambiente hipertónico con el fin de vaciar la orina en los cálices. Mientras que en la médula el líquido circundante de los tubos colectores es hipertónico, en la corteza el líquido que pasa hacia los tubos colectores es hipotónico como resultado de la extracción activa de sal por parte de la rama ascendente del asa.

El tubo colector en la médula renal es impermeable a la alta concentración de NaCl que la rodea; sin embargo, la pared del tubo colector es permeable al agua. A raíz de que el líquido intersticial circundante en la médula renal es muy hipertónico, el agua es extraída del tubo colector por ósmosis. Esta agua no diluye el líquido intersticial circundante debido a que los capilares la transportan a la circulación general. De este modo, casi

Cuadro 17-2 | Propiedades del transporte de los diferentes segmentos del túbulo renal y del tubo colector

		Transporte pasivo		
Segmento de la nefrona	**Transporte activo**	**Sal**	**Agua**	**Urea**
Túbulo contorneado proximal	Na^+	Cl^-	Sí	Sí
Rama descendente del asa de Henle	Ninguno	Es posible	Sí	No
Segmento delgado de la rama ascendente	Ninguno	NaCl	No	Sí
Segmento grueso de la rama ascendente	Na^+	Cl^-	No	No
Túbulo distal	Na^+	Cl^-	No**	No
Tubo colector*	Escaso de Na^+	No	Sí (ADH) o leve (sin ADH)	Sí

* La permeabilidad del tubo colector al agua depende de la presencia de ADH.
** La última parte del túbulo distal, sin embargo, es permeable al agua.

toda el agua que permanece en el filtrado es devuelta al sistema vascular (figura 17-18).

Note que el gradiente osmótico creado por el sistema multiplicador contracorriente suministra la fuerza para la reabsorción de agua a través del tubo colector. Aunque de manera habitual este gradiente osmótico es constante, la tasa de ósmosis a través de las paredes del tubo colector puede variar por ajustes en su permeabilidad al agua. Estos ajustes se hacen al regular el número de **acuaporinas** (canales de agua) en la membrana plasmática de las células epiteliales del tubo colector.

Las acuaporinas están presentes en la membrana de vesículas intracelulares que brotan desde el aparato de Golgi (capítulo 3) e ingresan en el citoplasma de las células epiteliales del tubo colector. La **hormona antidiurética (ADH)** se une a los receptores de la membrana plasmática de estas células, donde estimula la producción de cAMP como un segundo mensajero (sección 11.2). Así, el cAMP activa a la proteína cinasa, la cual fosforila proteínas. Esto hace que la membrana de la vesícula se fusione con la membrana plasmática, lo cual añade canales de acuaporina a la superficie celular (figura 17-19). El movimiento y la fusión de la vesícula son similares a los que ocurren durante exocitosis, excepto que en este caso no se secreta producto.

Así, en respuesta a la ADH el tubo colector se vuelve más permeable al agua. Cuando no hay mucha ADH disponible para unirse a sus receptores de membrana, los canales de agua son eliminados de la membrana plasmática por un proceso de

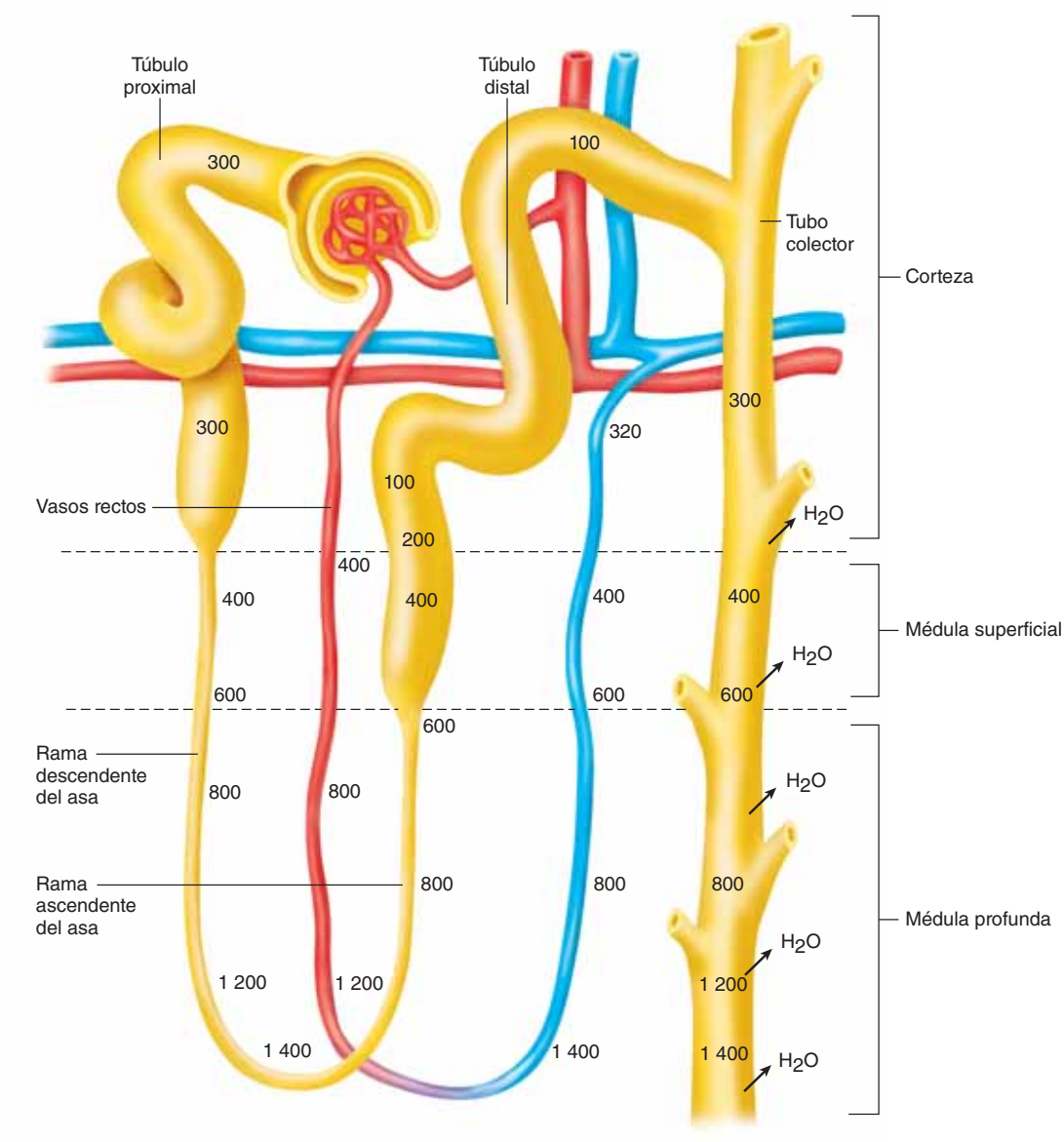


Figura 17-18 **Osmolalidad de las diferentes regiones del riñón.** El sistema multiplicador contracorriente en el asa de la nefrona y el intercambio contracorriente (en los vasos rectos) contribuyen a crear una médula renal hipertónica. Bajo la influencia de la hormona antidiurética (ADH), el tubo colector se vuelve más permeable al agua, y por tanto se extrae más agua por ósmosis hacia la médula renal hipertónica y a los capilares peritubulares. (Los números indican la osmolalidad.)

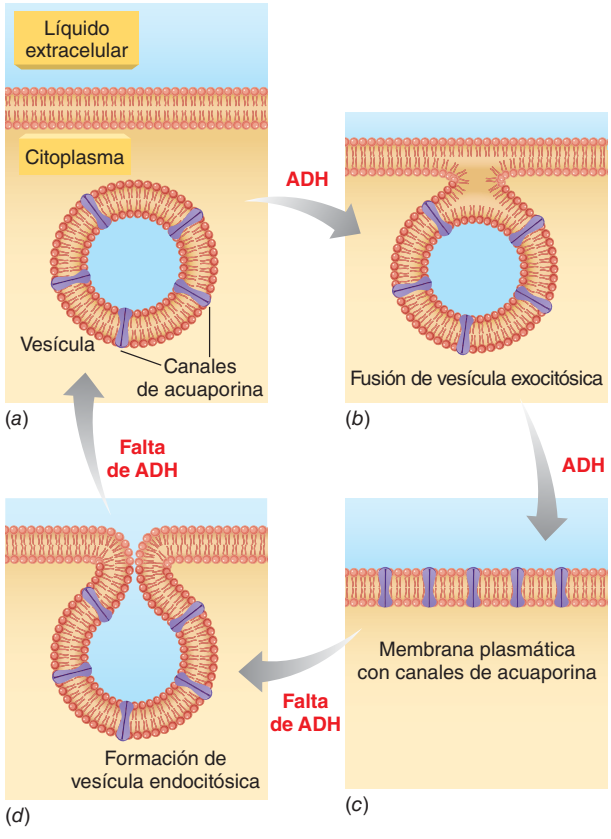


Figura 17-19 Estimulación de la ADH de los canales de acuaporina. *a*) Cuando la ADH está ausente, los canales de acuaporina se localizan en la membrana de las vesículas intracelulares de las células epiteliales del tubo colector. *b*) La ADH estimula la fusión de tales vesículas con la membrana plasmática y *c*) la inserción de los canales de acuaporina en la membrana plasmática. *d*) Cuando la ADH deja de estimular, la membrana plasmática se comprime hacia adentro (como en la endocitosis) para formar otra vez vesículas intracelulares, al mismo tiempo que elimina los canales de acuaporina de la membrana plasmática.

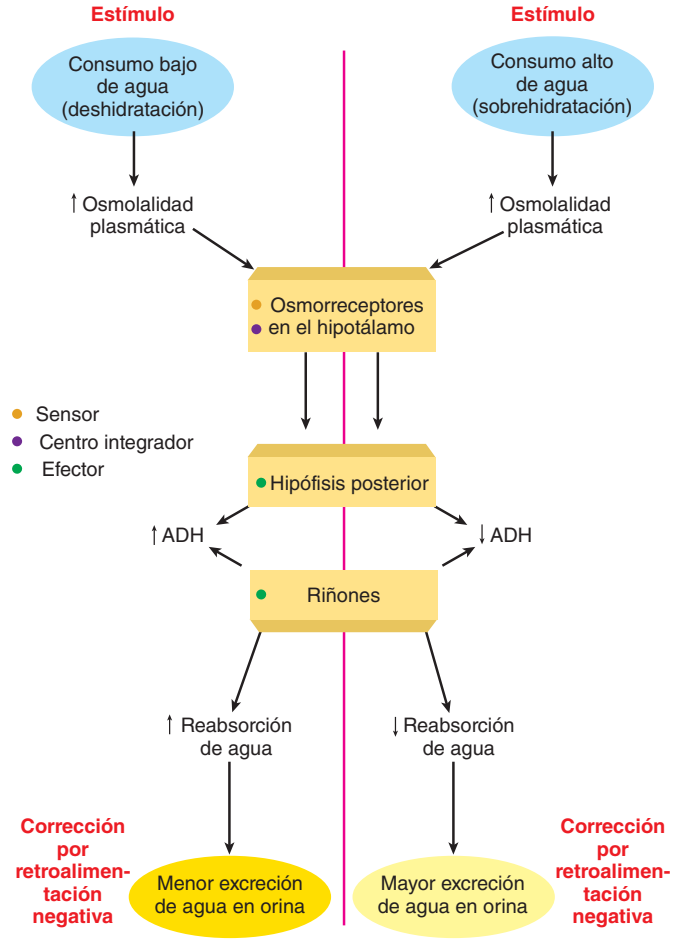


Figura 17-20 La ADH mantiene la homeostasis de la concentración plasmática. En la deshidratación (*lado izquierdo de la figura*), un aumento en la secreción de ADH reduce la excreción de agua en la orina. En la sobrehidratación (*lado derecho de la figura*), el exceso de agua se elimina a través de una disminución de la secreción de ADH. Estos cambios proporcionan corrección por retroalimentación negativa, mantienen la homeostasis de la osmolalidad plasmática y, de manera indirecta, el volumen de sangre. APR

endocitosis (figura 17-19). La endocitosis es lo opuesto a la exocitosis; la membrana plasmática se invagina para regenerar vesículas que otra vez contienen los canales de agua. La alternancia de exocitosis y endocitosis en respuesta a la presencia y ausencia de ADH, respectivamente, resulta en el reciclamiento de canales de agua dentro de la célula.

Cuando la concentración de ADH se incrementa, el tubo colector se vuelve más permeable al agua y se reabsorbe más agua. Por el contrario, una disminución de la ADH resulta en menos reabsorción de agua y por consiguiente en la excreción de un volumen mayor de orina más diluida (figura 17-20). Neuronas hipotalámicas producen la ADH, que se libera desde la hipófisis posterior (figura 11-13). La secreción de la ADH se estimula cuando los osmorreceptores hipotalámicos responden a un incremento en la osmolalidad de la sangre que excede al límite superior normal (en general, 280-295 mOsm). Por tanto, durante la deshidratación, cuando el plasma se concentra más, la mayor secreción de ADH promueve un incremento en la permeabilidad al agua de los tubos colectores. En la deshidratación grave, sólo se excreta la cantidad de agua mínima que se necesita para eliminar los desechos del cuerpo. Ese mínimo, una *pérdida obligatoria de agua* de alrededor de 400 ml por día, está limitada por el hecho de que la orina no puede concentrarse más que el líquido intersticial medular circundante a los tubos colectores. Bajo estas condiciones, se reabsorbe cerca de 99.8% del ultrafiltrado glomerular inicial.

Una persona que presenta un estado de hidratación normal excreta alrededor de 1.5 L de orina por día, lo que indica que 99.2% del volumen de ultrafiltrado glomerular se reabsorbe. Advierta que cambios pequeños en el porcentaje de reabsorción se traducen en grandes cambios en el volumen de orina. Beber más agua —y por consiguiente reducir la secreción de ADH (figura 17-20 y cuadro 17-3)— produce volúmenes correspondientemente mayores de excreción de orina. Debe notarse, sin embargo, que incluso ante una ausencia absoluta de ADH todavía se reabsorbe algo de agua a través de los tubos colectores.

Cuadro 17-3 | Secreción y acción de la hormona antidiurética

Estímulo	Receptores	Secreción de ADH	Efectos en el volumen de orina	Efectos en la sangre
↑ Osmolalidad (deshidratación)	Osmorreceptores en el hipotálamo	Aumentada	Disminuida	Retención de agua aumentada; osmolalidad sanguínea disminuida
↓ Osmolalidad	Osmorreceptores en el hipotálamo	Disminuida	Aumentada	La pérdida de agua incrementa la osmolalidad de la sangre
↑ Volumen de sangre	Receptores del estiramiento en la aurícula izquierda	Disminuida	Aumentada	Volumen de sangre disminuido
↓ Volumen de sangre	Receptores del estiramiento en la aurícula izquierda	Aumentada	Disminuida	Volumen de sangre aumentado

APLICACIÓN CLÍNICA

La **diabetes insípida** puede ser causada por 1) beber demasiada agua (*polidipsia*); 2) secreción inadecuada de ADH (llamada *diabetes insípida central*), o 3) acción inadecuada de la ADH debida a un defecto genético en los receptores de la ADH o de los canales de acuaporina (llamada *diabetes insípida nefrógena*). Sin una secreción o acción adecuada de la ADH, el tubo colector no es muy permeable al agua. De ser así, se produce la excreción de un volumen grande —mayor de 3 L por día, y con frecuencia de 5 a 10 L por día— de orina diluida (con una concentración hipotónica menor de 300 mOsm). La excreción de un exceso de agua puede causar deshidratación, lo cual produce sed intensa. Si la persona bebe suficientes cantidades de agua, los síntomas de deshidratación suelen estar ausentes. Sin embargo, un individuo con diabetes insípida puede tener dificultad para beber lo suficiente para compensar la gran cantidad de agua perdida en la orina.

PUNTOS DE CONTROL

6a. Describa los mecanismos para la reabsorción de sal y agua en el túbulo contorneado proximal.

6b. Compare el transporte de Na^+, Cl^- y agua a través de las paredes del túbulo contorneado proximal, ramas ascendente y descendente del asa de Henle, y tubo colector.

7. Describa la interacción entre las ramas ascendente y descendente del asa de Henle y explique cómo tal interacción resulta en una médula renal hipertónica.

8. Explique cómo la ADH contribuye a que el cuerpo conserve agua y de qué modo las variaciones en la secreción de ADH afectan el volumen y concentración de orina.

17.4 DEPURACIÓN PLASMÁTICA RENAL

A medida que la sangre pasa a través de los riñones, algunos de los constituyentes del plasma son removidos y excretados en la orina. De este modo, la sangre resulta "depurada" de determinados solutos en el proceso de formación de la orina. Tales solutos pueden ser eliminados de la sangre al ser filtrados por los capilares glomerulares o al ser secretados por las células tubulares dentro del filtrado.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

9. Explicar cómo la reabsorción y la secreción afectan la depuración plasmática renal, también cómo se les usa para medir la GFR y el flujo sanguíneo renal total.

10. Definir transporte máximo, umbral plasmático renal y explicar su significado.

Una de las principales funciones de los riñones es eliminar el exceso de iones y productos de desecho de la sangre. La *depuración* de la sangre de tales sustancias se consigue por medio de su excreción en la orina. Como resultado de la depuración renal, las concentraciones de dichas sustancias en la sangre que abandona los riñones (en la vena renal) son más bajas que sus concentraciones en la sangre que ingresa a los riñones (en la arteria renal).

Procesos de transporte que afectan la depuración renal

Depuración renal se refiere a la capacidad de los riñones para remover moléculas del plasma sanguíneo y excretarlas en la orina. Las moléculas y iones disueltos en el plasma pueden ser filtrados a través de los capilares glomerulares y entrar a la cápsula glomerular. De este modo, aquellos que no se reabsorban serán eliminados en la orina, o serán "depurados" de la sangre.

El proceso de filtración, un tipo de transporte de carga a través de los capilares, promueve la depuración renal. El proceso de reabsorción —que incluye el transporte de membrana por intermedio de proteínas acarreadoras— mueve moléculas

y iones particulares desde el filtrado a la sangre y de esa manera reduce la depuración renal de tales moléculas de la sangre.

Existe otro proceso que afecta la depuración renal, un proceso de transporte de membrana llamado **secreción** (figura 17-21). En términos de la dirección del transporte, la secreción es lo opuesto a la reabsorción —las moléculas y iones secretados son movidos fuera de los capilares peritubulares hacia el líquido intersticial, desde donde son transportados a través de la membrana basolateral de las células epiteliales tubulares hacia la luz de un túbulo nefrónico—. Las moléculas sometidas tanto a filtración como a secreción resultan eliminadas en la orina con más rapidez (se depuran de la sangre con más rapidez) que las moléculas que no son secretadas. En resumen, el proceso de reabsorción disminuye la depuración renal, mientras que el proceso de secreción incrementa la depuración renal.

En la figura 17-21 se advierte que la tasa a la cual una sustancia plasmática es excretada en la orina es igual a la tasa a la cual la misma ingresa al filtrado (por filtración y secreción) menos la tasa a la cual es reabsorbida desde el filtrado. Dicho concepto se demuestra en la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa de excreción} = (\text{tasa de filtración} + \text{tasa de secreción}) - \text{tasa de reabsorción}$$

A ello sigue el concepto de que si una sustancia plasmática es filtrada (ingresa en el filtrado en la cápsula de Bowman), pero no es reabsorbida ni secretada, su tasa de excreción debe ser igual que su tasa de filtración. Este hecho se usa para medir el volumen de plasma sanguíneo filtrado por minuto por los riñones, llamado **tasa de filtración glomerular (GFR)**. La medición de la GFR es muy importante para valorar la salud de los riñones.

Secreción tubular de fármacos

Muchas moléculas extrañas al cuerpo —conocidas en general como *xenobióticos* y entre las que se incluyen toxinas y fármacos— son eliminadas en la orina con más rapidez de lo que sería posible si sólo interviniera la filtración glomerular. Lo anterior implica que son secretadas por acarreadores de membrana que de algún modo las reconocen como extrañas al cuerpo. Si se considera que los acarreadores de membrana son específicos y que existen muchas moléculas xenobióticas posibles, resulta lógico preguntarse de qué manera lo hacen.

Los investigadores han descubierto que existe un gran número de transportadores cuya función primaria es eliminar xenobióticos. El grupo principal de proteínas transportadoras participantes en esta eliminación es el de la familia del **transportador de aniones orgánicos (OAT)**. Estos transportadores median un transporte independiente de sodio, que secreta algunos compuestos endógenos —como esteroides y ácidos biliares— así como muchos xenobióticos, incluso muchos fármacos terapéuticos y drogas de abuso. En los riñones, el OAT elimina moléculas xenobióticas relativamente pequeñas (incluida la penicilina y el PAH, del que se hace una breve referencia). Estos transportadores se localizan en la membrana basolateral del túbulo contorneado proximal y su función consiste en secretar las moléculas transportadas en el filtrado del mismo túbulo proximal. Los xenobióticos más grandes son eliminados por los OAT producidos en el hígado, que transportan a los xenobióticos hacia la bilis (sección 18.5).

También hay **transportadores de catión orgánico** (**OCT**, del inglés *organic cation transporters*) que secretan xenobióticos particulares, como la *metformina*, un fármaco que se utiliza para tratar diabetes mellitus tipo 2 (sección 19.4). Estudios genéticos indican que los transportadores OCT muestran variación significativa entre las personas, lo que sugiere que estos pueden contribuir a la variabilidad individual en la eliminación de este fármaco —y, así, causan diferencias en la capacidad de respuesta al mismo.

Cada uno de estos acarreadores es específico para un espectro amplio de moléculas; se les describe como *poliespecíficos*. La especificidad de un tipo de acarreador se superpone con la especificidad de otros acarreadores, de manera que pueden transportar una amplia variedad de moléculas exógenas ("de origen externo") y endógenas ("de origen interno") a través de los túbulos de la nefrona. Lo anterior permite que los riñones eliminen con celeridad potenciales moléculas tóxicas de la sangre; sin embargo, la secreción tubular de los fármacos puede interferir con su capacidad terapéutica.

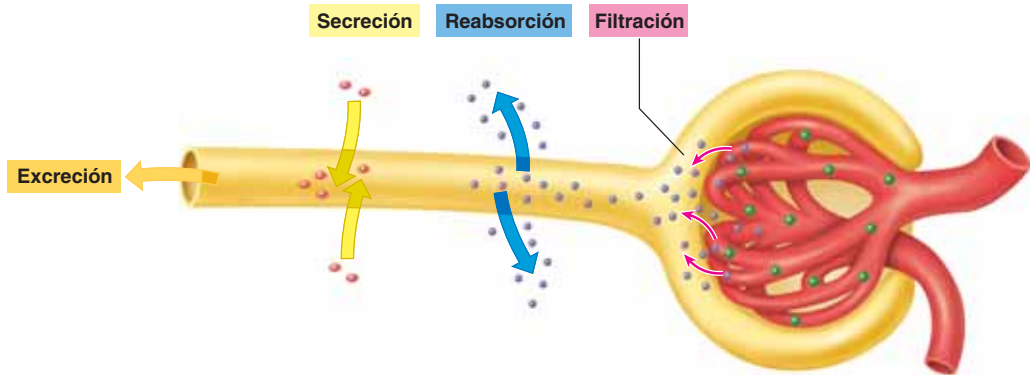


Figura 17-21 **La secreción es la inversa de la reabsorción.** El término *secreción* se refiere al transporte activo de sustancias desde los capilares peritubulares al líquido tubular. Este transporte es opuesto en dirección al que ocurre en la reabsorción. En la nefrona real, la mayor parte de la reabsorción y la secreción tiene lugar a través de las paredes del túbulo contorneado proximal, aunque una parte importante del proceso de transporte ocurre en las regiones finales del túbulo nefrónico.

APLICACIÓN CLÍNICA

Los túbulos renales secretan muchos antibióticos y por consiguiente se depuran con rapidez del cuerpo. La **penicilina**, por ejemplo, es secretada en el filtrado tubular y a causa de ello deben administrarse grandes cantidades del fármaco. Sin embargo, cuando la penicilina se usó por primera vez durante la Segunda Guerra Mundial se suministró en dosis bajas. Luego los investigadores descubrieron que un anión orgánico diferente (el ácido benzoico) podía competir con la penicilina por las proteínas acarreadoras y así evitar que la penicilina fuera eliminada con demasiada rapidez del cuerpo. Un competidor más nuevo de tales acarreadores, el *probenecid*, se utiliza en ocasiones para inhibir la secreción tubular de ciertos antibióticos. Hacerlo mejora la efectividad del antibiótico y reduce su potencial toxicidad contra los riñones (nefrotoxicidad).

Depuración renal de la inulina: medición de la GFR

Si los túbulos no reabsorben ni secretan una sustancia, la cantidad excretada en la orina por minuto será equivalente a la cantidad que filtre el glomérulo por minuto. Sin embargo, no se ha visto que haya una sustancia producida por el cuerpo que no sea reabsorbida o secretada en algún grado. Plantas como las alcachofas, dalias, cebollas y ajos, por fortuna producen un compuesto con tales características; ese compuesto, un polímero del monosacárido fructosa, es la **inulina**. Cuando se inyecta en la sangre, el glomérulo filtra la inulina y la cantidad excretada por minuto es exactamente igual a la que se filtró en el mismo lapso (figura 17-22).

Si se mide la concentración de inulina en orina y se determina la tasa de formación de ésta, la tasa de excreción de inulina puede calcularse con facilidad:

$$\underset{(\text{mg/min})}{\text{Cantidad excretada por minuto}} = \underset{\left(\frac{\text{ml}}{\text{min}}\right)}{V} \times \underset{\left(\frac{\text{mg}}{\text{ml}}\right)}{U}$$

donde

V = tasa de formación de orina
U = concentración de inulina en orina

La tasa a la cual el glomérulo filtra una sustancia (en miligramos por minuto) puede calcularse al multiplicar los mililitros de plasma filtrados por minuto (la *tasa de filtración glomerular*, o *GFR*) por la concentración de la sustancia en el plasma, como se muestra en la siguiente ecuación:

$$\underset{(\text{mg/min})}{\text{Cantidad filtrada por minuto}} = \underset{\left(\frac{\text{ml}}{\text{min}}\right)}{GFR} \times \underset{\left(\frac{\text{mg}}{\text{ml}}\right)}{P}$$

donde

P = concentración de inulina en plasma

Debido a que la inulina no se reabsorbe ni se secreta, la cantidad filtrada es igual a la cantidad excretada:

$$\underset{\text{(cantidad filtrada)}}{GFR \times P} = \underset{\text{(cantidad excretada)}}{V \times U}$$

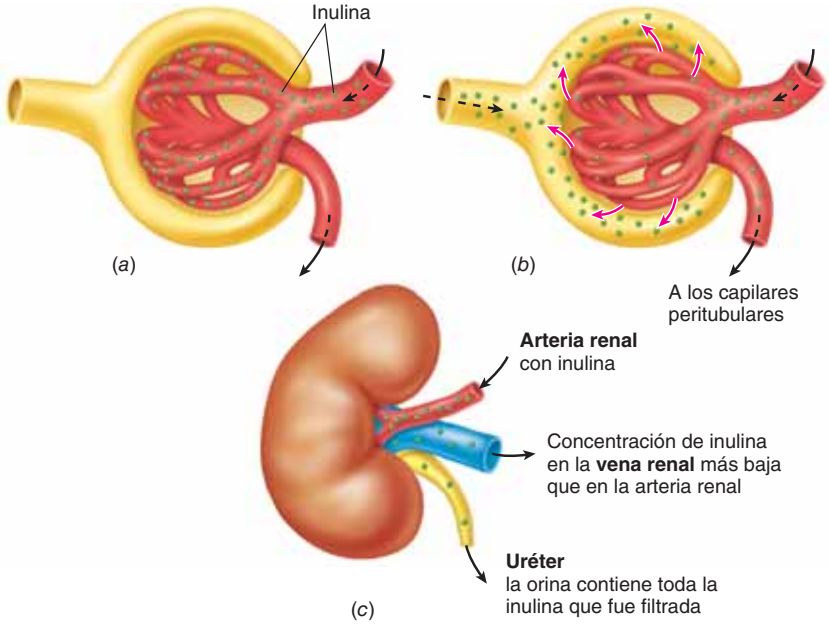


Figura 17-22 **Depuración renal de inulina.** *a*) La inulina está presente en la sangre que ingresa en los glomérulos, y *b*) parte de esta sangre, junto con la inulina disuelta que contiene, se filtra. Toda la inulina filtrada ingresa en la orina, mientras que la mayor parte del agua filtrada se recupera para el sistema vascular (se reabsorbe). *c*) Por tanto, la sangre que deja los riñones en la vena renal contiene menos inulina que la sangre que ingresó a los riñones por la arteria renal. Debido a que la inulina se filtra pero no se reabsorbe ni se secreta, su tasa de depuración es igual a la tasa de filtración glomerular (GFR).

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

Entonces, la ecuación precedente puede resolverse para la tasa de filtración glomerular,

$$GFR_{(ml/min)} = \frac{V_{(ml/min)} \times U_{(mg/ml)}}{P_{(mg/ml)}}$$

Suponga, por ejemplo, que la inulina se infunde en una vena y que sus concentraciones son de 30 mg por ml y de 0.5 mg por ml en orina y plasma, respectivamente. Si la tasa de formación de orina es de 2 ml por minuto, la GFR puede calcularse como:

$$GFR = \frac{2\ ml/min \times 30\ mg/ml}{0.5\ mg/ml} = 120\ ml/min$$

Esta ecuación establece que cada minuto deben haberse filtrado 120 ml de plasma para poder excretar la cantidad de inulina medida que apareció en la orina. En consecuencia, en este ejemplo, la tasa de filtración glomerular es de 120 ml por minuto.

APLICACIÓN CLÍNICA

En el contexto clínico suelen utilizarse las mediciones de la concentración plasmática de **creatinina** como un índice de la función renal. La creatinina, un producto de desecho de la creatina muscular, es secretada en un grado insignificante por los túbulos renales, de manera que su tasa de excreción es un poco más alta que la de la inulina. En razón de que se libera en la sangre a una tasa constante, y dado que su excreción es muy cercana a la GFR, una disminución anormal de la GFR determina que la concentración plasmática de creatinina aumente. En consecuencia, una simple medición de la concentración de creatinina en sangre puede indicar si la GFR es normal y suministra información acerca de la salud de los riñones.

PISTAS de investigación clínica

Emily presenta oliguria (volumen urinario reducido), edema leve y una concentración plasmática de creatinina elevada.

- ¿Qué sugiere una concentración plasmática de creatinina elevada?
- ¿Qué relación puede tener esta medición con la oliguria y el edema leve de Emily?

Cálculos de la depuración

La **depuración plasmática renal** es el volumen de plasma desde el cual una sustancia es eliminada por completo en un minuto por excreción en la orina. Note que las unidades para la depuración plasmática renal son de mililitros/minuto. El ejemplo más simple es la depuración plasmática renal de inulina, que es filtrada pero no resorbida ni secretada. En ese caso la cantidad de inulina que entra a la orina es igual a la cantidad que entra al filtrado glomerular. Debido a esto, la depuración plasmática renal de inulina es igual a la tasa de filtración glomerular (lo que da una GFR de 120 ml/min en el ejemplo previo). Empero, este volumen de plasma filtrado también contiene otros solutos que pueden reabsorberse en grados variados. Si una porción de un soluto filtrado se reabsorbe, la cantidad del mismo excretada en la orina es menor que la que contenían los 120 ml de plasma filtrado. Por consiguiente, *la depuración plasmática renal de una sustancia que se reabsorbe debe ser menor que la GFR* (cuadro 17-4).

Si una sustancia no se reabsorbe, toda la cantidad filtrada resultará depurada. Además, si esta sustancia es secretada por transporte activo en los túbulos renales desde la sangre peritubular, una cantidad adicional de plasma puede depurarse de tal sustancia. Por tanto, *la depuración plasmática renal de una sustancia que es filtrada y secretada es mayor que la GFR* (cuadro 17-5). Con el propósito de comparar la "manipulación" renal de varias sustancias en términos de su reabsorción o secreción, la depuración plasmática renal se calcula por medio de la misma fórmula usada para determinar la GFR:

$$\text{Depuración plasmática renal} = \frac{V \times U}{P}$$

donde

V = volumen de orina por minuto
U = concentración de la sustancia en orina
P = concentración de la sustancia en plasma

Depuración de urea

La urea puede usarse para ilustrar cómo el cálculo de la depuración puede revelar la forma en que los riñones tratan a una molécula. La urea es un producto de desecho del metabolismo de los aminoácidos liberado por el hígado en la sangre y que después es filtrada hacia la cápsula glomerular. Con base en la

Cuadro 17-4 | Efectos de la filtración, reabsorción y secreción en la depuración plasmática renal

Término	Definición	Efecto en la depuración renal
Filtración	Una sustancia ingresa en el ultrafiltrado glomerular	Algunas o todas las sustancias del filtrado pueden ingresar en la orina y ser "depuradas" de la sangre
Reabsorción	Una sustancia es transportada desde el filtrado, a través de las células tubulares, hacia la sangre	La reabsorción disminuye la tasa a la cual se depura una sustancia; la tasa de depuración es menor que la tasa de filtración glomerular (GFR)
Secreción	Una sustancia es transportada desde la sangre peritubular, a través de las células tubulares, hacia el filtrado	Cuando la nefrona secreta una sustancia, su depuración plasmática renal es mayor que la GFR

Cuadro 17-5 | "Manipulación" renal de diferentes moléculas plasmáticas

Si la sustancia:	Ejemplo	Concentración en la vena renal	Tasa de depuración renal
No es filtrada	Proteínas	La misma que en la arteria renal	Cero
Es filtrada, no reabsorbida ni secretada	Inulina	Menor que en la arteria renal	Igual a la GFR (115-125 ml/min)
Es filtrada, parcialmente reabsorbida	Urea	Menor que en la arteria renal	Menor que la GFR
Es filtrada, reabsorbida por completo	Glucosa	La misma que en la arteria renal	Cero
Es filtrada y secretada	PAH	Menor que en la arteria renal; casi cero	Mayor que la GFR; hasta una tasa de flujo plasmático total (~625 ml/min)
Es filtrada, reabsorbida y secretada	K^+	Variable	Variable

fórmula de la depuración renal antes descrita y los siguientes valores de muestra, puede obtenerse la depuración de la urea:

$$V = 2 \text{ ml/min}$$

$$U = 7.5 \text{ mg/ml de urea}$$

$$P = 0.2 \text{ mg/ml de urea}$$

$$\text{Depuración de la urea} = \frac{(2 \text{ ml/min})(7.5 \text{ mg/ml})}{0.2 \text{ mg/ml}} = 75 \text{ ml/min}$$

En este ejemplo, la depuración de urea (75 ml/min) es menor que la depuración de inulina (120 ml/min). Por tanto, incluso aunque en las nefronas ingresen 120 ml de plasma filtrado por minuto, sólo se excreta la cantidad de urea contenida en 75 ml de filtrado. Es posible concluir que los riñones deben haber resorbido parte de la urea filtrada. Si bien la urea es un producto de desecho del metabolismo de aminoácidos, una porción importante de la urea filtrada (40 a 60%) siempre es resorbida por difusión facilitada a través de los canales de urea descritos en la sección 17.3. La urea se difunde fuera del tubo colector y hacia la rama ascendente, para reciclarse en el líquido intersticial de la médula renal y contribuir de ese modo a su hipertonicidad (figura 17-18).

Depuración de PAH: medición del flujo sanguíneo renal

No toda la sangre liberada en el glomérulo es filtrada hacia la cápsula glomerular; casi toda la sangre glomerular pasa a través de la arteriola eferente y los capilares peritubulares. La inulina y la urea en esta sangre sin filtrar no se excretan y a cambio de ello retornan a la circulación general. Lo anterior sirve para entender que por lo tanto la sangre debe efectuar muchos pasos a través de los riñones antes de ser completamente depurada de una determinada cantidad de inulina o urea.

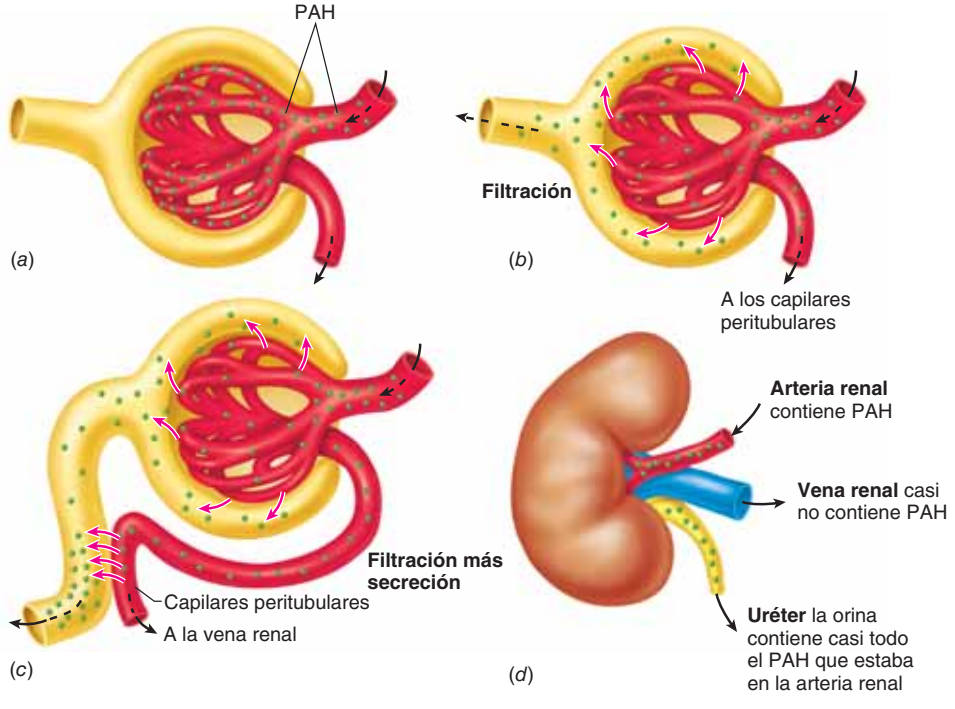


Figura 17-23 Depuración renal de PAH. Parte del ácido paraaminohipúrico (PAH) de la sangre glomerular *a*) es filtrado a la cápsula glomerular (de Bowman) *b*). El PAH presente en la sangre que no fue filtrada se secreta desde los capilares peritubulares a la nefrona *c*), de manera que toda la sangre que abandona los riñones está libre de PAH *d*). Por tanto, la depuración de PAH es igual al flujo sanguíneo renal total.

Para que la sangre renal resulte depurada de compuestos que no fueron filtrados se requiere que tales compuestos se secreten en los túbulos por transporte activo desde los capilares peritubulares. De esta forma, toda la sangre que se dirige a los riñones puede ser potencialmente depurada de un compuesto secretado en un solo paso. Tal es el caso de una molécula exógena llamada **ácido paraaminohipúrico (PAH)**, el que puede infundirse en la sangre. Todo el PAH que ingresa a los capilares peritubulares es secretado por acarreadores de la familia del transportador de aniones orgánicos (ya descrito) en el filtrado del túbulo contorneado proximal (figura 17-23). Por esta característica, la depuración (en ml/min) del PAH puede usarse para medir el **flujo sanguíneo renal total**. Se ha determinado que la depuración normal de PAH promedia 625 ml/min. En vista de que la tasa de filtración glomerular promedia alrededor de 120 ml/min, el dato indica que sólo se filtra alrededor de 120/625, o un 20% aproximado, del flujo plasmático renal. El restante 80% pasa a la arteriola eferente.

La filtración y la secreción sólo eliminan las moléculas disueltas en el plasma, de manera que la depuración del PAH mide en realidad el flujo plasmático renal. Para convertir éste en el flujo sanguíneo renal total, debe tomarse en cuenta el volumen de la sangre representado por los eritrocitos. Si, por ejemplo, el hematócrito (capítulo 13) es de 45, los eritrocitos representan 45% del volumen de la sangre y el plasma representa el restante 55%. El flujo sanguíneo renal total se calcula dividiendo la depuración del PAH por la fracción del volumen de sangre representada por el plasma (0.55, en este ejemplo). Por tanto, el flujo sanguíneo renal total de este ejemplo es de 625 ml/min dividido por 0.55, o 1.1 L/min.

Reabsorción de glucosa

Los glomérulos filtran con facilidad la glucosa y los aminoácidos que se encuentran en la sangre hacia los túbulos renales. Empero, estas moléculas no están presentes (por arriba de cantidades ínfimas) en la orina normal, lo cual indica que deben ser resorbidas por completo. Lo anterior tiene lugar en el túbulo contorneado proximal por transporte activo secundario, el cual es mediado por acarreadores de membrana que cotransportan glucosa y Na^+ (figura 17-24) o aminoácidos y Na^+.

El transporte mediado por transportadores adolece de la propiedad de *saturación*, lo cual significa que cuando la molécula transportada (como la glucosa) se presenta en concentraciones lo suficientemente altas, todos los transportadores se ocupan y la tasa de transporte alcanza su valor máximo. Esto se conoce como **transporte máximo** (se abrevia T_m). Cuando la concentración plasmática de glucosa se encuentra en el espectro normal, los acarreadores de glucosa no están saturados y la glucosa filtrada puede reabsorberse por completo. Sin embargo, cuando la concentración plasmática es suficientemente alta, la glucosa filtrada puede saturar los transportadores. En estas circunstancias, cuando la tasa de filtración de glucosa excede el transporte máximo de los transportadores, el exceso de glucosa continuará su transcurso a través de los túbulos renales y "será derramada" con la orina.

El T_m promedio de la glucosa es de 375 mg por minuto, que es mucho más alto que la tasa a la cual la glucosa se libera de manera habitual a los túbulos. La tasa de filtración de glucosa equivale a la concentración plasmática de glucosa multiplicada por la tasa de filtración glomerular (GFR). Dado que la concentración plasmática de glucosa en ayunas es cercana a 1 mg por ml y que la GFR es próxima a 125 ml por minuto, la tasa de filtración de glucosa es de alrededor de 125 mg por minuto. Los transportadores no se saturan hasta que se filtran 375 mg de glu-

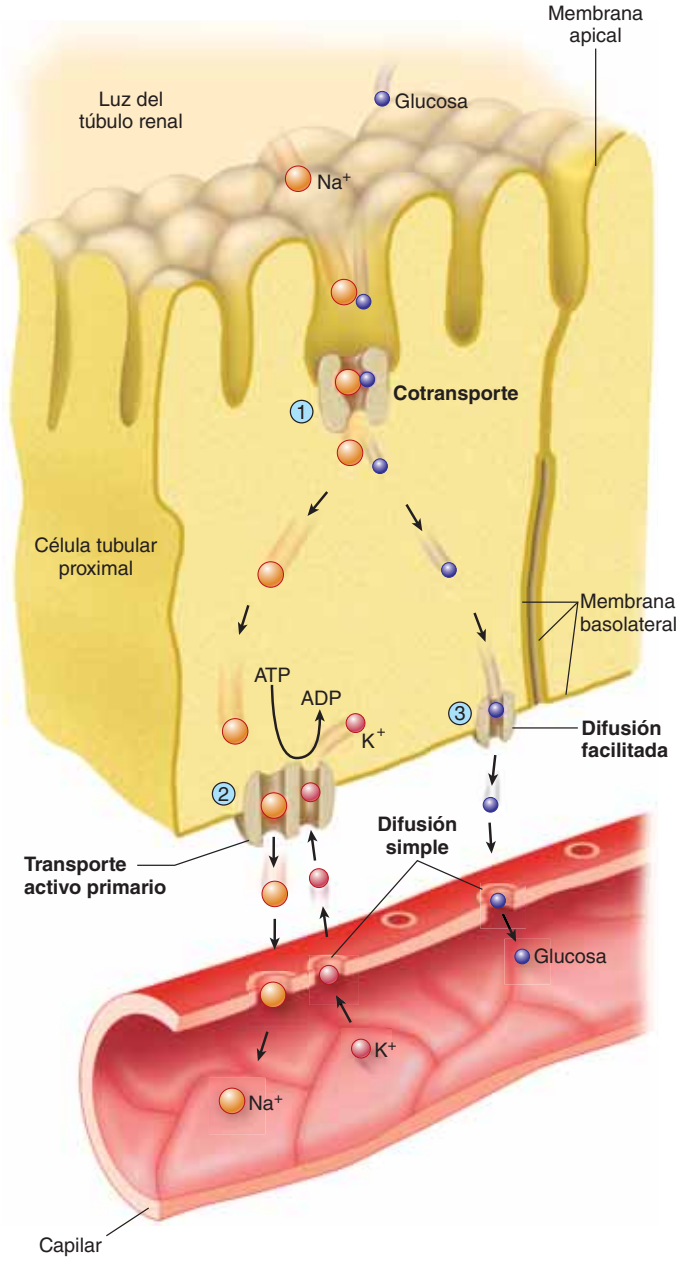


Figura 17-24 Mecanismo de reabsorción en el túbulo contorneado proximal. Se ilustra el aspecto de las células del túbulo contorneado proximal en el microscopio electrónico. Las moléculas que se reabsorben pasan a través de la membrana apical (*"mira" hacia el filtrado*) de las células del túbulo a la membrana basolateral (*mira hacia la sangre*). 1) Existe un transporte acoplado (*transporte activo secundario*) de glucosa y Na^+ en el citoplasma, y 2) transporte activo primario de Na^+ a través de la membrana basolateral por la bomba de Na^+/K^+. 3) Luego, la glucosa se transporta fuera de la célula por difusión facilitada y es reabsorbida en la sangre.

cosa por minuto, por lo que de manera habitual los transportadores no están saturados y toda la glucosa puede reabsorberse. La concentración plasmática de glucosa debe aumentar al triple antes de que se alcance el transporte máximo promedio.

Glucosuria

La glucosa aparece en la orina —afección llamada **glucosuria**— cuando a través de los túbulos pasa más glucosa de la que puede reabsorberse. Lo anterior se presenta cuando la concentración plasmática de glucosa se eleva a 180 a 200 mg por 100 ml. Debido a que la tasa de glucosa liberada bajo tales condiciones se mantiene todavía por abajo del T_m promedio de la glucosa, se debe concluir que algunas nefronas tienen valores de T_m considerablemente más bajos que el promedio.

El **umbral plasmático renal** es la concentración plasmática mínima de una sustancia de la que resulta su excreción en la orina; por ejemplo, el umbral plasmático renal de la glucosa es de 180 a 200 mg por 100 ml. De manera habitual la glucosa está ausente de la orina porque por lo regular concentraciones plasmáticas de glucosa permanecen por debajo de este valor umbral. La glucosa plasmática en ayunas es cercana a 100 mg por 100 ml, por ejemplo, y la concentración plasmática de glucosa posprandial no suele exceder de 150 mg por 100 ml. La aparición de glucosa en orina (glucosuria) se produce sólo cuando la concentración plasmática de glucosa es anormalmente alta (*hiperglucemia*) y excede el umbral plasmático renal.

La inadecuada secreción o acción de la insulina provoca hiperglucemia en ayunas. Cuando tal hiperglucemia resulta en glucosuria, se tiene una enfermedad llamada **diabetes mellitus**. Una persona con diabetes mellitus descontrolada también excreta un gran volumen de orina porque la glucosa eliminada arrastra agua como consecuencia de la presión osmótica que genera en los túbulos. Esta afección no debe confundirse con la diabetes insípida (ya explicada), en la cual se excreta un gran volumen de orina diluida secundario a la inadecuada secreción o acción de la ADH.

✔ PUNTOS DE CONTROL

9a. Defina *depuración plasmática renal* y describa cómo se mide ese volumen. Explique por qué la tasa de filtración glomerular es igual a la tasa de depuración de inulina.

9b. Defina los términos *reabsorción* y *secreción.* Por medio de ejemplos, describa de qué manera los procesos de reabsorción y secreción afectan la depuración plasmática renal.

9c. Explique por qué razón el flujo sanguíneo renal total puede medirse por la depuración plasmática renal de PAH.

10. Defina *transporte máximo* y *umbral plasmático renal.* Explique por qué las personas con diabetes mellitus presentan glucosuria.

17.5 CONTROL RENAL DE ELECTRÓLITOS Y EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

Los riñones regulan las concentraciones en sangre de Na^+, K^+, HCO_3^- y H^+ y, por tanto, son responsables de mantener la homeostasis plasmática de los electrólitos y el equilibrio acidobásico. La aldosterona estimula la reabsorción renal de Na^+ y la secreción de K^+ y H^+.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

11. Explicar cómo el sistema renina-angiotensina-aldosterona regula la excreción y reabsorción renal de Na^+, K^+ y H^+.

12. Explicar cómo los riñones reabsorben bicarbonato y cómo contribuyen a regular el equilibrio acidobásico.

Los riñones ayudan a regular las concentraciones de electrólitos plasmáticos —sodio, potasio, cloro, bicarbonato y fosfato— al igualar la excreción urinaria de tales compuestos con las cantidades ingeridas. Por ejemplo, la reabsorción de iones sulfato y fosfato a través de las paredes de los túbulos proximales es el determinante primario de sus concentraciones plasmáticas. La secreción de hormona paratiroidea (PTH), estimulada por una disminución del Ca^{2+} plasmático, actúa sobre los riñones para disminuir la reabsorción de fosfato (figura 19-22). El control del Na^+ en plasma es trascendente en la regulación del volumen y la presión de la sangre; el control del K^+ en plasma se requiere para mantener una adecuada función de los músculos cardiaco y esquelético.

Función de la aldosterona en el equilibrio de Na^+/K^+

Alrededor de 90% del Na^+ y K^+ filtrados se reabsorbe en la parte inicial de la nefrona, antes que el filtrado alcance el túbulo distal. Tal reabsorción se produce a una tasa constante y no está sujeta a regulación hormonal. La concentración final de Na^+ y K^+ en la orina varía de acuerdo con las necesidades del cuerpo por procesos que suceden en la parte más lejana del túbulo distal y en la región cortical del tubo colector (la porción intramedular del tubo colector no participa en esta regulación). La **aldosterona**, el principal mineralocorticoide que secreta la corteza suprarrenal (sección 11.4), regula la reabsorción renal de Na^+ y la secreción de K^+.

Reabsorción de sodio

Aunque cerca de 90% del sodio filtrado se reabsorbe en la región inicial de la nefrona, la cantidad que persiste en el filtra-

do y pasa al túbulo contorneado distal es todavía sustancial. En ausencia de aldosterona, 80% de esta cantidad restante se reabsorbe a través de la pared del túbulo hacia la sangre peritubular; ello representa 8% de la cantidad filtrada. La cantidad de sodio excretada cuando se carece del efecto aldosterona es entonces de 2% de la cantidad filtrada. Aunque este porcentaje suena insignificante, la cantidad real que representa es impresionante: 30 g de sodio excretados en la orina cada día. En contraste, cuando la aldosterona se secreta a sus valores máximos, se reabsorbe todo el Na^+ liberado hacia el túbulo distal. En este caso la orina no contiene nada de Na^+.

La aldosterona estimula la reabsorción de Na^+ en algún grado en la *parte más lejana del túbulo contorneado distal*, pero el sitio primario de acción de la aldosterona es en el **tubo colector cortical**. Esto es en la porción inicial del tubo colector localizada en la corteza renal, la cual manifiesta diferentes propiedades de permeabilidad que la porción terminal del mismo tubo en la médula renal. La aldosterona estimula la actividad de las bombas de Na^+/K^+ (ATPasa) en la membrana basolateral de las células del conducto colector cortical. Esto aumenta el gradiente electroquímico para el movimiento pasivo de Na^+ desde el filtrado, a través de canales de Na^+ en la membrana apical (que miran hacia la luz) y hacia el citoplasma.

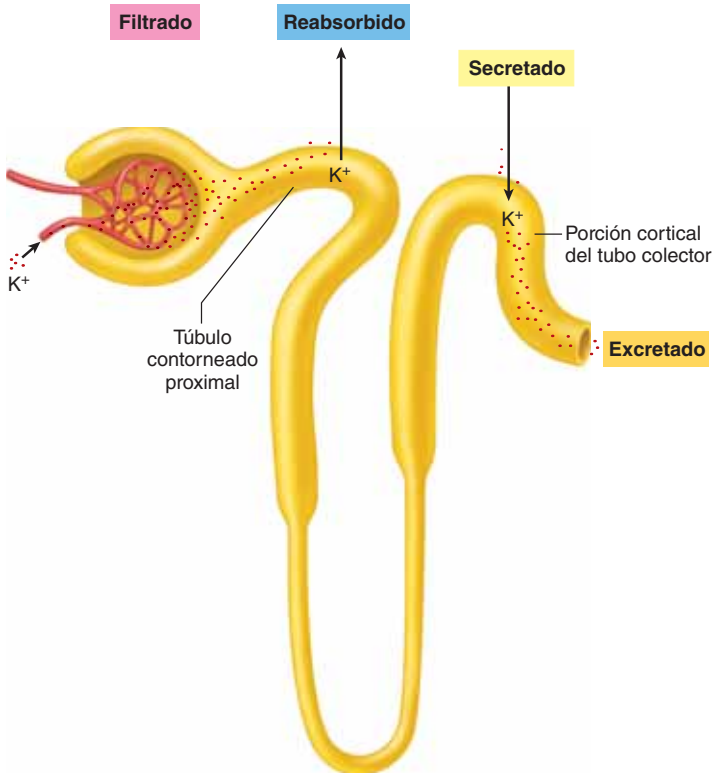


Figura 17-25 El potasio es reabsorbido y secretado. El potasio (K^+) se reabsorbe casi por completo en el túbulo contorneado proximal, pero bajo la estimulación de la aldosterona es secretado en la porción cortical del tubo colector. Todo el K^+ urinario deriva de la secreción más que de la filtración.

Secreción de potasio

Alrededor de 90% del potasio filtrado se reabsorbe en las regiones iniciales de la nefrona (en especial del túbulo proximal). A fin de que el potasio aparezca en la orina, debe secretarse en las regiones finales del túbulo nefrónico. La secreción de potasio tiene lugar en sitios de la nefrona que son sensibles a la aldosterona —es decir, en la parte más lejana del túbulo distal y en el tubo colector cortical (figura 17-25).

La secreción de K^+ en la parte más lejana del túbulo distal y en el tubo colector cortical equipara la cantidad de K^+ ingerida en la dieta, de manera que la concentración de K^+ en sangre se mantiene en el espectro normal. Cuando una persona ingiere una comida rica en K^+, el aumento del K^+ en sangre estimula la corteza suprarrenal para que secrete aldosterona. Entonces, la aldosterona estimula un incremento en la secreción del K^+ hacia el filtrado. De manera adicional a esta secreción de K^+ dependiente de aldosterona, hay también una secreción de K^+ independiente de aldosterona. En este proceso, la elevación del K^+ en sangre causa en forma directa la inserción adicional de canales del K^+ en la membrana del tubo colector cortical. En contraste, cuando el K^+ en sangre desciende, tales canales del K^+ resultan removidos de la membrana por endocitosis y en consecuencia se reduce la secreción de K^+.

Conforme el Na^+ se reabsorbe en el túbulo contorneado distal y el tubo colector cortical, se produce un aumento en la secreción de K^+ en el filtrado; lo anterior puede ser un resultado de la diferencia de potencial creada por la reabsorción del Na^+, la cual puede determinar la negativización del ambiente luminal (–50 mV) comparado con la cara basolateral. En estas circunstancias, el K^+ ingresa al filtrado a través de un canal proteínico específico. A raíz de que la secreción de K^+ se incrementa cuando hay una reabsorción aumentada de Na^+, un aumento en el contenido de Na^+ del filtrado que eleve su contenido en el túbulo distal provocará una secreción mayor de K^+. Al mismo tiempo, el incremento de Na^+ y agua en el filtrado puede estimular al aparato yuxtaglomerular para que secrete renina, la que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (ya descrito en forma sucinta); por tanto, el incremento en la secreción de aldosterona también estimula la mayor reabsorción de Na^+ y la mayor secreción de K^+.

Existe todavía otro posible mecanismo por el cual una liberación alta de Na^+, debida a un flujo mayor de filtrado hacia el túbulo distal, puede estimular una secreción mayor de K^+. Las células del túbulo distal contienen un cilio primario (se hace referencia al mismo en el apartado de Aplicación clínica de la pág. 586) que protruye en la luz. En los túbulos distales de la nefrona, el arqueo del cilio primario por tasas de flujo incrementado podría activar los canales del K^+ y conducir a una secreción mayor del mismo en el filtrado.

Estos mecanismos ayudan a explicar cómo ciertos fármacos diuréticos pueden causar hipopotasemia (potasio bajo en sangre). Los *diuréticos* (fármacos que incrementan el volumen urinario; sección 17.6) que actúan inhibiendo el transporte de Na^+ en el asa de la nefrona incrementan la llegada de Na^+ al túbulo distal; lo anterior tiene por resultado un incremento en la reabsorción de Na^+ y en la secreción de K^+ en la parte más lejana del túbulo distal y en el tubo colector cortical. En consecuencia, puede haber una excreción urinaria excesiva de K^+, lo cual quizá requiera que la persona que está tomando el diurético también tome suplementos de potasio.

APLICACIÓN CLÍNICA

El cuerpo no puede deshacerse de manera satisfactoria del exceso de K^+ en ausencia de secreción estimulada por aldosterona de K^+ dentro del tubo colector cortical. Asimismo, cuando ambas glándulas suprarrenales se extirpan de un animal experimental, la **hiperpotasemia** (K^+ en sangre alto) que deviene puede causar arritmias cardiacas fatales. Las concentraciones plasmáticas de K^+ anormalmente bajas (**hipopotasemia**), que pueden derivar de una secreción excesiva de aldosterona o de fármacos diuréticos, pueden causar arritmias y debilidad muscular.

Control de la secreción de aldosterona

Dado que la aldosterona promueve la retención de Na^+ y la pérdida de K^+, se podría predecir (sobre la base de la retroalimentación negativa) que la secreción de la aldosterona debería incrementarse cuando impere una concentración baja de Na^+ o alta de K^+ en la sangre. Así ocurre, de hecho. Un aumento de la concentración plasmática de K^+ despolariza las células secretoras de aldosterona de la corteza suprarrenal, lo cual estimula de manera directa la secreción de aldosterona. Un decremento del Na^+ plasmático también promueve la secreción de aldosterona, pero hace esto de modo indirecto. Esto se debe a que el Na^+ plasmático disminuido se acompaña de una reducción del volumen sanguíneo, lo cual activa el sistema de renina-angiotensina-aldosterona (descrito a continuación).

Aparato yuxtaglomerular

El **aparato yuxtaglomerular** es la región de cada nefrona donde la arteriola aferente entra en contacto con la última porción de la rama ascendente gruesa del asa (figura 17-26). Bajo el microscopio, en esta diminuta región, la arteriola aferente y el túbulo muestran un aspecto diferente al de otras regiones. Las *células granulares* del interior de la arteriola aferente secretan la enzima **renina** a la sangre. El aparato yuxtaglomerular también contiene la *mácula densa* (véase más adelante).

La renina cataliza la conversión de *angiotensinógeno* (una proteína en el plasma sanguíneo) hacia *angiotensina I* (un polipéptido de 10 aminoácidos). La angiotensina I es convertida en **angiotensina II** (un polipéptido de ocho aminoácidos) por la *enzima convertidora de angiotensina (ACE)*. Esta conversión ocurre principalmente conforme la sangre pasa por los capilares de los pulmones, donde está presente en la mayor parte de la ACE. Así, la secreción de renina hacia el plasma por las células granulares del aparato yuxtaglomerular da lugar a la producción aumentada de angiotensina II.

La angiotensina II, además de sus otros efectos (sección 14.2), estimula la corteza suprarrenal para que secrete aldosterona. Así, la secreción de renina desde las células granulares del aparato yuxtaglomerular inicia el **sistema de renina-angiotensina-aldosterona** (figura 14-12). Las circunstancias que dan lugar a secreción aumentada de renina causan incremento de la secreción de aldosterona y, por este medio, promueven la reabsorción de Na^+ desde el conducto colector cortical hacia la sangre (figura 17-27).

Se sabe de sobra que la angiotensina II circulante a través del cuerpo eleva la presión arterial sistémica como resultado de

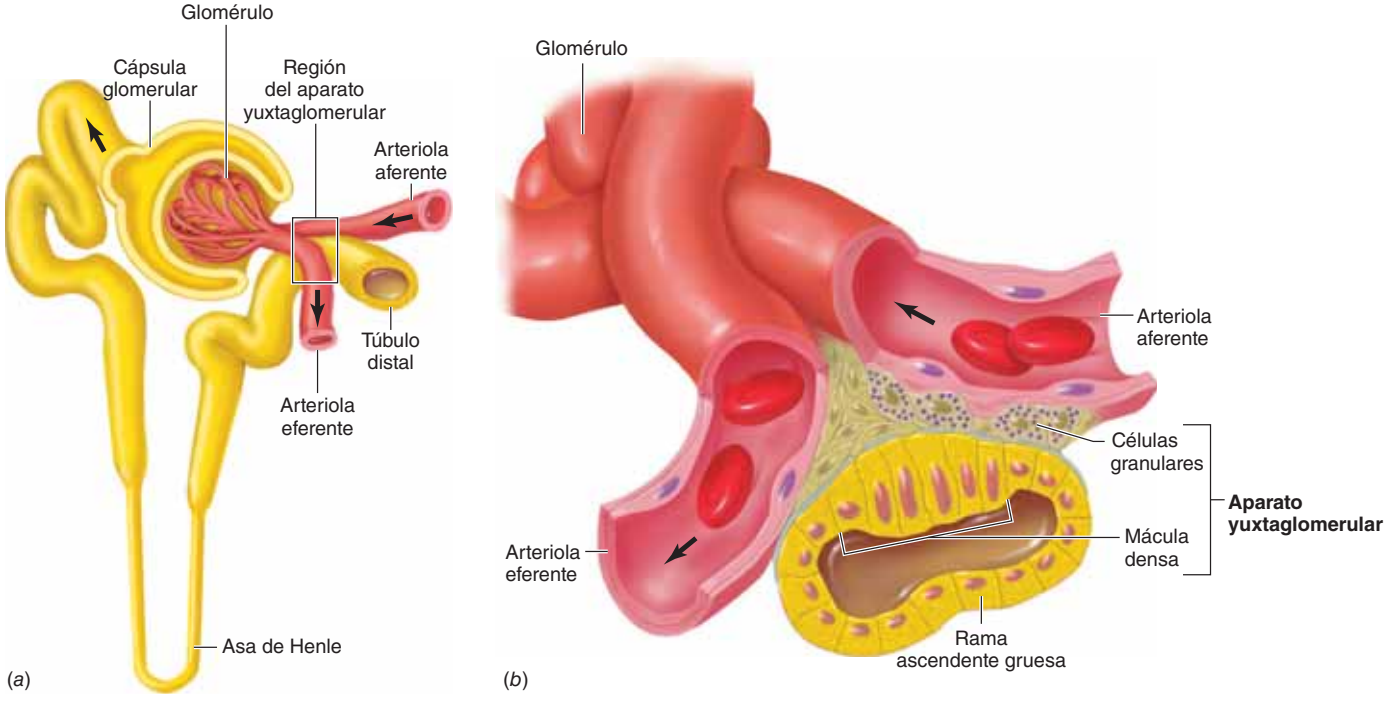


Figura 17-26 **Aparato yuxtaglomerular.** *a*) Localización del aparato yuxtaglomerular. Esta estructura incluye la región donde la arteriola aferente contacta con la porción más lejana de la rama ascendente gruesa del asa. En esta región, la arteriola aferente contiene células granulares que secretan renina, y las células del túbulo en contacto con las células granulares forman un área llamada mácula densa, que se aprecia en *b*).

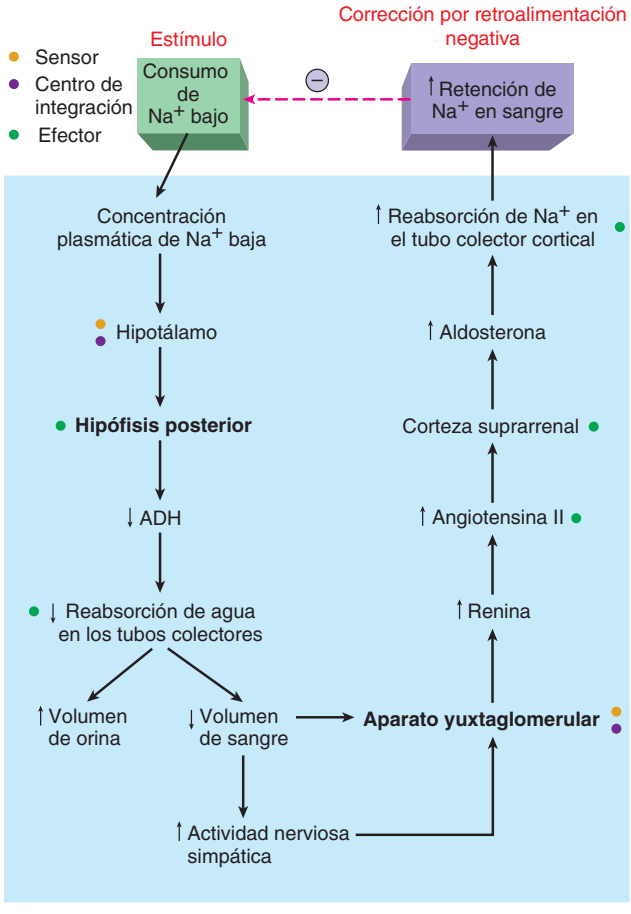


Figura 17-27 **Homeostasis del Na^+ plasmático.** Esta es la secuencia de eventos por los cuales un consumo bajo de sodio (sal) provoca una reabsorción aumentada de sodio por los riñones. La flecha entrecortada y el signo menos indican que se completó el asa de retroalimentación negativa.

su efecto vasoconstrictor y que estimula la secreción de aldosterona. De manera adicional, evidencia reciente sugiere que parte de la angiotensina II se genera en los riñones, donde puede ejercer importantes efectos reguladores. Entre ellos se incluyen la estimulación del desarrollo del riñón embrionario y efectos sobre la reabsorción y el flujo sanguíneo renal.

Regulación de la secreción de renina

Un consumo dietario insuficiente de sal (NaCl) se acompaña siempre de una caída del volumen de sangre (volemia), lo cual se debe a que la concentración plasmática (osmolalidad) baja inhibe la secreción de ADH. Al reducirse la ADH, se reduce el agua reabsorbida a través del tubo colector y se excreta un volumen mayor en la orina. La caída del volumen de sangre y la reducción del flujo sanguíneo renal que resulta causan un incremento en la secreción de renina. El incremento en la secreción de renina se debe en parte al efecto directo de la presión arterial en las células granulares, que funcionan como barorreceptores en las arteriolas aferentes. La secreción de renina también es estimulada por la activación por nervios simpáticos de receptores β_1-adrenérgicos en las células granulares del aparato yuxtaglomerular. Esto sucede durante el reflejo barorreceptor, que incrementa la actividad de nervios simpáticos cuando hay una disminución del volumen sanguíneo y de la presión arterial (sección 14.6).

Una secreción mayor de renina estimula, a través del aumento de la producción de angiotensina II, la secreción de aldosterona. En consecuencia, se excreta menos sodio en la orina y se retiene más en la sangre; este sistema de retroalimentación negativa se ilustra en la figura 17-27.

Función de la mácula densa

La región de la porción gruesa de la rama ascendente que hace contacto con las células granulares de la arteriola aferente se llama *mácula densa* (figura 17-26). Cuando hay NaCl y H_2O aumentados en el filtrado, la mácula densa detecta esto por medio de sus cotransportadores de Na^+-K^+-$2Cl^-$ (figura 17-15) y libera ATP. Como se describe en la sección 17.2 sobre la autorregulación del GFR, el ATP (o la adenosina derivada de él) estimula la arteriola aferente para que se constriña. La constricción de la arteriola aferente disminuye la GFR, lo cual reduce el flujo de NaCl y de H_2O por retroacción negativa para completar el asa de retroalimentación tubuloglomerular.

Cuando hay un incremento de las concentraciones plasmáticas y filtradas de Na^+ en sangre, la mácula densa también indica a las células granulares reducir la secreción de renina. De este modo, se produce menos angiotensina II y se secreta menos aldosterona. A raíz de la menor secreción de aldosterona, se reabsorbe menos Na^+ a través del tubo colector cortical. Como consecuencia, se excreta más Na^+ (junto con Cl^- y H_2O) en la orina para ayudar a restaurar la homeostasis de volumen

Cuadro 17-6 | Regulación de la secreción de renina y aldosterona

Estímulo	Efecto en la secreción de renina	Producción de angiotensina II	Secreción de aldosterona	Mecanismos
↓ Volumen de sangre	Aumentado	Aumentada	Aumentada	El volumen de sangre bajo estimula los barorreceptores renales; las células granulares liberan renina
↑ Volumen de sangre	Disminuido	Disminuida	Disminuida	El volumen de sangre aumentado inhibe los barorreceptores; el aumento de Na^+ en el túbulo distal actúa a través de la mácula densa para inhibir la liberación de renina por las células granulares
↑ K^+	Ninguno	Sin cambio	Aumentada	Estimulación directa de la corteza suprarrenal
↑ Actividad nerviosa simpática	Aumentado	Aumentada	Aumentada	El mayor efecto adrenérgico α estimula la constricción de la arteriola aferente; el efecto adrenérgico β estimula la secreción de renina en forma directa

de sangre. La regulación de la renina y la secreción de aldosterona se resumen en el cuadro 17-6.

Péptido natriurético auricular

La expansión del volumen de sangre causa una excreción aumentada de sal y agua en la orina; esto obedece de manera parcial a una inhibición de la secreción de aldosterona, como ya se explicó. Sin embargo, también se debe a un incremento en la secreción de una *hormona natriurética*, una hormona que estimula la excreción de sal (*natrium* significa sodio en latín) —una acción opuesta a la de la aldosterona—. La hormona natriurética ha sido identificada como un polipéptido de veintiocho aminoácidos llamado **péptido natriurético auricular (ANP)**, o *factor natriurético auricular* (sección 14.2). Las aurículas del corazón producen el ANP y lo secretan en respuesta al estiramiento de las paredes auriculares a raíz de un aumento del volumen de sangre. En respuesta a la acción del ANP, los riñones disminuyen el volumen de sangre mediante la excreción de más sal y agua de la sangre filtrada por los glomérulos. El ANP funciona entonces como un diurético endógeno.

Interrelación entre Na^+, K^+ y H^+

La concentración plasmática de K^+ afecta en forma indirecta la concentración plasmática de H^+ (pH). Los cambios en el pH del plasma afectan asimismo la concentración de K^+ de la sangre. Cuando la concentración extracelular de H^+ se incrementa, por ejemplo, una parte se mueve hacia el interior de las células y determina que el K^+ intracelular salga y se difunda hacia el líquido extracelular. Por tanto, la concentración plasmática de H^+ disminuye mientras que la del K^+ se incrementa, lo que contribuye a restablecer la proporción apropiada de estos iones en el líquido extracelular. Un efecto similar se verifica en las células de la región distal de la nefrona.

En las células de la parte más lejana del túbulo distal y del tubo colector cortical, se secretan iones con carga positiva (K^+ y H^+) en respuesta a la polaridad negativa producida por la reabsorción del Na^+ (figura 17-28). La acidosis (concentración plasmática aumentada de H^+) incrementa la secreción de H^+ y reduce la de K^+ en el filtrado. De este modo, la acidosis puede ser acompañada por una elevación del K^+ en sangre. En contraste, la alcalosis (concentración plasmática disminuida de H^+) incrementa la secreción renal de K^+ en el filtrado y en consecuencia la excreción del ion en la orina. Por otro lado, si la hiperpotasemia representa el problema primario, la secreción de K^+ se incrementa y disminuye la de H^+. Por ello, la hiperpotasemia puede causar un incremento en la concentración en sangre de H^+ y acidosis.

Según la evidencia más reciente, si una persona padece agotamiento de potasio, el tubo colector puede compensarlo en forma parcial por medio de su reabsorción parcial. Esto sucede en la médula más externa y resulta en la reabsorción de una parte del K^+ que fue secretado en el tubo colector cortical.

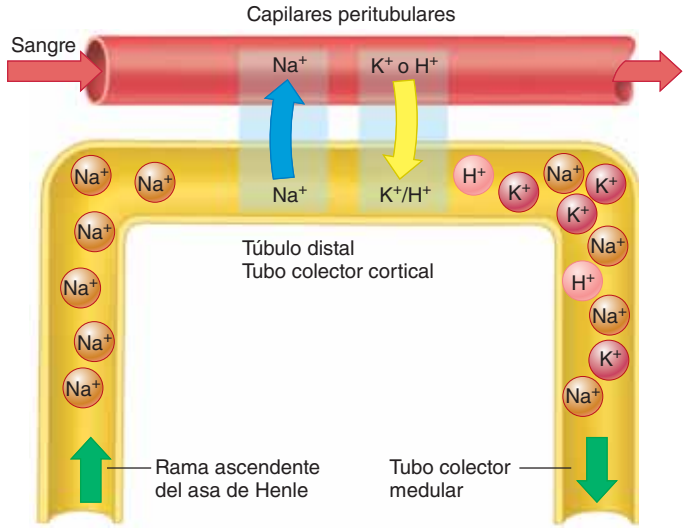


Figura 17-28 Reabsorción de Na^+ y secreción de K^+ y H^+. En el túbulo distal, el K^+ y el H^+ se secretan en respuesta a la diferencia de potencial producida por la reabsorción de Na^+. Altas concentraciones de H^+ pueden, por tanto, disminuir la secreción de K^+ y viceversa.

APLICACIÓN CLÍNICA

La estimulación de la reabsorción de Na^+ por aldosterona puede producir una diferencia de potencial entre las células del túbulo y el filtrado, que favorece la secreción de H^+. Con todo, la aldosterona también puede estimular de manera más directa la secreción de H^+ al activar bombas de H^+-ATPasa en células del conducto colector cortical. Dado que la aldosterona promueve la secreción tanto de K^+ como de H^+ hacia el filtrado, una concentración anormalmente alta de aldosterona —como ocurre en el **aldosteronismo primario**, o **síndrome de Conn**— da lugar tanto a la hipopotasemia como a acidosis metabólica. Por el contrario, la secreción anormalmente baja de aldosterona, como ocurre en la **enfermedad de Addison**, puede producir hiperpotasemia acompañada por acidosis metabólica.

Regulación acidobásica renal

Los riñones contribuyen a regular el pH sanguíneo mediante la excreción de H^+ en la orina (sobre todo en forma amortiguada, como se describirá de manera sucinta) y la reabsorción de bicarbonato. Como de manera habitual los riñones reabsorben casi todo el bicarbonato filtrado y excretan H^+, la orina normal contiene poco bicarbonato y es ligeramente ácida (con un pH que oscila entre 5 y 7). Los mecanismos participantes en la acidificación de la orina y la reabsorción de bicarbonato se resumen en la figura 17-29.

Reabsorción de bicarbonato y secreción de H^+

Las células del túbulo contorneado proximal disponen de bombas de Na^+/K^+ para transportar H^+ hacia el filtrado en intercambio por el Na^+ del filtrado (figura 17-29). Este intercambio es un cotransporte "antiporte" (capítulo 6), porque el Na^+ y el H^+ se mueven en direcciones opuestas a través de la porción apical de la membrana plasmática (la que "mira" hacia la luz tubular). El cotransporte antiporte es una forma de transporte activo

secundario porque el Na^+ difunde por debajo del gradiente de concentración que mantiene el transporte activo primario de la bomba de Na^+/K^+ en la porción basolateral de la membrana plasmática. La mayor parte del H^+ secretado en el filtrado desde el túbulo contorneado proximal se utiliza en la reabsorción del bicarbonato.

Las membranas apicales de las células tubulares (las que "miran" a la luz) son impermeables al bicarbonato; por tanto, la reabsorción de bicarbonato debe tener lugar en forma indirecta. Cuando la orina es ácida, el HCO_3^- se combina con H^+ para formar ácido carbónico. Después, el ácido carbónico del filtrado es convertido en CO_2 y H_2O en una reacción que cataliza la **anhidrasa carbónica**; esta enzima se localiza en la membrana apical plasmática de la célula del túbulo contorneado proximal en contacto con el filtrado. Advierta que la reacción que ocurre en el filtrado es la misma que se produce en los glóbulos rojos en los capilares pulmonares (sección 16.7).

El citoplasma de la célula tubular también contiene anhidrasa carbónica. A medida que las concentraciones de CO_2 se incrementan en el filtrado, el CO_2 se difunde a las células del túbulo. Dentro del citoplasma de la célula tubular, la anhidrasa carbónica cataliza la reacción en la cual el CO_2 y el H_2O forman ácido carbónico. Luego, el ácido carbónico se disocia en HCO_3^- y H^+ en las células del túbulo. (Es lo mismo que sucede en los glóbulos rojos de los capilares tisulares.) El bicarbonato interno de la célula tubular puede entonces difundirse a través de la membrana basolateral e ingresar en la sangre (figura 17-29).

En condiciones normales, el túbulo contorneado proximal reabsorbe 80 a 90% del bicarbonato filtrado. Este proceso reabsortivo de HCO_3^- en el túbulo contorneado proximal deja muy poco H^+ en el filtrado; pese a ello, la orina suele ser más ácida que el plasma sanguíneo. Ello se debe a que el túbulo distal secreta H^+ en el filtrado por medio de transporte activo primario de las bombas de H^+ (ATP-asa) (figura 17-29), la actividad de la que depende en primer lugar la acidificación de la orina. Los amortiguadores fosfato y amoniaco, como se describe en forma breve, son los principales amortiguadores del H^+ en la orina.

Si una persona presenta alcalosis, hay menos H^+ presente en el filtrado, de manera que se reabsorbe menos HCO_3^-; por ello, la excreción urinaria resultante de HCO_3^- ayuda a compensar la alcalosis. Si una persona tiene acidosis, las células del túbulo contorneado proximal pueden producir *más bicarbonato* —independiente del que se reabsorbe del filtrado— que puede integrarse a la sangre. Este bicarbonato extra proviene del metabolismo del aminoácido *glutamina*, derivado del ácido glutámico. El metabolismo de una molécula de glutamina da dos iones bicarbonato que son "extra" (porque no fueron reabsorbidos desde el filtrado) y dos moléculas de **amoniaco (NH_3)**, que es convertido en **ion amonio (NH_4^+)** en el filtrado. El bicarbonato extra producido por los riñones ayuda a compensar para acidosis, y el amoniaco sirve como un amortiguador urinario (véase la sección que sigue).

Por estos mecanismos, los trastornos del equilibrio acidobásico causados por los problemas respiratorios pueden compensarse de manera parcial por los cambios en las concentraciones plasmáticas de bicarbonato. La acidosis o alcalosis metabólica —en las cuales los cambios en las concentraciones de bicarbonato representan el trastorno principal— pueden compensarse

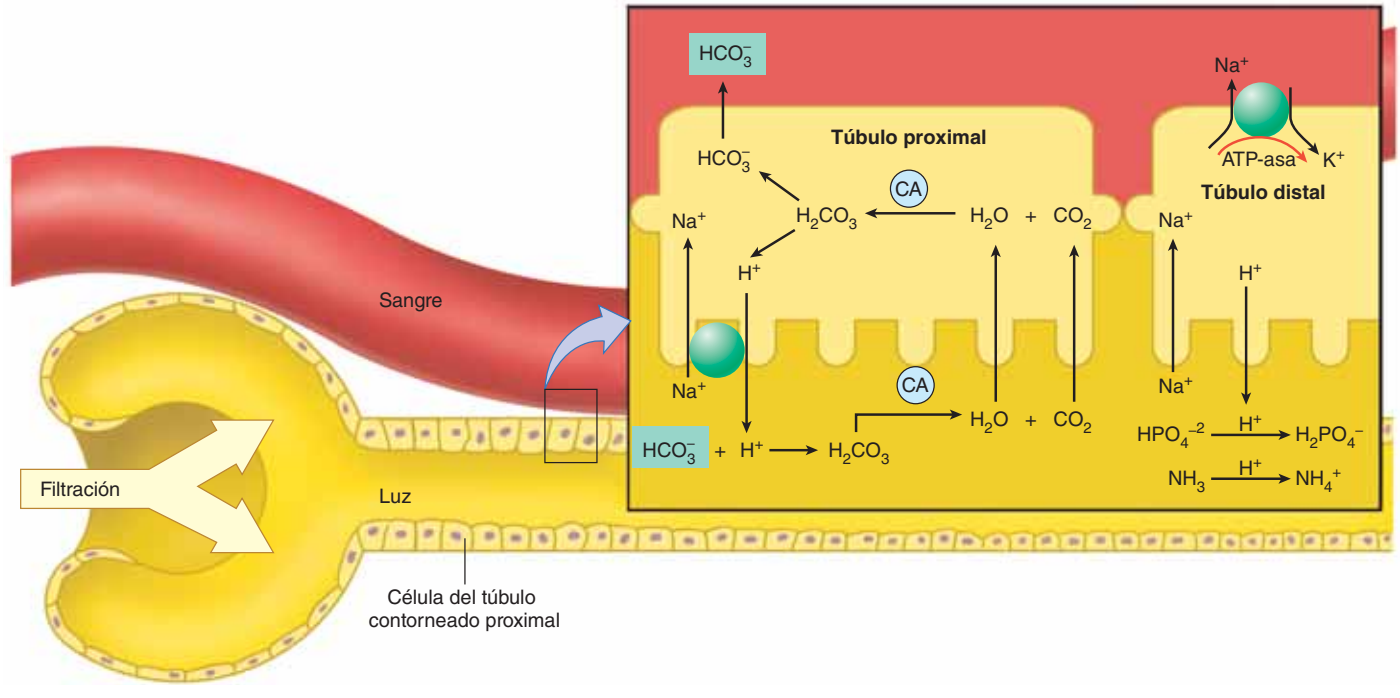


Figura 17-29 **Acidificación de la orina.** Este diagrama resume cómo se acidifica la orina y cómo se reabsorbe el bicarbonato desde el filtrado. También sirve para describir el amortiguamiento de la orina con los amortiguadores de fosfato y amonio. (CA, anhidrasa carbónica.) El inserto ilustra una vista ampliada de las células del túbulo contorneado proximal. *Nota:* las células del túbulo contorneado proximal también producen bicarbonato y ion amonio extra desde el metabolismo de la glutamina (no se muestra en esta figura).

Cuadro 17-7 | Categorías de perturbaciones del equilibrio acidobásico

	Bicarbonato (mEq/L)*		
P_{CO_2} (mmHg)	*Menor de 21*	*21-26*	*Más de 26*
Más de 45	Acidosis combinada metabólica y respiratoria	Acidosis respiratoria	Alcalosis metabólica y acidosis respiratoria
35-45	Acidosis metabólica	Normal	Alcalosis metabólica
Menor de 35	Acidosis metabólica y alcalosis respiratoria	Alcalosis respiratoria	Alcalosis combinada metabólica y respiratoria

* mEq/L = miliequivalentes por litro; ésta es la concentración milimolar de HCO_3^- multiplicada por su valencia (× 1).

de manera similar con los cambios en la ventilación. Estas interacciones de los componentes metabólico y respiratorio del equilibrio acidobásico se resumen en el cuadro 17-7.

APLICACIÓN CLÍNICA

Un individuo hiperventila cuando asciende a las grandes alturas de las montañas (como se discute en el capítulo 16); ahí disminuye la P_{CO_2} arterial y se produce alcalosis respiratoria. Los riñones participan en esta aclimatación excretando una cantidad mayor de bicarbonato, lo que ayuda a compensar la alcalosis y devuelve el pH sanguíneo a su valor normal. A este respecto es interesante considerar el papel de la *acetazolamida*, que inhibe a la anhidrasa carbónica renal, la cual se usa con frecuencia para tratar la **enfermedad aguda de la montaña** (sección 16.9). La inhibición de la anhidrasa carbónica renal determina la pérdida de bicarbonato y agua en la orina, lo que produce acidosis metabólica y una diuresis que contribuye a aliviar los síntomas.

Amortiguador urinario

Cuando una persona tiene un pH sanguíneo menor de 7.35 (acidosis), el pH urinario casi siempre cae por debajo de 5.5; sin embargo, la nefrona no puede producir un pH urinario mucho menor que 4.5 por lo que, para que se excrete más H^+, el ácido debe amortiguarse. (En realidad, incluso en la orina normal, casi todos los H^+ se excretan en una forma amortiguada.) El bicarbonato no puede utilizarse para esta función amortiguadora ya que de manera habitual se reabsorbe por completo. En cambio, las reacciones amortiguadoras de fosfatos (en particular HPO_4^{2-}) y amoniaco (NH_3) proporcionan el medio para excretar la mayoría de los H^+ de la orina. El fosfato entra a la orina mediante filtración. El amoniaco, que es evidente en la orina por su olor, es producido en las células de los túbulos por desaminación del aminoácido glutamina como se describió. El fosfato y el amoniaco amortiguan el H^+ como lo indican las siguientes ecuaciones:

$$NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+ \text{ (ion amonio)}$$

$$HPO_4^{2-} + H^+ \rightarrow H_2PO_4^-$$

PUNTOS DE CONTROL

11a. Describa los efectos de la aldosterona en las nefronas y explique cómo se regula su secreción.

11b. Explique cómo los cambios en el volumen de sangre regulan la secreción de renina y cómo la secreción de ésta contribuye a regular el volumen de sangre.

11c. Explique los mecanismos por los cuales el tubo colector cortical secreta K^+ y H^+. ¿Cómo puede la hiperpotasemia afectar el pH sanguíneo?

12a. Explique de qué manera los riñones reabsorben el bicarbonato filtrado y cómo la acidosis y la alcalosis afectan este proceso.

12b. Suponga que un sujeto con diabetes mellitus presenta un pH arterial de 7.30, una P_{CO_2} arterial anormalmente baja y una concentración de bicarbonato demasiado baja. ¿Qué tipo de perturbación acidobásica podría haber? ¿Qué pudo haber causado ese desequilibrio?

17.6 APLICACIONES CLÍNICAS

Diferentes tipos de fármacos diuréticos actúan en segmentos específicos del túbulo nefrónico para inhibir de manera indirecta la reabsorción de agua y en esa forma promover la reducción del volumen de sangre. El conocimiento de cómo los diuréticos ejercen sus efectos contribuye a comprender más y mejor la fisiología de la nefrona.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

13. Explicar cómo actúan las diferentes clases de diuréticos en la nefrona.

14. Describir insuficiencia renal y uremia.

La importancia de la función renal en el mantenimiento de la homeostasis y la facilidad con la cual la orina puede recolectar-

se y usarse como un espejo de la composición química del plasma, vuelven muy útil el estudio clínico de la función renal y de la composición de la orina. De manera adicional, la capacidad de los riñones para regular el volumen de sangre se aprovecha en el contexto clínico para el tratamiento de la presión arterial alta.

Uso de diuréticos

Las personas que necesitan reducir su volumen de sangre debido a que padecen hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva o edema toman unos medicamentos llamados **diuréticos**, que incrementan el volumen de orina excretada. Los diuréticos reducen en forma directa el volumen de sangre (y, por tanto, la presión arterial) al incrementar la proporción del filtrado glomerular que se excreta como orina. Estos fármacos también disminuyen el volumen de líquido intersticial (con lo que alivian el edema) de manera indirecta. Al reducir el volumen plasmático, los fármacos diuréticos incrementan la concentración, y en consecuencia la presión oncótica, del plasma en los capilares sanguíneos (figura 14-9). Lo anterior promueve la ósmosis del líquido intersticial hacia la sangre capilar y ayuda a reducir el edema.

Los diversos fármacos diuréticos actúan en la nefrona de diferentes formas (cuadro 17-8; figura 17-30). Con base en su estructura química o características de sus acciones, los diuréticos más usados se categorizan como *diuréticos de asa, tiacidas, inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos osmóticos* o *diuréticos ahorradores de potasio.*

Los diuréticos más potentes, que inhiben la reabsorción de sal y de agua hasta en 25%, son los fármacos que inhiben el transporte activo de sal fuera de la rama ascendente del asa de la nefrona; algunos ejemplos de estos **diuréticos de asa** son la *furosemida* y el *ácido etacrínico.* Los **diuréticos tiacídicos** (p. ej., *hidroclorotiacida*) inhiben la reabsorción de sal y agua hasta en 8% a través de la inhibición del transporte de sal en el primer segmento del túbulo contorneado distal. Los **inhibidores de la anhidrasa carbónica** (p. ej., *acetazolamida*) son diuréticos mucho más débiles; de manera primaria actúan en el túbulo contorneado proximal para evitar la reabsorción de agua que se produce tras la reabsorción de bicarbonato. En gran medida debido a que también promueve la excreción urinaria de bicarbonato, la acetazolamida se usa para tratar la enfermedad aguda de la montaña (como ya se explicó).

Cuando en el filtrado están presentes solutos extra, incrementan la presión osmótica del filtrado y de esa forma reducen la reabsorción de agua por ósmosis. De este modo, se puede afirmar que los solutos extra actúan como **diuréticos osmóticos**. En ocasiones, el *manitol* se utiliza con este propósito. La diuresis osmótica puede presentarse en la diabetes mellitus porque la glucosa está presente en el filtrado y la orina; ese soluto supernumerario determina la excreción de cantidades excesivas de agua en la orina y por ello puede terminar causando la deshidratación grave de un sujeto con diabetes sin control.

Todos los diuréticos causan suministro aumentado de Na^+ a los conductos colectores corticales, lo cual estimula de manera directa e indirecta la secreción de K^+ aumentada, como ya se explicó. Esto puede causar eliminación excesiva de K^+ en la orina, lo cual puede disminuir peligrosamente la concentración plasmática de K^+ (un estado llamado hipopotasemia). La hipopotasemia puede producir trastornos neuromusculares y anormalidades ECG. Las personas que toman diuréticos por lo general reciben una dieta hiposódica, y a menudo deben complementar sus comidas con cloruro de potasio (KCl) para compensar su pérdida de K^+.

Por esta razón, a veces se usan **diuréticos ahorradores de potasio**. Las *espironolactonas* son antagonistas de la aldosterona que compiten con la aldosterona por las proteínas receptoras citoplásmicas de las células del tubo colector cortical; por ello, estos fármacos bloquean la estimulación de la aldosterona para la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+. El *triamtereno* es un tipo diferente de diurético ahorrador de potasio que actúa en el túbulo de manera más directa para bloquear la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+. A veces también se prescriben las combinaciones de espironolactona o triamtereno juntos con hidroclorotiacida en el tratamiento diurético de la hipertensión.

Cuadro 17-8 | Acciones de las diferentes clases de diuréticos

Categoría de diurético	Ejemplo	Mecanismo de acción	Sitio principal de acción
Diuréticos de asa	Furosemida	Inhibe el transporte de sodio	Segmento grueso de la rama ascendente
Tiacidas	Hidroclorotiacida	Inhibe el transporte de sodio	Parte final de la rama ascendente y primera parte del túbulo distal
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Acetazolamida	Inhibe la reabsorción de bicarbonato	Túbulo contorneado proximal
Diuréticos osmóticos	Manitol	Reduce la reabsorción osmótica de agua al reducir el gradiente osmótico	Parte final del túbulo distal y tubo colector cortical
Diuréticos ahorradores de potasio	Espironolactona	Inhibe la acción de la aldosterona	Parte final del túbulo distal y tubo colector cortical
	Triamtereno	Inhibe la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+	Parte final del túbulo distal y tubo colector cortical

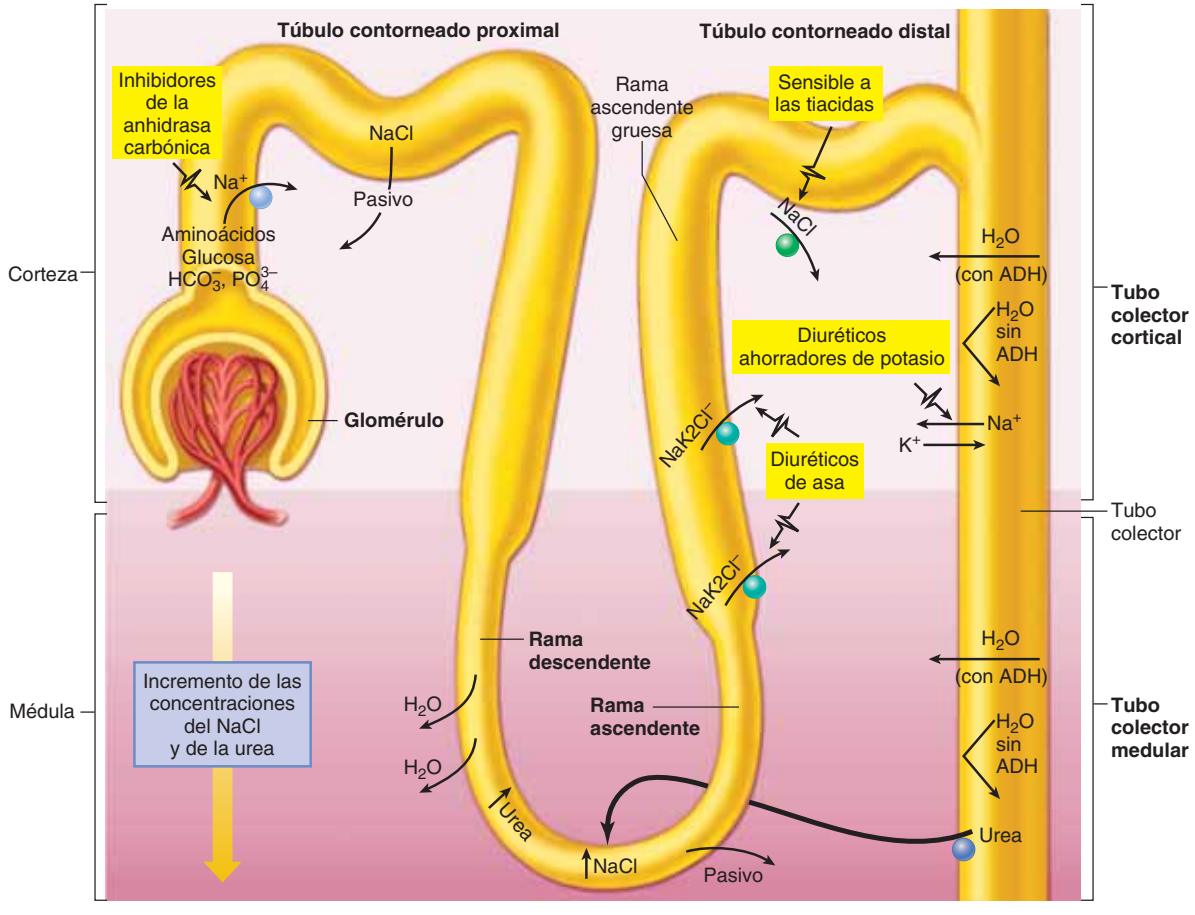


Figura 17-30 **Sitios de acción de los diuréticos clínicos.** Los diferentes fármacos diuréticos actúan en diversos sitios de los túbulos de la nefrona para inhibir la reabsorción de agua. Como resultado de tales acciones, se reabsorbe menos agua a la sangre y se excreta más en la orina. Lo anterior reduce el volumen y la presión de la sangre.

PISTAS de investigación clínica

Emily tiene un edema leve, para el cual el médico prescribió un diurético (hidroclorotiacida).

- ¿Cuál es el mecanismo diurético de la hidroclorotiacida?
- ¿Cómo podría beneficiar a Emily?

Pruebas funcionales renales y enfermedad renal

La función renal puede probarse mediante técnicas que incluyen la depuración plasmática renal de PAH, el cual media el flujo sanguíneo total a los riñones, y la medición de la GFR por la depuración de la inulina. La concentración plasmática de creatinina (véase p. 601) también suministra un índice de la función renal. Tales pruebas ayudan en el diagnóstico de enfermedades renales como la glomerulonefritis y la insuficiencia renal. La *tasa de excreción de albúmina urinaria* es una prueba de uso común que detecta la tasa de excreción de la albúmina en sangre que supera un poco el valor normal. Esta afección, llamada **microalbuminuria** (30-300 mg de proteína por día), es con frecuencia la primera manifestación de daño renal que pueden causar la diabetes o la hipertensión. La **proteinuria** está presente cuando una persona excreta más de 300 mg de proteína por día, y una excreción mayor de 3.5 g por día es característica del **síndrome nefrótico**.

Insuficiencia renal aguda

En la **insuficiencia renal aguda**, la capacidad de los riñones de excretar los desechos y regular la homeostasis del volumen de sangre, pH y electrólitos se deteriora en un periodo relativamente corto (horas a días). Hay una elevación en la concentración de creatinina en sangre y una disminución en la depuración plasmática renal del mismo sustrato, lo cual quizá se deba a flujo sanguíneo reducido a través de los riñones, quizá como resultado de aterosclerosis o inflamación de los túbulos renales. La función renal comprometida puede derivarse de isquemia (flujo sanguíneo bajo), pero puede también resultar del uso excesivo de ciertos fármacos, entre otros de fármacos antiinflamatorios no esteroideos como la fenacetina.

Glomerulonefritis

La inflamación del glomérulo, o **glomerulonefritis**, es considerada una *enfermedad autoinmunitaria*, una afección que involucra a los propios anticuerpos de un sujeto (sección 15.6). Tales anticuerpos pueden haberse originado contra la membrana basal de los capilares glomerulares. De manera más usual, sin embargo, parecen haber surgido en respuesta a infecciones por estreptococos (como una tonsilitis faríngea). Un número variable de glomérulos resulta destruido durante esta afección, y los glomérulos restantes se vuelven más permeables a las proteínas plasmáticas. La fuga de proteínas hacia la orina resulta en una disminución de la presión coloidosmótica plasmática y, por tanto, puede causar edema.

PISTAS de investigación clínica

Emily tuvo una infección estreptocócica de un mes de duración, y sus síntomas desaparecieron después de tomar un antibiótico y un diurético.

- ¿De qué manera puede la infección faríngea relacionarse con la función renal y los síntomas de Emily?

Insuficiencia renal

Cuando las nefronas se destruyen —como en la glomerulonefritis crónica, la infección de la pelvis renal y las nefronas (*pielonefritis*), o se pierde un riñón— o cuando la función renal se reduce por un daño causado por la diabetes mellitus, arteriosclerosis, o la obstrucción a causa de cálculos del riñón, puede desarrollarse una **insuficiencia renal**, la cual puede causar hipertensión, la cual obedece en primer lugar a la retención de sal y agua, y **uremia** (concentraciones de urea plasmática altas). La incapacidad para excretar urea se acompaña de una concentración plasmática elevada de H^+ (acidosis) y una concentración elevada de K^+, la cual es inmediatamente más dañina que los valores altos de urea. El coma urémico aparece como resultado de estos cambios asociados.

El paciente con uremia o con el potencial para desarrollar uremia es colocado con frecuencia en una máquina para *diálisis*. El término *diálisis* hace referencia a la separación de moléculas con base en su capacidad de difundirse a través de una membrana artificial con permeabilidad selectiva (figura 6-4). Este principio se usa en la "máquina del riñón artificial" para **hemodiálisis**. La urea y otros desechos de la sangre del paciente pasan con facilidad a través de los poros de la membrana, mientras que las proteínas plasmáticas quedan atrás (lo mismo que ocurre a través de los capilares glomerulares). De este modo, el plasma es depurado de los desechos conforme pasa desde la sangre al líquido de diálisis. Pese a ello, a diferencia de los túbulos, la membrana dialítica no puede reabsorber Na^+, K^+, glucosa y otras moléculas necesarias. Tales sustancias permanecen en la sangre al incluirlas en el líquido de diálisis, de manera que no exista gradiente de concentración que pueda favorecer su difusión a través de la membrana. En contraste, la concentración de bicarbonato en el dializado al principio es más alta que en la sangre, lo cual favorece su difusión hacia la sangre. La hemodiálisis comúnmente se efectúa tres veces por semana y cada sesión dura varias horas.

Técnicas más recientes incluyen el uso de la propia membrana peritoneal del paciente (la cual reviste la cavidad abdominal) para la diálisis. El líquido de diálisis se introduce dentro de la cavidad peritoneal, y después de un lapso, cuando los desechos se han acumulado, el líquido se desecha. Este procedimiento, llamado **diálisis peritoneal ambulatoria (CAPD continua)**, puede practicarse numerosas veces al día, ya sea que lo haga el propio paciente o con base en un régimen para paciente externo. Aunque la CAPD es más conveniente y menos costosa que la hemodiálisis, resulta menos eficiente en la remoción de desechos y se complica con mayor frecuencia con infección.

Los numerosos peligros que se presentan con la insuficiencia renal y las dificultades que habrán de enfrentarse al intentar compensar esta afección representan recordatorios estrictos de la importancia de la función renal para mantener la homeostasis. La capacidad de los riñones para regular el volumen de sangre y la composición química de acuerdo con las necesidades corporales requiere una gran complejidad funcional. En gran medida la homeostasis se mantiene por medio de la coordinación de las funciones renales con las que les corresponden a los sistemas cardiovascular y pulmonar, tal como se describió en capítulos previos.

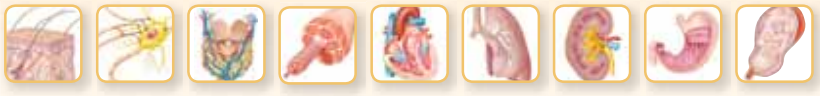
PUNTOS DE CONTROL

13a. Liste las diferentes categorías de diuréticos clínicos y explique cómo ejerce cada uno su efecto diurético.

13b. Explique por qué la mayoría de los diuréticos puede causar pérdida excesiva de K^+. ¿Cómo hacen los diuréticos ahorradores de potasio para evitarlo?

14. Defina *uremia* y discuta los peligros relacionados con esta afección. Explique cómo puede corregirse la uremia a través del uso de diálisis renal.

Interacciones



HPer Links (hiperlink de HP [*Human Physiology*]) del sistema urinario con los sistemas corporales

Sistema tegumentario

- La pérdida de agua por evaporación desde la piel ayuda a controlar la temperatura corporal, pero los riñones deben compensar los efectos sobre la volemia (p.459)
- La piel produce vitamina D_3, la cual se activa en los riñones (p. 693)
- Los riñones mantienen la homeostasis de volumen, presión y composición de la sangre, la cual es necesaria para la salud de los tegumentos y de otros sistemas (p. 582)

Sistema esquelético

- La cintura pélvica soporta y protege algunos órganos del sistema urinario (p. 582)
- Los huesos almacenan calcio y fosfato, y de esa manera cooperan con los riñones en la regulación de los niveles en sangre de tales iones (p. 690)

Sistema muscular

- Los músculos del tracto urinario asisten en el almacenamiento y emisión de la orina (p. 584)
- Los músculos lisos de los vasos sanguíneos renales regulan el flujo sanguíneo renal, y a través de éste la tasa de filtración glomerular (p. 589)

Sistema nervioso

- Los nervios autónomos contribuyen a regular el flujo sanguíneo renal, y en esa medida la filtración glomerular (p. 589)
- El sistema nervioso provee el control motor de la micción (p. 584)

Sistema endocrino

- La hormona antidiurética estimula la reabsorción de agua desde los túbulos renales (p. 596)
- La aldosterona estimula la reabsorción de sodio y la secreción de potasio por los riñones (p. 604)
- La hormona natriurética estimula la excreción de sodio por los riñones (p. 608)
- Los riñones producen la hormona eritropoyetina (p. 410)
- Los riñones secretan renina, la cual activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. 606)

Sistema circulatorio

- La sangre transporta oxígeno y nutrimentos a todos los sistemas, incluido el sistema urinario, y remueve los desechos (p. 405)
- El corazón secreta péptido natriurético auricular, el cual participa en la regulación de los riñones (p. 462)
- Desde los riñones, la eritropoyetina estimula la producción de glóbulos rojos (p. 410)
- Los riñones filtran la sangre para producir orina, al tiempo que regulan el volumen, composición y presión de la sangre (p. 582)

Sistema inmunitario

- El sistema inmunitario protege todos los sistemas, incluido el sistema urinario, contra las infecciones (p. 494)
- Los vasos linfáticos contribuyen a mantener el equilibrio entre sangre y líquido intersticial (p. 457)
- La acidez de la orina proporciona una defensa inespecífica contra la infección de las vías urinarias (p. 494)

Sistema respiratorio

- Los pulmones proveen oxígeno y eliminan dióxido de carbono de todos los sistemas, incluido el sistema urinario (p. 533)
- Los pulmones y riñones cooperan en la regulación del pH sanguíneo (p. 567)

Sistema digestivo

- El tubo GI suministra nutrimentos a todos los tejidos, incluidos los del sistema urinario (p. 621)
- El sistema digestivo, como el sistema urinario, participa en la eliminación de productos de desecho (p. 639)

Sistema reproductor

- La uretra masculina pasa a través del pene y puede dar paso a la orina o al semen (p. 718)
- Los riñones participan en la regulación del volumen y presión de la sangre, los cuales se requieren para el funcionamiento del sistema reproductor (p. 582)
- El sistema urinario de la madre elimina los desechos metabólicos del feto (p. 742)



RESUMEN de investigación clínica

La localización del dolor de Emily y la coloración de su orina indican la existencia de un trastorno renal. La elevada concentración de creatinina en sangre puede implicar una reducción en la tasa de filtración glomerular (GFR) como consecuencia de una glomerulonefritis, y esta GFR reducida puede conducir a la retención de líquidos y al edema observado. Sin embargo, la presencia de cantidades insignificantes de proteína en la orina resultó estimulante y puede explicarse por su actividad como corredora (en este caso, la proteinuria habría sido un signo ominoso). La infección estreptocócica fue posiblemente la causa de la glomerulonefritis al actuar por medio de una reacción autoinmunitaria. Lo anterior se confirmó cuando los síntomas de glomerulonefritis desaparecieron después del tratamiento con un antibiótico. La hidroclorotiacida es un diurético que contribuyó a aliviar el edema al 1) promover la excreción de grandes volúmenes de orina y 2) desviar el líquido edematoso desde el compartimiento intersticial al compartimiento vascular.

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 17 sobre *Aldosteronismo primario* y *Síndrome nefrítico agudo* en el sitio de Connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.

connect
ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0—simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN

17.1 Estructura y función de los riñones 582

A. El riñón se divide en una corteza externa y una médula interna.
1. La médula está compuesta por pirámides renales, separadas por columnas renales.
2. Las pirámides renales vacían la orina en los cálices, que la drenan en la pelvis renal. Desde allí, la orina fluye al uréter y es transportada a la vejiga para ser almacenada.

B. Cada riñón contiene más de un millón de unidades funcionales microscópicas llamadas nefronas. Las nefronas constan de componentes vasculares y tubulares.
1. La filtración tiene lugar en el glomérulo, el que recibe sangre desde una arteriola aferente.
2. La sangre glomerular es drenada por una arteriola eferente, la que conduce la sangre a los capilares peritubulares que rodean los túbulos de la nefrona.
3. La cápsula glomerular (de Bowman) y los túbulos contorneados proximal y distal se localizan en la corteza.
4. El asa de Henle se localiza en la médula.
5. Desde el túbulo contorneado distal el filtrado es drenado a los tubos colectores, los cuales se introducen en la médula para vaciar la orina en los cálices.

17.2 Filtración glomerular 587

A. El filtrado derivado desde el plasma al glomérulo debe pasar a través de la membrana basal de los capilares glomerulares y a través de rendijas situadas entre los procesos de los podocitos —las células que componen la capa interna de la cápsula glomerular (de Bowman).
1. El ultrafiltrado glomerular, formado bajo la fuerza de la presión arterial, presenta una concentración baja de proteínas.
2. La tasa de filtración glomerular (GFR) es el volumen de filtrado producido por ambos riñones cada minuto. Sus límites son de 115 a 125 ml/min.

B. La GFR puede regularse por constricción o dilatación de la arteriola aferente.
1. La inervación simpática causa constricción de la arteriola aferente.
2. Los mecanismos intrínsecos ayudan a autorregular la tasa de flujo sanguíneo renal y la GFR.

17.3 Reabsorción de sal y agua 590

A. Alrededor de 65% de la sal y el agua filtradas se reabsorben a través del túbulo contorneado proximal.
1. El sodio ingresa por transporte activo, el cloro lo sigue en forma pasiva por atracción eléctrica, y el agua sigue a la sal fuera del túbulo contorneado proximal.
2. El transporte de sal en el túbulo contorneado proximal no se encuentra bajo regulación hormonal.

B. La reabsorción de la mayor parte del agua restante sucede a consecuencia de la acción del sistema multiplicador contracorriente.
1. El sodio se saca en forma activa desde la rama ascendente, seguido en forma pasiva por el cloro.
2. Debido a que la rama ascendente es impermeable al agua, el filtrado restante se vuelve hipotónico.
3. Debido a este transporte de sal y al intercambio contracorriente en los vasos rectos, el líquido intersticial de la médula se convierte en hipertónico.
4. La hipertonicidad de la médula es multiplicada por un mecanismo de retroalimentación positivo que incluye la rama descendente, la cual es permeable al agua y tal vez a la sal en forma pasiva.

C. El tubo colector es permeable al agua pero no a la sal.
   1. Conforme el tubo colector pasa a través de la médula renal hipertónica, el agua lo abandona por ósmosis y después es llevada fuera por los capilares circundantes.
   2. La hormona antidiurética (ADH) estimula la permeabilidad del tubo colector al agua.

17.4 Depuración plasmática renal 598

A. La inulina es filtrada, pero no reabsorbida ni secretada. Su depuración es, por tanto, igual a la tasa de filtración glomerular.
B. Parte de la urea filtrada se reabsorbe; por tanto, su depuración es menor que la tasa de filtración glomerular.
C. Ya que casi todo el PAH en sangre que pasa a través de los riñones se depura por filtración y secreción, la depuración del PAH es una medida del flujo sanguíneo renal total.
D. De manera habitual, toda la glucosa filtrada se reabsorbe. La glucosuria surge cuando los acarreadores que transportan la glucosa se saturan como consecuencia de la hiperglucemia.

17.5 Control renal del equilibrio electrolítico y acidobásico 604

A. La aldosterona estimula la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en la parte más lejana del túbulo distal y en el tubo colector cortical.
B. La secreción de aldosterona es estimulada directamente por una elevación del potasio en sangre y de manera indirecta por una caída del volumen de sangre.
   1. La disminución del flujo sanguíneo y de la presión a través de los riñones estimula la secreción de la enzima renina desde el aparato yuxtaglomerular.
   2. La renina cataliza la formación de angiotensina I, la cual se convierte en angiotensina II.
   3. La angiotensina II estimula la corteza suprarrenal para que secrete aldosterona.
C. La aldosterona estimula la secreción de H^+ así como de potasio en el filtrado en intercambio por sodio.
D. Las nefronas filtran bicarbonato y reabsorben la cantidad requerida para mantener el equilibrio acidobásico. La reabsorción de bicarbonato, sin embargo, es indirecta.
   1. El bicarbonato filtrado se combina con H^+ para formar ácido carbónico en el filtrado.
   2. La anhidrasa carbónica de las membranas de las microvellosidades tubulares cataliza la conversión de ácido carbónico en dióxido de carbono y agua.
   3. El dióxido de carbono se reabsorbe y convierte en las células del túbulo o los glóbulos rojos en ácido carbónico, el cual se disocia en bicarbonato e H^+.
   4. Además de reabsorber bicarbonato, las nefronas filtran y secretan H^+, el cual se excreta en la orina amortiguado con amonio y fosfato.

17.6 Aplicaciones clínicas 610

A. Los fármacos diuréticos se usan clínicamente para incrementar el volumen de orina y en esa medida reducir el volumen y la presión de la sangre.
   1. Los diuréticos de asa y las tiacidas inhiben el transporte activo de Na^+ en la rama ascendente y en la porción inicial del túbulo distal, respectivamente.
   2. Los diuréticos osmóticos son solutos extra en el filtrado que incrementan la presión osmótica del filtrado e inhiben la reabsorción osmótica de agua.
   3. Los diuréticos ahorradores de potasio actúan en el túbulo distal, donde inhiben la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+.
B. En la glomerulonefritis, los glomérulos permiten la fuga de proteínas plasmáticas a la orina.
C. La hemodiálisis se usa para tratar personas con insuficiencia renal.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca de las pirámides renales es *falsa?*
   a. Se localizan en la médula.
   b. Contienen glomérulos.
   c. Contienen tubos colectores.
   d. Vacían la orina en los cálices.

Haga corresponder los siguientes enunciados:

2. Transporte activo de sodio; el agua lo sigue en forma pasiva — a. Túbulo contorneado proximal
3. Transporte activo de sodio; impermeable al agua — b. Rama descendente del asa
4. Sólo permeable al agua de manera pasiva — c. Rama ascendente del asa
5. Permeable en forma pasiva al agua y la urea — d. Túbulo distal
   e. Tubo colector medular

6. La hormona antidiurética promueve la retención de agua al estimular
   a. el transporte activo de agua.
   b. el transporte activo de cloro.
   c. el transporte activo de sodio.
   d. la permeabilidad del tubo colector al agua.
7. La aldosterona estimula la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en
   a. el túbulo contorneado proximal.
   b. la rama descendente del asa.
   c. la rama ascendente del asa.
   d. el tubo colector cortical.
8. La sustancia X tiene una depuración mayor que cero pero menor que la de la inulina. ¿Qué se puede concluir acerca de la sustancia X?
   a. No se filtra.
   b. Se filtra, pero no se reabsorbe ni secreta.
   c. Se filtra y se reabsorbe parcialmente.
   d. Se filtra y secreta.
9. La sustancia Y tiene una depuración mayor que la de la inulina. ¿Qué se puede concluir respecto de la sustancia Y?
   a. No se filtra.
   b. Se filtra, pero no se reabsorbe ni secreta.
   c. Se filtra y se reabsorbe parcialmente.
   d. Se filtra y secreta.
10. Alrededor de 65% del ultrafiltrado glomerular se reabsorbe en
   a. el túbulo contorneado proximal.
   b. el túbulo distal.

c. el asa de Henle.
d. el tubo colector.

11. Los fármacos diuréticos que actúan en el asa de Henle
    a. inhiben el transporte activo de sodio.
    b. causan un flujo mayor de filtrado hacia el túbulo contorneado distal.
    c. causan una secreción más alta de potasio en el túbulo.
    d. promueven la excreción de sal y agua.
    e. hacen todo lo anterior.
12. La aparición de glucosa en la orina
    a. ocurre de manera habitual.
    b. indica la presencia de enfermedad renal.
    c. sólo sucede cuando los acarreadores transportadores de glucosa se saturan.
    d. es consecuencia de la hipoglucemia.
13. La reabsorción de agua a través de los túbulos ocurre por
    a. ósmosis.
    b. transporte activo.
    c. difusión facilitada.
    d. todos los anteriores.
14. ¿Cuál de los siguientes factores se opone a la filtración del glomérulo?
    a. Presión oncótica del plasma.
    b. Presión hidrostática en la cápsula glomerular (de Bowman).
    c. Presión hidrostática del plasma.
    d. *a* y *b*.
    e. *b* y *c*.
15. El intercambio contracorriente en los vasos rectos
    a. remueve Na^+ del líquido extracelular.
    b. mantiene altas concentraciones de NaCl en el líquido extracelular.
    c. eleva la concentración de Na^+ en la sangre que abandona los riñones.
    d. determina que grandes cantidades de Na^+ ingresen en el filtrado.
    e. hace todo lo anterior.
16. Los riñones ayudan a mantener el equilibrio acidobásico por
    a. la secreción de H^+ en las regiones distales de la nefrona.
    b. la acción de la anhidrasa carbónica en la membrana de la célula apical.
    c. la acción de la anhidrasa carbónica en el citoplasma de las células del túbulo.
    d. la acción amortiguadora de fosfatos y de amoniaco en la orina.
    e. todas las anteriores.
17. En la actualidad los investigadores creen que la principal barrera para la filtración de proteínas en la cápsula glomerular es
    a. el orificio capilar.
    b. la membrana basal.
    c. el diafragma de la hendidura.
    d. la mácula densa.
18. Un fármaco que bloquee la acción de los transportadores de aniones orgánicos podría
    a. incrementar la secreción de xenobióticos en el filtrado.
    b. conservar antibióticos en la sangre por más tiempo.
    c. evitar que la glucosa sea reabsorbida.
    d. causar proteinuria.

Pruebe su conocimiento

19. Explique cómo se produce el ultrafiltrado glomerular y por qué tiene una concentración de proteína baja.
20. Describa las propiedades del transporte en el asa de Henle y explique las interacciones entre las ramas ascendente y descendente en el sistema multiplicador contracorriente. ¿Cuál es el significado funcional de este sistema?
21. Explique cómo es el intercambio contracorriente en los vasos rectos y el significado funcional de ese mecanismo.
22. Explique cómo un incremento en la secreción de ADH promueve una mayor reabsorción de agua y cómo la reabsorción de agua disminuye cuando la secreción de ADH se reduce.
23. Explique cómo la estructura de la pared epitelial del túbulo contorneado proximal y la distribución de la bomba de Na^+/K^+ en las membranas de la célula epitelial contribuye a la capacidad del túbulo contorneado proximal para reabsorber sal y agua.
24. Describa cuál es el mecanismo de los diuréticos tiacídicos, de asa y osmóticos.
25. Identifique dónde ocurre la secreción de K^+ en la nefrona y explique cómo se regula esta secreción para mantener la homeostasis de los niveles de K^+ en sangre. También explique cómo los diuréticos de asa y tiacídicos pueden causar una secreción excesiva de K^+ e hipopotasemia.
26. Mencione qué fármacos diuréticos no producen hipopotasemia ¿Cómo funcionan tales fármacos como diuréticos y al mismo tiempo conservan el K^+ en sangre?
27. Enuncie los mecanismos que de manera habitual impiden la glucosuria. ¿Puede un sujeto tener hiperglucemia sin glucosuria? Explique.
28. Explique cómo la filtración, secreción y reabsorción afectan la depuración plasmática renal de una sustancia. Use esta información para explicar de qué manera puede utilizarse la creatinina para medir la GFR.
29. ¿Qué le sucede a la excreción de bicarbonato urinario cuando una persona hiperventila? ¿Cómo puede ser de ayuda esta respuesta?
30. Describa la localización de la mácula densa y explique su papel para regular la secreción de renina y en la retroalimentación tubuloglomerular.

Pruebe su capacidad analítica

31. Las tasas de transporte de urea muy altas en la región del tubo colector de la médula profunda se deben a la presencia de transportadores específicos de urea que son estimulados por la ADH. Suponga que se recolecta orina de dos paciente a los que se les prohibió consumir agua durante la noche. Uno tiene de manera habitual riñones funcionantes y el otro porta un defecto genético en los transportadores de urea. ¿Cómo deberían diferenciarse las dos muestras de orina? Explique.
32. A dos varones se les diagnosticó diabetes insípida. Uno no tenía el trastorno antes de sufrir un accidente vascular cerebral. El otro ha sufrido la afección toda su vida y nunca respondió a la administración de ADH pese a contar con receptores de la ADH normales. ¿Cuál puede ser la causa de la diabetes insípida en los dos varones?
33. Imagine que una mujer con antecedentes familiares de enfermedad renal poliquística desarrolla proteinuria. Tiene niveles de creatinina en sangre elevados y una depuración de inulina reducida. ¿Qué pueden indicar estos resultados de laboratorio? Explique.
34. A usted le encanta destinar horas pescando en un tubo flotante en un lago, donde la mitad inferior de su cuerpo se halla sumergida y la mitad superior está apoyada en un tubo interno. Sin embargo, siempre debe salir del lago de prisa porque le acomete la necesidad de orinar mucho antes que de manera habitual. Con base en sus conocimientos acerca de la regulación del volumen de orina, proponga una explicación de por qué una persona puede producir más orina bajo esas condiciones.
35. Usted tiene una infección y comprueba que el médico planea inyectarle millones de unidades de penicilina. ¿Qué piensa

usted que sucederá con su producción de orina como resultado de este tratamiento? Explique. Con la esperanza de que acelere su recuperación, usted tomará cantidades extra de vitamina C. ¿Cómo afectará este suplemento su volumen de orina?

36. Explique cómo las diferentes causas de incontinencia pueden tratarse por a) cirugía; b) un fármaco que bloquee los receptores ACh muscarínicos específicos, y c) un fármaco que bloquee la acción de la testosterona (al inhibir su conversión en dihidrotestosterona; véase capítulo 20).
37. El potasio es reabsorbido y secretado por la nefrona. Explique esta afirmación y considere los posibles beneficios de que la nefrona manipule el potasio en esta forma.
38. ¿Qué son los xenobióticos y cómo es posible eliminarlos con rapidez en la orina? Describa los transportadores participantes y cómo pueden transportar muchas moléculas diferentes. Explique de qué manera esta eliminación de xenobióticos puede en ocasiones interferir con el tratamiento médico.

Pruebe su capacidad cuantitativa

Revise la figura 17-22 y la fórmula de la depuración plasmática renal de la página 601 para calcular las respuestas a las siguientes preguntas:

39. Una mujer que se sometió a una prueba de depuración de inulina presentó una concentración de inulina en su orina de 20 mg/ml; una concentración sanguínea de inulina de 0.70 mg/ml, y una tasa de formación de orina de 4 ml/min. ¿Cuál es su GFR?
40. Si 35% de su urea filtrada fue reabsorbida, ¿cuál podría ser su depuración plasmática renal de urea?
41. Si ella está filtrando 20% exacto de la tasa de flujo plasmático total a sus riñones, ¿cómo será su depuración plasmática renal de PAH?
42. Suponga que una sustancia tiene una depuración plasmática renal de 300 ml/min. ¿Qué parte de su depuración se debe a su secreción a través de la pared de los túbulos?

CAPÍTULO

18

Sistema digestivo

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

18.1 Introducción al sistema digestivo 620
Capas del tubo digestivo 622
Regulación del tubo digestivo 623

18.2 De la boca al estómago 623
Esófago 624
Estómago 624
Secreción de pepsina y ácido clorhídrico 625

18.3 Intestino delgado 628
Vellosidades y microvellosidades 629
Enzimas intestinales 630
Contracciones intestinales y motilidad 631

18.4 Intestino grueso 632
Microbiota intestinal 633
Absorción en el intestino de líquidos y electrólitos 634
Defecación 634

18.5 Hígado, vesícula biliar y páncreas 635
Estructura del hígado 635
Funciones del hígado 637
Vesícula biliar 640
Páncreas 642

18.6 Regulación del sistema digestivo 644
Regulación de la función gástrica 644
Regulación de la función intestinal 647
Regulación del jugo pancreático y de la secreción biliar 648
Efectos tróficos de las hormonas gastrointestinales 649

18.7 Digestión y absorción de los alimentos 649
Digestión y absorción de carbohidratos 650
Digestión y absorción de proteínas 650
Digestión y absorción de lípidos 652

Interacciones 655

Resumen 656

Actividades de revisión 658

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Divisiones del sistema nervioso autónomo 246**
- **Funciones del sistema nervioso autónomo 251**
- **Glándulas endocrinas y hormonas 317**
- **Regulación paracrina y autocrina 350**



Investigación clínica

Alan, un estudiante de 23 años, acudió al centro de salud a causa de un dolor de estómago acentuado pero transitorio que le aparece cada vez que bebe vino, y dolor debajo de su escápula derecha cada vez que come ciertos alimentos, como mantequilla de cacahuate o tocino, pero nunca cuando ingiere pollo o pescado sin la piel. El médico advirtió que la esclerótica de Alan estaba muy amarilla y ordenó realizar un estudio en una muestra de heces y diversas pruebas sanguíneas.

Algunos de los nuevos términos y conceptos que usted encontrará incluyen:

- Bilirrubina libre y conjugada; ictericia
- Urea, amoniaco y amilasa pancreática
- Apendicitis, cálculos biliares y colecistocinina

18.1 INTRODUCCIÓN AL SISTEMA DIGESTIVO

Dentro de la luz del tubo digestivo, grandes moléculas de alimentos son hidrolizadas en sus monómeros (subunidades). Tales monómeros pasan a través de la capa interna, o mucosa, del intestino delgado para ingresar en la sangre o la linfa en un proceso llamado absorción. La digestión y la absorción se consiguen merced a especializaciones del tubo digestivo.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. Listar las funciones del sistema digestivo.
2. Describir la estructura microscópica del tubo digestivo.

A diferencia de las plantas, que pueden formar moléculas orgánicas a partir de compuestos inorgánicos como el dióxido de carbono, el agua y el amoniaco, los humanos y animales deben obtener sus moléculas orgánicas básicas de los alimentos. Algunas de las moléculas de alimentos ingeridos son necesarias por su valor energético (calórico) —que se obtiene mediante las reacciones de la respiración celular y se usa en la producción de ATP— y el producto se usa en la síntesis de tejido adicional.

Casi todas las moléculas orgánicas que se ingieren son similares a las moléculas que forman los tejidos humanos. Por lo general se trata de grandes moléculas (*polímeros*), que están compuestas por subunidades (*monómeros*). En el tubo digestivo, la **digestión** de tales grandes moléculas en sus monómeros ocurre por medio de *reacciones hidrolíticas* (figura 18-1). Los

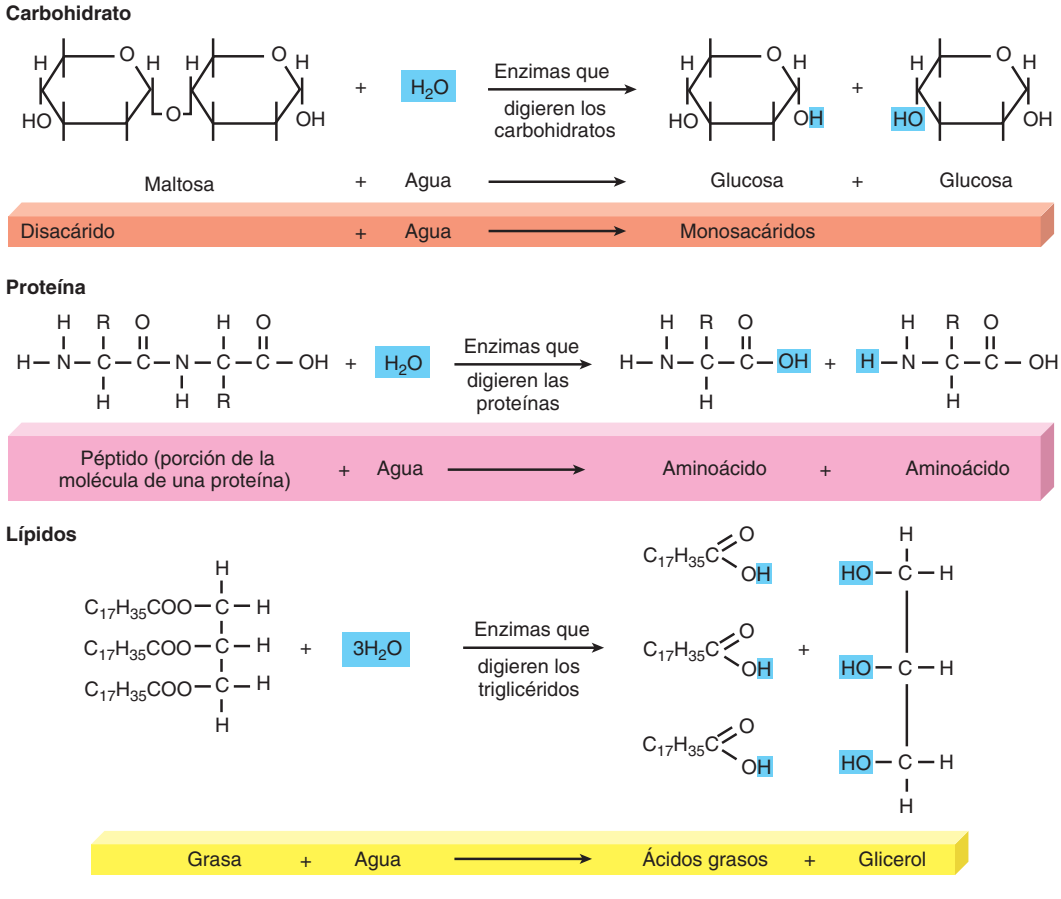


Figura 18-1
Digestión de las moléculas de los alimentos a través de reacciones hidrolíticas. Tales reacciones terminan por liberar las moléculas constitutivas de cada categoría de alimentos. AP|R

monómeros así formados se transportan a través de la pared del intestino delgado a la sangre y la linfa durante el proceso de **absorción**. La digestión y la absorción son las funciones primarias del sistema digestivo.

Debido a que la composición de los alimentos es similar a la composición de los tejidos corporales, las enzimas que digieren alimentos son también capaces de digerir los tejidos propios de un individuo. Sin embargo, ello no sucede de manera habitual debido a la existencia de una diversidad de dispositivos de protección que inactivan las enzimas digestivas en el cuerpo y las mantienen alejadas del citoplasma de las células. Las enzimas digestivas completamente activas están confinadas de manera habitual a la luz (cavidad) del tubo digestivo.

La luz del tubo digestivo está abierta en ambos extremos (boca y ano) y, por tanto, es continua con el ambiente. En este sentido, las rigurosas condiciones requeridas para la digestión tienen lugar *fuera* del cuerpo. Los materiales indigeribles, como la celulosa de las paredes de las plantas, pasan desde un extremo al otro sin cruzar el revestimiento epitelial del tubo digestivo; como no se absorben, no ingresan en el cuerpo.

En *Planaria* (un tipo de platelminto), el tubo digestivo sólo tiene una abertura —la boca es también el ano—, por tanto, cada célula que reviste el tubo digestivo está expuesta a los alimentos, productos absorbibles de la digestión y productos de desecho. En contraste, los dos extremos abiertos del tubo digestivo de los organismos superiores permiten el transporte en un solo sentido, acción asegurada por contracciones musculares en ondas y por la acción de los músculos esfinterianos. Este transporte en un solo sentido permite que diferentes regiones del tubo digestivo sean especializadas en funciones distintas, como en una "línea de ensamble". Tales funciones del sistema digestivo incluyen:

1. **Motilidad.** Se refiere al movimiento de los alimentos a lo largo del tubo digestivo mediante los procesos de:
   a. *Ingestión:* incorporar alimentos a la boca.
   b. *Masticación:* masticar los alimentos y mezclarlos con saliva.
   c. *Deglución:* tragar los alimentos.
   d. *Peristalsis* y *segmentación:* contracciones rítmicas, en forma de ondas (peristalsis), y contracciones mezcladoras en diferentes segmentos (segmentación) mueven los alimentos a lo largo del tubo digestivo.
2. **Secreción.** Incluye secreciones exocrinas y endocrinas.
   a. *Secreciones exocrinas:* agua, ácido clorhídrico, bicarbonato y muchas enzimas digestivas se secretan en la luz del tubo digestivo. El estómago solo, por ejemplo, secreta 2 a 3 litros de jugo gástrico por día.
   b. *Secreciones endocrinas:* el estómago y el intestino delgado secretan varias hormonas que ayudan a regular el sistema digestivo.
3. **Digestión.** Se refiere a la partición de las moléculas de los alimentos en subunidades más pequeñas, que pueden ser absorbidas.
4. **Absorción.** Se refiere al paso de los productos finales de la digestión a la sangre o la linfa.
5. **Almacenamiento y eliminación.** Se refiere al almacenamiento temporal y la eliminación subsecuente de las moléculas indigeribles de los alimentos.
6. **Barrera inmunitaria.** El epitelio columnar simple que reviste el intestino, con sus uniones estrechas intercelulares, suministra una barrera física a la penetración de microorganismos patológicos y sus toxinas. También las células del sistema inmunitario residen en el tejido conjuntivo localizado justo debajo del epitelio (figura 18-3) para promover la respuesta inmunitaria.

Desde el punto de vista anatómico y funcional, el sistema digestivo puede dividirse en el **tubo digestivo**, o *canal alimentario*, y los **órganos digestivos accesorios**. El tubo digestivo mide alrededor de 9 m (30 ft) de largo y se extiende desde la boca al ano. Atraviesa la cavidad torácica e ingresa en la cavidad abdominal por el diafragma. El ano se localiza en la porción inferior de la cavidad pélvica. Los órganos del tubo digestivo incluyen la *cavidad bucal, faringe, esófago, estómago, intestino delgado* e *intestino grueso* (figura 18-2). Los órganos accesorios digestivos incluyen los *dientes, lengua, glándulas salivales, hígado, vesícula biliar* y *páncreas*. El término *víscera* suele utilizarse para hacer referencia a los órganos abdominales de la digestión, pero también puede usarse para aludir a cualquiera de los órganos de las cavidades torácica y abdominal.

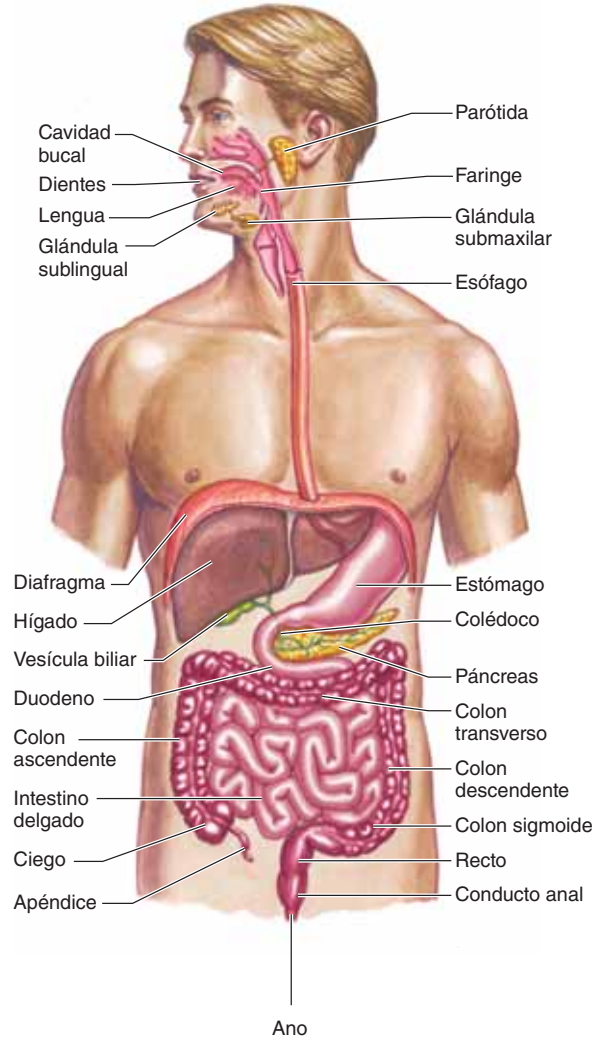


Figura 18-2 Órganos del sistema digestivo. El sistema digestivo incluye el tubo digestivo y los órganos digestivos accesorios. APR

Capas del tubo digestivo

El tubo digestivo, desde el esófago al conducto anal, está compuesto de cuatro capas, o *túnicas*. Cada túnica contiene un tipo de tejido dominante que efectúa funciones específicas en el proceso digestivo. Las cuatro túnicas del tubo digestivo, de adentro hacia afuera, son la *mucosa*, *submucosa*, *muscular* y *serosa* (figura 18-3*a*).

Mucosa

La **mucosa**, que reviste la luz del tubo digestivo, es la capa absortiva y secretora principal. Consiste en un epitelio columnar simple que se apoya en una *lámina propia*, una capa delgada de tejido conjuntivo areolar que contiene numerosos ganglios linfáticos, los cuales son importantes en la protección contra las enfermedades infecciosas (figura 18-3*b*). Externa a la lámina propia se halla una delgada túnica de músculo liso conocida como *muscular de la mucosa (muscularis mucosae)*. Es una capa muscular que determina la existencia de numerosos pliegues pequeños de ciertas porciones del tubo digestivo. Estos pliegues aumentan varias veces el área de la superficie de absorción. Células especializadas en forma de copa ("caliciformes") de la mucosa secretan moco a lo largo de la mayor parte del tubo digestivo.

Submucosa

La relativamente gruesa **submucosa** es una capa muy vascularizada de tejido conjuntivo que está al servicio de la mucosa. Las moléculas absorbidas, que pasan a través de las células de epitelio columnar de la mucosa, entran en los vasos sanguíneos y linfáticos de la submucosa. Además de vasos sanguíneos, la submucosa contiene glándulas y plexos nerviosos. El **plexo submucoso** (*plexo de Meissner*) (figura 18-3*b*) provee inervación a la muscular de la mucosa de los intestinos delgado y grueso.

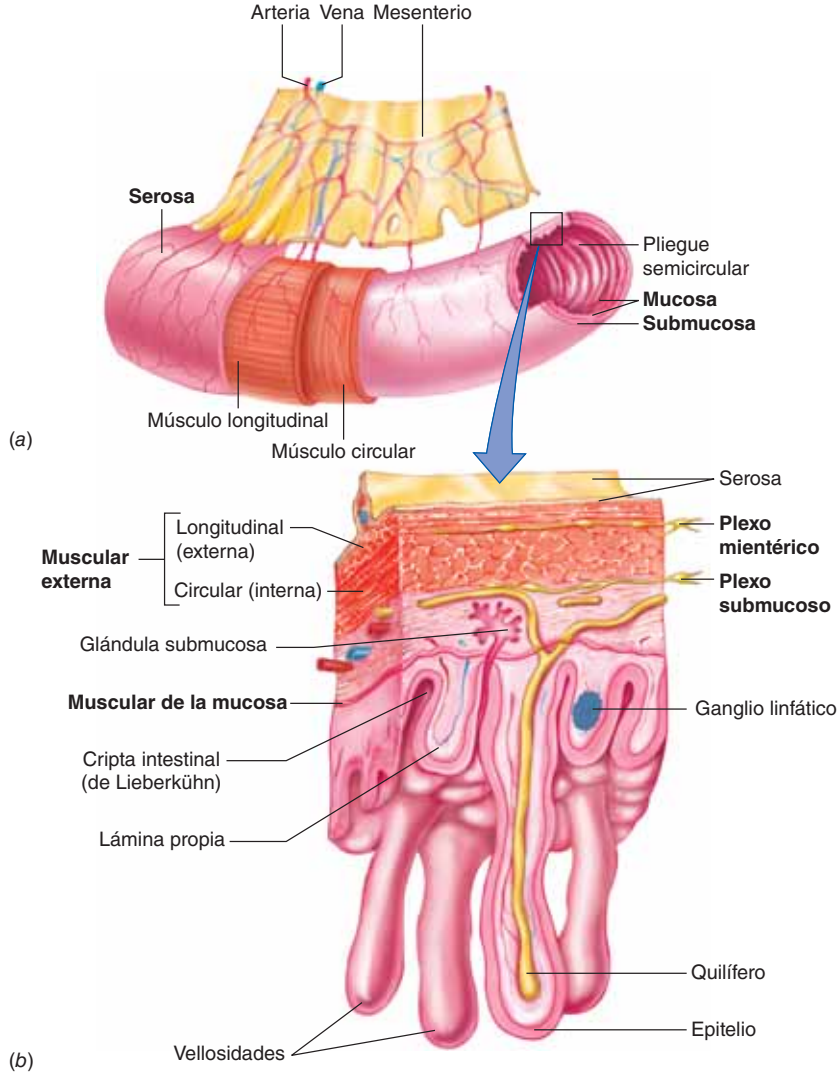


Figura 18-3 **Capas del tubo digestivo.** *a*) Ilustración de las túnicas, o capas, principales del intestino delgado. El inserto exhibe de qué manera los pliegues de la mucosa forman proyecciones llamadas vellosidades en el intestino delgado. *b*) Ilustración de un corte transversal del intestino delgado en la que se observan capas y glándulas. APR

Muscular

La **muscular** (también llamada *muscular externa*) produce las contracciones segmentarias y el movimiento peristáltico que recorre todo el tubo digestivo. Para ello, la muscular tiene una túnica circular interna y una túnica longitudinal externa de músculo liso. Las contracciones de estas capas mueven los alimentos a través del tubo, donde resultan pulverizados y mezclados con enzimas digestivas. El **plexo mientérico** (*plexo de Auerbach*), localizado entre las dos túnicas musculares, suministra la inervación principal a todo el tubo digestivo. Ello incluye fibras y ganglios de las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo.

Serosa

La **serosa** externa completa la pared del tubo digestivo. Constituye una capa de unión y protección que consiste en tejido conjuntivo areolar cubierto por una capa de epitelio escamoso simple.

Regulación del tubo digestivo

Las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo inervan el tubo digestivo. Como se explicó en el capítulo 9, en general, los nervios parasimpáticos estimulan la motilidad y secreciones del tubo digestivo. El nervio vago es la fuente de la actividad parasimpática en el esófago, estómago, páncreas, vesícula biliar, intestino delgado y primera mitad del intestino grueso. La segunda mitad del intestino grueso recibe inervación parasimpática a través de los nervios espinales de la región sacra. Los plexos submucoso y mientérico son las estructuras nerviosas donde las fibras preganglionares parasimpáticas hacen sinapsis con las neuronas posganglionares que inervan el músculo liso del tubo digestivo.

Las fibras simpáticas posganglionares pasan a través de los plexos submucoso y mientérico e inervan el tubo digestivo. El efecto de los nervios simpáticos reduce la peristalsis y la actividad secretora y estimula la contracción de los músculos esfinterianos a lo largo del tubo digestivo; de este modo, antagonizan el efecto de la estimulación parasimpática.

La regulación autónoma, que es "extrínseca" con respecto al tubo digestivo, se superpone con el tipo "intrínseco" de regulación. El tubo digestivo contiene **neuronas sensitivas intrínsecas** que tienen sus cuerpos celulares dentro de la pared intestinal y no forman parte del sistema autónomo. Tales células contribuyen con la regulación local del tubo digestivo a través de una compleja red neural dentro de la pared del intestino llamada *sistema nervioso entérico* o *cerebro entérico* (se describe en la sección 18.6). La regulación del sistema nervioso entérico complementa la regulación paracrina por medio de moléculas que actúan de manera local en los tejidos del tubo digestivo, así como la regulación hormonal a través de hormonas que secreta la mucosa.

En resumen, los sistemas nervioso autónomo y endocrino tienen a su cargo la regulación extrínseca del sistema digestivo, que de manera intrínseca regulan el sistema nervioso entérico y varios reguladores paracrinos. Los detalles de esta regulación se describen en las secciones subsecuentes.

PUNTOS DE CONTROL

1. Defina los términos *digestión* y *absorción*, describa cómo se digieren las moléculas e indique cuáles moléculas se absorben.

2a. Describa la estructura y función de mucosa, submucosa y muscular externa.

2b. Describa la localización y composición de los plexos submucoso y mientérico y explique las acciones de los nervios autónomos del tubo digestivo.

18.2 DE LA BOCA AL ESTÓMAGO

Las contracciones peristálticas del esófago arrastran los alimentos al estómago, el cual secreta un jugo gástrico muy ácido que se mezcla con los alimentos merced a las contracciones gástricas. La enzima pepsina digiere en forma parcial las proteínas de la mezcla resultante, llamada quimo.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

3. Describir la estructura y funciones de esófago y estómago.

4. Describir la composición del jugo gástrico y las acciones del mismo. Explicar cómo está regulada la secreción gástrica.

La **masticación** de los alimentos incluye su mezcla con la saliva, que secretan las glándulas salivales. De manera adicional al moco y a varios agentes antimicrobianos, la saliva contiene *amilasa salival*, una enzima que cataliza la digestión parcial del almidón. La **deglución** ("tragar" o pasar los alimentos) se divide en tres fases: *bucal*, *faríngea* y *esofágica*. Deglutir es una actividad compleja que requiere la contracción coordinada de 25 pares de músculos de la boca, faringe, laringe y esófago. Los músculos de la boca, faringe y esófago superior son estriados y están inervados por neuronas motoras somáticas, mientras que los músculos del esófago medio e inferior son lisos y están inervados por neuronas autónomas. La fase bucal se halla bajo control voluntario, mientras que las fases faríngea y esofágica son automáticas y están controladas por el **centro de la deglución** en el tronco encefálico.

En la fase bucal, los músculos de la boca y la lengua mezclan los alimentos con saliva y generan *bolo* (una masa de un tamaño que pueda deglutirse) de alimentos que los músculos de la lengua proyectan hacia la bucofaringe. Los receptores de la región posterior de la cavidad bucal y la bucofaringe estimulan la fase faríngea del reflejo de la deglución. El paladar blando se levanta para aislar a la nasofaringe de la bucofaringe (para que los alimentos no refluyan hacia la nariz); las cuerdas vocales cierran la abertura de la laringe y la epiglotis se inclina

hacia atrás para cubrir las cuerdas vocales; en conjunto, la laringe es alejada de la vía de paso del bolo hacia el esófago (estas actividades ayudan a evitar la asfixia), y el esfínter esofágico superior se relaja. Estas complejas actividades de la fase faríngea ocurren en menos de un segundo. En la fase esofágica de la deglución, la cual dura de 5 a 6 segundos, las contracciones peristálticas conducen el bolo de alimentos hacia el estómago.

Una vez en el estómago, el material ingerido es agitado y mezclado con ácido clorhídrico y la enzima digestiva de proteínas pepsina. Las contracciones musculares del estómago empujan la mezcla así producida hasta hacerla pasar al esfínter pilórico (*píloro*, "portero"), el cual protege la unión entre el estómago y el duodeno del intestino delgado.

Esófago

El **esófago** es la porción del tubo digestivo que conecta la faringe con el estómago. Es un tubo muscular de alrededor de 25 cm (10 pulg.) de largo localizado por detrás de la tráquea dentro del mediastino. Antes de concluir en el estómago, el esófago atraviesa el diafragma por una abertura llamada *hiato esofágico*. El esófago está revestido por un epitelio escamoso estratificado no queratinizado; sus paredes contienen ya sea músculo esquelético o músculo liso, según la localización. El tercio superior del esófago contiene músculo esquelético, el tercio medio contiene una mezcla de músculo esquelético y liso, y la porción terminal sólo contiene músculo liso.

Los alimentos deglutidos son impelidos desde el extremo bucal al extremo anal del esófago (y, más tarde, del intestino) por una contracción muscular en ondas llamada **peristalsis** (figura 18-4). El movimiento del bolo a lo largo del tubo digestivo ocurre debido a que el músculo liso circular se contrae por detrás y se relaja por delante del bolo. A lo anterior sigue el acortamiento del tubo por la contracción del músculo longitudinal. Estas contracciones progresan desde el extremo superior del esófago a la *unión gastroesofágica* a una velocidad de 2 a 4 cm por segundo hasta que vacían el contenido esofágico en la región cardial del estómago.

La luz de la porción terminal del esófago se estrecha un poco a causa del engrosamiento de las fibras del músculo circular de su pared; esta porción se refiere como **esfínter esofágico inferior (gastroesofágico)**. Después de que los alimentos pasan al estómago, la constricción de las fibras musculares de esta región ayuda a evitar que el contenido del estómago regurgite hacia el esófago. La regurgitación tendría lugar debido a que la presión en la cavidad abdominal es mayor que la presión en la cavidad torácica como consecuencia de los movimientos respiratorios. Por tanto, el esfínter esofágico inferior debe permanecer cerrado hasta que los alimentos sean empujados a través del mismo por peristalsis hacia el estómago.

APLICACIÓN CLÍNICA

El esfínter esofágico inferior no es un esfínter muscular verdadero que pueda identificarse histológicamente y ello permite que a veces el contenido ácido del estómago ingrese al esófago. Al suceder lo anterior puede generarse una sensación quemante llamada de manera habitual **acidez**. En los lactantes menores de un año, el esfínter esofágico inferior puede presentar una función errática y así causar que arrojen las siguientes comidas. Ciertos mamíferos, como los roedores, tienen un esfínter gastroesofágico verdadero y ello les impide regurgitar. Tal es la razón por la cual los granos de veneno son efectivos para matar ratones y ratas.

Estómago

El **estómago** (un órgano en forma de J) es la parte más distensible del tubo digestivo; por arriba, se continúa con el esófago y por abajo se vacía en el duodeno del intestino delgado. Las funciones del estómago son almacenar alimentos, iniciar la digestión de las proteínas, matar bacterias con la potente acidez del jugo gástrico y hacer progresar los alimentos hacia el intestino delgado como un material pastoso llamado **quimo**.

Los alimentos deglutidos son liberados desde el esófago a la *región cardial* del estómago (figura 18-5). Una línea imagina-

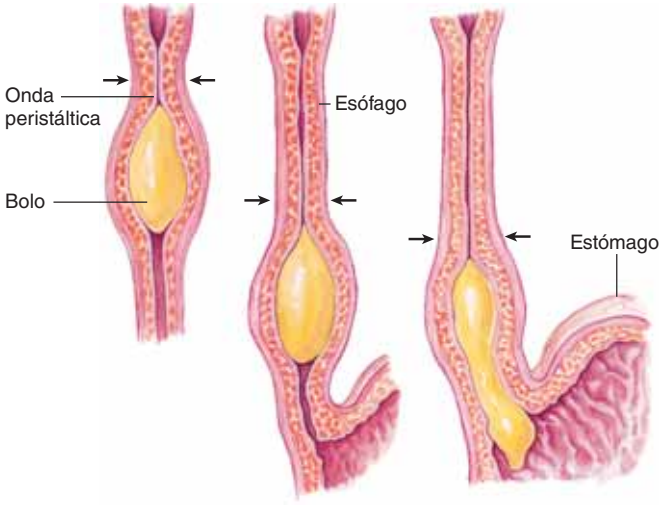


Figura 18-4 Peristalsis en el esófago. Contracción peristáltica y movimiento del bolo hacia el estómago.



Figura 18-5 Regiones y estructuras primarias del estómago. Note que la región pilórica del estómago incluye el antro pilórico (la porción más amplia del píloro) así como el esfínter pilórico. AP|R

ria horizontal dibujada a través de la región cardial divide al estómago en un *fondo* superior y un *cuerpo* inferior, que, juntos, constituyen cerca de dos terceras partes del estómago. La porción distal del estómago se designa *región pilórica* y se inicia en un área un poco amplia, el *antro*, para finalizar en el *esfínter pilórico.* Las contracciones del estómago agitan el quimo y lo mezclan por completo con las secreciones gástricas. Tales contracciones también impelen de manera parcial los alimentos digeridos desde el antro a través del esfínter pilórico hacia la primera parte del intestino delgado.

La superficie interior del estómago está organizada en largos pliegues llamados *arrugas*, las cuales pueden verse a simple vista. El examen microscópico de la mucosa gástrica muestra que está asimismo plegada. Las aberturas de tales pliegues en la luz del estómago se denominan **fovéolas gástricas**. Las células que revisten los pliegues secretan varios productos hacia el estómago; dichas células forman las **glándulas gástricas** exocrinas (figura 18-6).

Las glándulas gástricas contienen varios tipos de células que secretan diferentes productos:

1. **Células mucosas del cuello**, las cuales secretan moco (y suplementan a las células mucosas superficiales, las que revisten la superficie luminal del estómago y las fovéolas gástricas).
2. **Células parietales**, las cuales secretan *ácido clorhídrico (HCl)*.
3. **Células principales** (o **cimógenas**), las cuales secretan *pepsinógeno,* una forma inactiva de la enzima digestiva de las proteínas *pepsina*.
4. **Células tipo enterocromafines (ECL)**, situadas en el estómago y el intestino, las cuales secretan *histamina* y *5-hidroxitriptamina* (también llamada *serotonina*) como reguladores paracrinos del tubo digestivo.
5. **Células G**, que secretan la hormona *gastrina* hacia la sangre.
6. **Células D**, que secretan la hormona *somatostatina.*

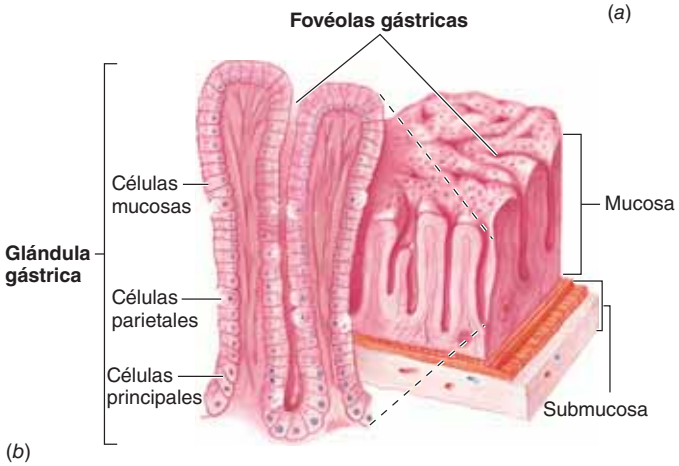


Figura 18-6 Fovéolas gástricas y glándulas de la mucosa. *a*) Las fovéolas gástricas son las aberturas de las glándulas gástricas. *b*) Las glándulas gástricas consisten en diversos tipos de células (como las células mucosas, células principales y células parietales), cada una de las cuales produce una secreción específica. AP|R

De manera adicional a estos productos, la mucosa gástrica (probablemente las células parietales) secreta un polipéptido llamado **factor intrínseco**, el cual se requiere para la absorción intestinal de vitamina B_{12}. La vitamina B_{12} es necesaria para la producción de glóbulos rojos en la médula ósea (véase el siguiente apartado de Aplicación clínica). También, hace poco se comprobó que el estómago secreta una hormona denominada **ghrelina**. La secreción de esta hormona aumenta antes de comer y se reduce después de la comida. Lo anterior puede servir como una señal del estómago al cerebro que ayuda a regular el hambre (sección 19.2).

Las secreciones exocrinas de las células gástricas, junto a una gran cantidad de agua (2 a 3 L/día), forman una solución muy ácida que se conoce como **jugo gástrico**.

APLICACIÓN CLÍNICA

La única función del estómago que parece ser esencial para la vida es la secreción de *factor intrínseco*. Este polipéptido es necesario para la absorción de vitamina B_{12} en la porción terminal del íleon en el intestino delgado, y la vitamina B_{12} se requiere para la maduración de glóbulos rojos en la médula ósea. A continuación de la ablación quirúrgica del estómago (gastrectomía), un paciente debe recibir inyecciones de B_{12}, o tomar la vitamina por vía oral junto con factor intrínseco; sin vitamina B_{12}, puede desarrollarse **anemia perniciosa**.

Secreción de pepsina y ácido clorhídrico

Las células parietales secretan H^+ (protones) y hacen descender el pH hasta 0.8 hacia la luz gástrica por transporte activo primario (participan acarreadores que funcionan como una bomba ATP-asa). Estos acarreadores, conocidos como **bombas ATP-asa de H^+/K^+**, transportan H^+ de manera ascendente incluso hasta contra un gradiente de concentración de un millón a uno hacia la luz del estómago al mismo tiempo que transportan K^+ en la dirección opuesta (figura 18-7).

Al mismo tiempo, las membranas basolaterales ("mirando" hacia los capilares sanguíneos de la lámina propia) de las células parietales introducen Cl^- contra su gradiente electroquímico al acoplar su transporte al movimiento descendente del bicarbonato (HCO_3^-). Las células parietales producen el ion bicarbonato tras disociar el ácido carbónico, formado por la enzima anhidrasa carbónica a partir de CO_2 y H_2O. Por tanto, las células parietales pueden secretar Cl^- (por difusión facilitada) así como H^+ hacia el jugo gástrico al mismo tiempo que secretan bicarbonato hacia la sangre (figura 18-7).

La secreción de ácido clorhídrico (HCl) por las células parietales es estimulada por la hormona gastrina, el regulador paracrino histamina, y el neurotransmisor ACh. La gastrina es secretada por células G de la mucosa gástrica, entra a la circulación general, y puede estimular las células parietales de forma directa mediante unión a receptores sobre la membrana basolateral de células parietales. La estimulación de gastrina de la secreción de HCl es casi del todo indirecta, la gastrina estimula a las células ECL para que secreten histamina, la cual actúa como un regulador paracrino para estimular las células parie-

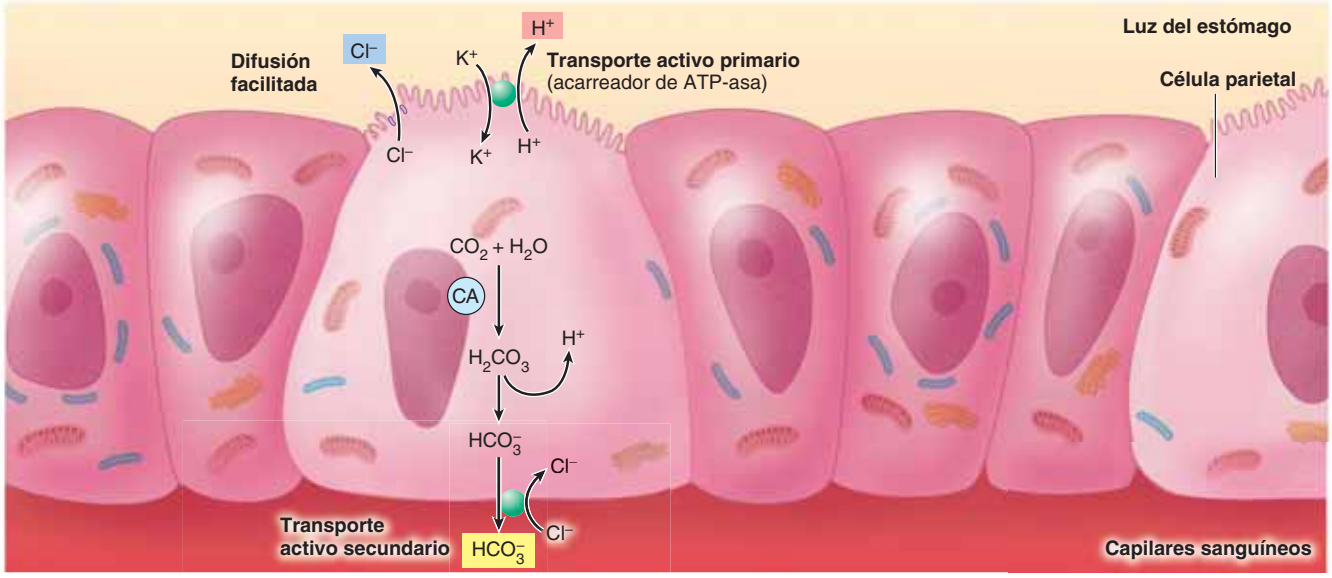


Figura 18-7 **Secreción de ácido gástrico por la célula parietal.** La membrana apical ("mira" hacia la luz) secreta H^+ en intercambio por K^+ por intermedio de un acarreador de transporte activo primario cuya energía proviene de la hidrólisis del ATP. La membrana basolateral ("mira" hacia la sangre) secreta bicarbonato (HCO_3^-) en intercambio por Cl^-. El Cl^- se mueve hacia la célula contra su gradiente electroquímico con la energía proveniente del movimiento descendente del HCO_3^- fuera de la célula. Este HCO_3^- es el producto de la disociación del ácido carbónico (H_2CO_3), el cual se forma a partir de CO_2 y H_2O bajo la acción de la enzima anhidrasa carbónica (CA). Entonces el Cl^- abandona la porción apical de la membrana por difusión a través de un canal de membrana. Luego, las células parietales secretan HCl hacia la luz del estómago al mismo tiempo que secretan HCO_3^- hacia la sangre. AP|R

tales para secretar HCl (figura 18-30). El receptor de la histamina tipo H_2, el cual se diferencia del receptor de la histamina tipo H_1 que participa en las reacciones alérgicas (capítulo 15), media la estimulación histamínica de las células parietales.

Las neuronas parasimpáticas del nervio vago estimulan tanto a las células parietales como a las ECL, aunque se piensa que la estimulación de las células ECL debe ser el efecto más importante. Lo anterior adquiere mayor fuerza en la noche durante el sueño, cuando la secreción de histamina por las células ECL representa el principal factor estimulante de la secreción gástrica de HCl (figura 18-30). En esto radica la explicación del porqué los fármacos que bloquean a los receptores H_2 de la histamina (como la cimetidina y la ranitidina) son más efectivos durante la noche que para bloquear la secreción de HCl estimulada por las comidas.

La alta concentración de HCl que producen las células parietales vuelve al jugo gástrico muy ácido, con un pH menor de 2. Esa poderosa acidez sirve para tres funciones:

1. Un pH bajo desnaturaliza las proteínas ingeridas, es decir, su estructura terciaria (capítulo 2) se altera y eso las vuelve más digeribles.
2. Bajo condiciones ácidas, la débil enzima pepsinógeno digiere en forma parcial a otras moléculas similares, lo que libera la actividad completa de la enzima pepsina, a medida que se eliminan pequeños fragmentos inhibitorios (figura 18-8).
3. La pepsina es más activa bajo condiciones ácidas: tiene un pH óptimo (capítulo 4) cercano a 2.0.

Como consecuencia de la activación de la pepsina bajo condiciones ácidas, la pepsina, una enzima con actividad completa, es capaz de catalizar la hidrólisis de los enlaces peptídicos de las proteínas ingeridas. De este modo, las actividades cooperativas de pepsina y HCl permiten la digestión parcial de las proteínas de los alimentos en el estómago.

La fuerte acidez y la acción digestiva de proteínas de la pepsina pueden dañar el revestimiento del estómago (produce la *úlcera péptica,* como fue descrito de manera sucinta). La primera línea de defensa contra este daño lo representa un gel de moco estable que se adhiere (pegajoso) a la superficie epitelial gástrica. Esta **capa adherente de moco** contiene bicarbonato alcalino (HCO_3^-), secretado desde las membranas plas-

APLICACIÓN CLÍNICA

La **enfermedad por reflujo gastroesofágico** (**GERD**, del inglés *gastroesophageal reflux disease*) es un trastorno común en el cual el reflujo de jugo gástrico ácido hacia el esófago causa pirosis o complicaciones frecuentes. La GERD puede acompañarse de laringitis y tos, y también producir lesiones del esófago entre las que se incluyen *esofagitis* (producción de erosiones de la mucosa y úlceras), *estrecheces* de la luz, *esófago de Barrett* (células columnares en sustitución del epitelio escamoso) y *adenocarcinoma*. La GERD puede reducirse a través de modificaciones al estilo de vida (como no comer cuando menos tres horas antes de irse a dormir), y se trata con frecuencia mediante fármacos que inhiben la bomba de Na^+/K^+ en la mucosa gástrica. Tales **inhibidores de la bomba de protones**, como el omeprazol y el lansoprazol, también se usan en el tratamiento de la úlcera péptica. Así como la histamina de las células ECL estimula la secreción de ácido gástrico, también hay fármacos que pueden reducir la secreción ácida (como la cimetidina y la ranitidina) al bloquear los receptores H_2 de la histamina en la mucosa gástrica.

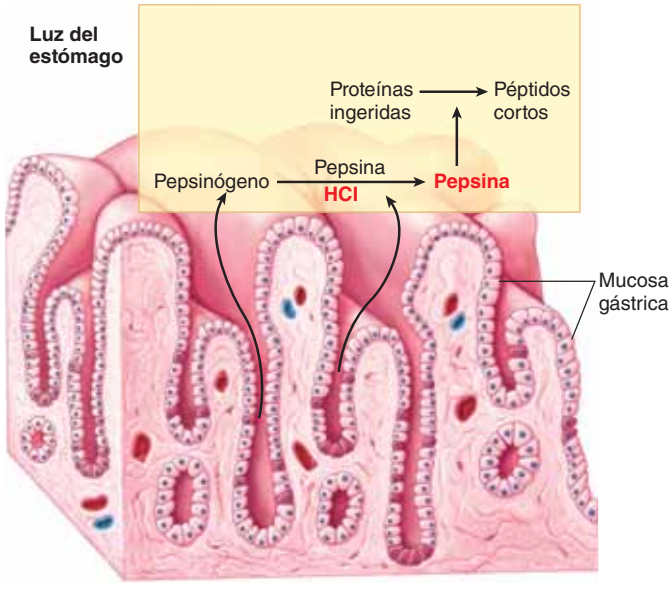


Figura 18-8 **Activación de la pepsina.** La mucosa gástrica secreta la enzima inactiva pepsinógeno y ácido clorhídrico (HCl). En presencia de HCl, se produce la enzima activa pepsina. La pepsina digiere las proteínas para convertirlas en polipéptidos más cortos. AP R

máticas apicales de las células epiteliales. Cuando el estómago secreta más ácido hacia la luz, hay también más bicarbonato disponible en las células epiteliales para secretarlo en el moco (figura 18-7). Por ello, de manera habitual, el pH de la superficie epitelial es cercano a la neutralidad.

También, la capa adherente de moco gástrico es la principal barrera al daño potencial del estómago causado por la pepsina. Dede el punto de vista histórico, siempre se le puso poca atención a la capacidad de la pepsina para causar daño, pero se dispone de evidencia suficiente de que representa una amenaza significativa. En realidad, el daño al esófago que causa el reflujo gastroesofágico puede deberse en mayor medida a la pepsina que al ácido. La capa de moco adherente del estómago protege el revestimiento gástrico de la pepsina al enlentecer su difusión de modo que, por lo general, no llega a las células epiteliales.

Aunque la capa adherente de moco alcalino es la primera línea defensiva contra el daño por ácido y pepsina al estómago, existen otros mecanismos protectores importantes. Entre ellos se cuenta la presencia de uniones estrechas entre las células epiteliales adyacentes, lo que evita la fuga de ácido y pepsina más allá de la barrera epitelial y la destrucción consecuente de los tejidos subyacentes. También, una velocidad rápida de división de la célula epitelial reemplaza todo el epitelio cada tres días, de manera que las células dañadas pueden sustituirse con celeridad.

Digestión y absorción en el estómago

En el estómago, la acción de la pepsina sólo digiere las proteínas de manera parcial, pero no tiene ningún efecto sobre carbohidratos y grasas. (La digestión del almidón comienza en la boca con la acción de la amilasa salival y continúa por un tiempo cuando los alimentos entran al estómago, porque muy pronto la amilasa se inactiva a raíz de la acentuada acidez del jugo gástrico.) La digestión completa de las moléculas de los alimentos tiene lugar más tarde, cuando el quimo ingresa en el intestino delgado. Por tanto, la gente que ha sufrido resecciones gástricas parciales —e incluso quienes han sufrido gastrectomías completas— puede todavía digerir y absorber sus alimentos de manera adecuada.

Casi todos los productos de la digestión se absorben a través de la pared del intestino delgado; las únicas sustancias que se ingieren de manera habitual que pueden absorberse a través de la pared del estómago son el alcohol y la aspirina. La absorción se produce como consecuencia de la solubilidad en los lípidos de tales moléculas. La aspirina y la mayoría de los otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden causar daño a la mucosa gástrica y por ese camino una hemorragia, que debe evitarse en sujetos con úlceras gástricas.

Gastritis y úlcera péptica

La **úlcera péptica** es una erosión de la mucosa del estómago o del duodeno (que produce la acción del HCl) que penetra a través de la muscular de la mucosa. En el *síndrome de Zollinger-Ellison*, la excesiva secreción de ácido gástrico en respuesta a los valores tan altos de la hormona gastrina provoca las úlceras duodenales. De manera habitual, el estómago secreta la gastrina, pero en este caso es liberada por un tumor secretante de gastrina que suele localizarse en el duodeno o el páncreas. Se trata de una afección rara, pero sirve para demostrar que el ácido gástrico excesivo puede producir úlceras del duodeno. Sin embargo, no se cree que las úlceras del estómago obedezcan a una secreción ácida excesiva, sino a mecanismos que reducen las barreras de la mucosa gástrica a la autodigestión.

La mayoría de las personas que tienen úlceras pépticas está infectada por una bacteria conocida como *Helicobacter pylori*, que tiene adaptaciones que le permiten sobrevivir en el pH muy ácido del estómago, e infecta a casi la mitad de la población adulta de todo el mundo. El Premio Nobel 2005 en Fisiología o Medicina se otorgó a dos científicos que descubrieron que esta bacteria común, y no el estrés emocional o los alimentos picantes, es la causa de casi todos los casos de úlcera péptica del estómago y del duodeno. Como resultado de este descubrimiento, ahora las úlceras pueden tratarse en forma efectiva con un régimen farmacológico que consiste en un *inhibidor de la bomba de protones* (un fármaco del tipo del omeprazol que inhibe la bomba de K^+/H^+) combinado con dos diferentes antibióticos (como *amoxicilina* y *claritromicina*) para erradicar la infección por *H. pylori*.

La erradicación de la infección por *H. pylori* cura úlceras duodenales en más de 80% de las personas cuyas úlceras no se originan por el uso de AINE (antiinflamatorios no esteroideos, como aspirina e ibuprofeno; sección 11.7). Estos fármacos pueden dañar la mucosa gástrica porque los AINE inhiben la síntesis de prostaglandina, y las prostaglandinas contribuyen a la barrera mucosa al estimular la producción de moco y bicarbonato. Esta es la razón por la cual la mayor parte de los casos de úlceras pépticas en personas que son negativas para *H. pylori* se origina por el uso de AINE.

Cuando la barrera gástrica contra la autodigestión se quiebra, el ácido puede fugarse hasta la submucosa, causar un daño directo y estimular la inflamación. La histamina liberada por las células cebadas (o mastocitos) durante la inflamación puede estimular más secreción ácida (figura 18-30) y así causar un

daño adicional a la mucosa. La inflamación que provocan los hechos descritos se llama **gastritis aguda** y a hechos como éstos obedece que los fármacos que bloquean los receptores H_2 de la histamina (como cimetidina y ranitidina) se utilicen para tratar la gastritis.

De manera habitual, el duodeno está protegido del ácido gástrico por la capa de moco adherente sobre el epitelio. Las células duodenales secretan bicarbonato en esa capa de moco adherente, de manera que, por lo general, la superficie epitelial se halla expuesta a un pH neutral. Las glándulas submucosas de Brunner secretan bicarbonato, que suministra una protección adicional contra el ácido gástrico; tales glándulas son exclusivas del duodeno. Un elemento adicional lo representa el bicarbonato del jugo pancreático alcalino, cuyo poder amortiguador se utiliza para neutralizar la acidez del quimo. El jugo pancreático alcalino se libera hacia el duodeno por el quimo, ácido proveniente del estómago. Las úlceras duodenales pueden resultar de una secreción excesiva de ácido gástrico o una secreción inadecuada de bicarbonato en el duodeno. En efecto, algunos estudios han demostrado que la gente con úlceras duodenales presenta una secreción reducida de bicarbonato duodenal en respuesta al ácido de la luz.

Los sujetos que padecen gastritis y úlcera péptica deben evitar las sustancias que estimulan la secreción ácida, como el café y el alcohol, y con frecuencia deben tomar antiácidos (como el hidróxido de aluminio), bloqueadores del receptor de la histamina H_2 (como la ranitidina), o inhibidores de la bomba de protones (como el omeprazol). Si la causa es una actividad excesiva de *Helicobacter pylori*, también pueden requerirse antibióticos.

PISTAS de investigación clínica

Alan sufre un dolor agudo en su estómago cada vez que bebe vino.

- ¿Cuál puede ser la causa del dolor de Alan?
- ¿Qué medicamento podría resultar de ayuda para aliviarle el dolor y cuál sería el mecanismo para ello?

PUNTOS DE CONTROL

3a. Describa la estructura y función del esfínter esofágico inferior.

3b. Liste las células secretoras de la mucosa gástrica y los productos que secretan.

4a. Describa las funciones del ácido clorhídrico en el estómago.

4b. Explique cómo se origina la úlcera péptica y por qué hay más probabilidad de que aparezca en el duodeno que en el estómago.

4c. Explique de qué manera la estimulación de la gastrina y el nervio vago determina que las células parietales secreten HCl.

18.3 INTESTINO DELGADO

La mucosa del intestino delgado está plegada entre las vellosidades que se proyectan hacia la luz. De manera adicional, las células que revisten tales vellosidades presentan plegamientos de su membrana plasmática llamados microvellosidades. Estas adaptaciones incrementan muchas veces el área superficial de absorción y mejora la digestión, ya que las enzimas digestivas se encuentran embebidas en las microvellosidades.

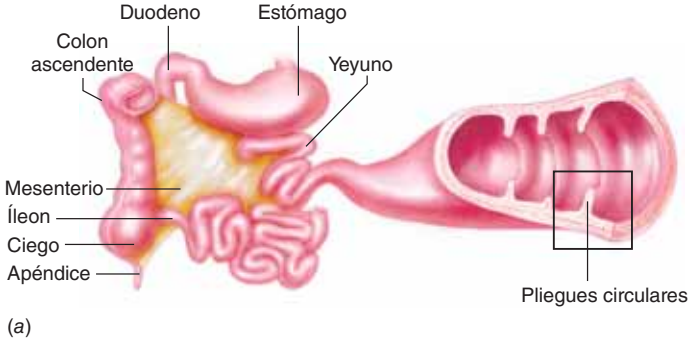
RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

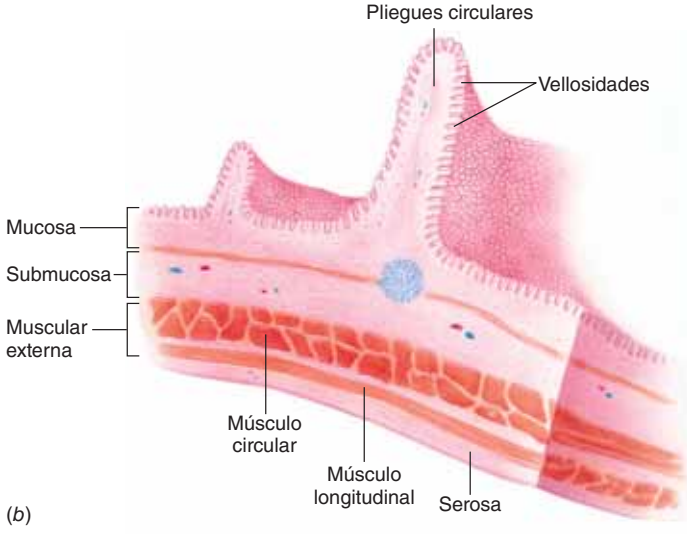
5. Describir la estructura y funciones del intestino delgado.

6. Identificar la localización y describir las funciones de las enzimas digestivas del intestino delgado.

7. Describir las contracciones musculares y los movimientos del intestino delgado.



(*a*)



(*b*)

Figura 18-9 **Intestino delgado.** *a*) Regiones del intestino delgado. *b*) Sección de la pared intestinal donde se muestran las capas de tejidos, los pliegues semicirculares y las vellosidades.

AP|R

El **intestino delgado** (figura 18-9) es la porción del tubo digestivo situada entre el esfínter pilórico del estómago y la abertura de la válvula ileocecal en el intestino grueso. Se le llama "delgado" debido a su diámetro relativamente angosto en comparación con el del intestino grueso; sin embargo, el intestino delgado es el órgano más largo del tubo digestivo. En un sujeto vivo, tiene unos 3 m de longitud, pero mide cerca del doble en un cadáver, cuando la musculatura parietal se relaja. Los primeros 20 a 30 cm que se extienden desde el esfínter pilórico constituyen el **duodeno**. Los siguientes dos quintos del intestino delgado son el **yeyuno**, y los últimos tres quintos son el **íleon**. El íleon se vacía en el intestino grueso a través de la *válvula ileocecal*.

Los productos de la digestión se absorben a través del revestimiento epitelial de la mucosa intestinal. La absorción de carbohidratos, lípidos, aminoácidos, calcio y hierro ocurre de modo prevalente en el duodeno y el yeyuno. Las sales biliares, vitamina B_{12}, agua y electrólitos se absorben de manera primaria en el íleon. La absorción tiene lugar con celeridad debido al plegamiento extenso de la mucosa intestinal, lo cual incrementa muchas veces el área de la superficie de absorción. La mucosa y la submucosa forman grandes pliegues que se llaman *pliegues semicirculares*, que pueden observarse a la visión directa. El área superficial se incrementa de manera adicional por pliegues microscópicos de mucosa denominados *vellosidades*, y por plegamientos de la membrana plasmática apical de las células epiteliales (los cuales sólo pueden verse con la ayuda de un microscopio electrónico) llamados *microvellosidades*.

Vellosidades y microvellosidades

Cada **vellosidad** es un pliegue de mucosa en forma de dedo que se proyecta hacia la luz intestinal (figura 18-10). Las vellosidades están cubiertas con células de epitelio columnar, entre las cuales se interponen células secretoras de moco conocidas como *células caliciformes*. La lámina propia, la cual forma el centro de tejido conjuntivo de cada vellosidad, contiene numerosos linfocitos, capilares sanguíneos y un vaso linfático llamado *quilífero central* (figura 18-10). Los monosacáridos y aminoácidos absorbidos ingresan en los capilares sanguíneos; la grasa absorbida ingresa en los quilíferos centrales.

En el extremo de las vellosidades, las células epiteliales se exfolian en forma continua (muda) y las reemplazan células que ascienden de manera gradual desde la base de las vellosidades. El epitelio de la base de las vellosidades se invagina hacia abajo para formar sacos estrechos que se abren a través de poros en la luz intestinal. Tales estructuras se denominan **criptas intestinales**, o *criptas de Lieberkühn* (figura 18-10).

En la parte inferior de las criptas intestinales en el intestino delgado (pero no en el grueso) hay **células de Paneth**, que secretan *lisozima* antibacteriana y péptidos bactericidas llamados *defensinas*. Las partes inferiores de las criptas también contienen **células madre intestinales**, que se dividen mediante mitosis para reabastecerse a sí mismas y para producir las células especializadas de la mucosa intestinal. Se estima que la mitosis ocurre dos veces al día en las criptas. En la parte superior de las criptas, la mitosis cesa y las células se diferencian hacia células secretoras (células de Paneth, células caliciformes y células endocrinas) y *enterocitos* (células epiteliales intestinales). Estas células de reciente formación migran desde las criptas al extremo de las vellosidades, en un ciclo de tres días. Las células del extremo de las vellosidades ingresan entonces en apoptosis y se eliminan en la luz. De esta forma, el epitelio intestinal se renueva cada 4 a 5 días.

Las **microvellosidades** están formadas por pliegues en la superficie apical de la membrana de cada célula epitelial. Estas proyecciones diminutas sólo pueden observarse con claridad con un microscopio electrónico. Con un microscopio de luz, las microvellosidades producen un **borde en cepillo** impreciso en los bordes de las células del epitelio columnar. Los términos *borde en cepillo* y *microvellosidades* por lo tanto se usan con frecuencia de manera indistinta en la descripción del intestino delgado (figura 18-11).

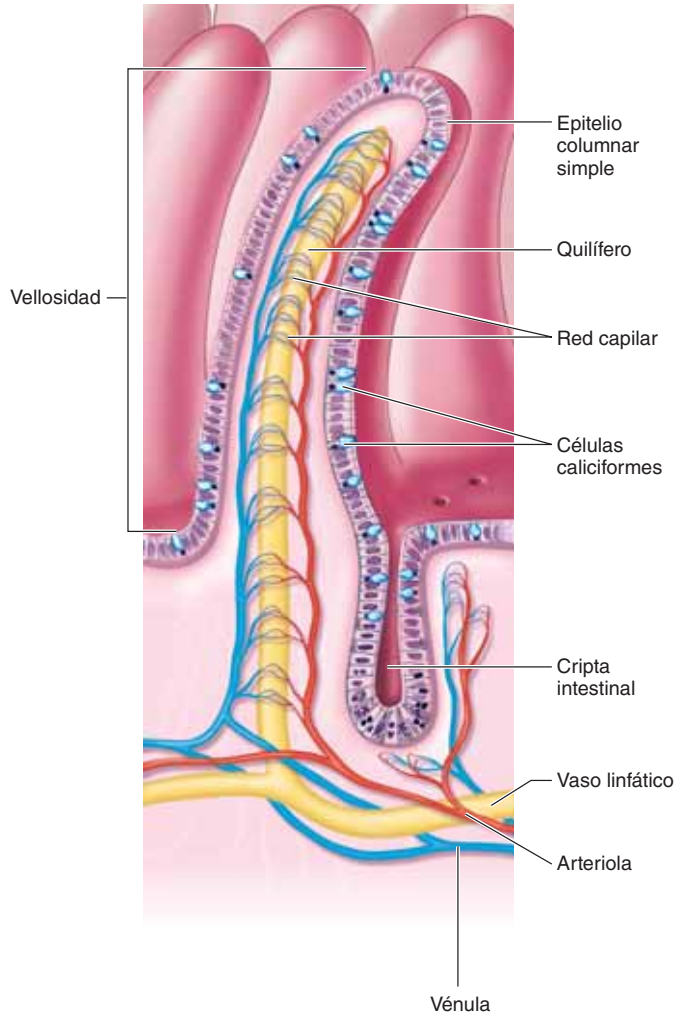


Figura 18-10 **Estructura de una vellosidad intestinal.** La figura también exhibe una cripta intestinal (cripta de Lieberkühn), en la cual se producen nuevas células epiteliales por mitosis. AP R

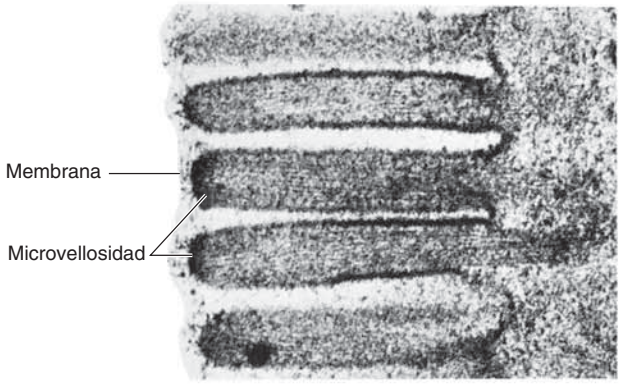


Figura 18-11 Micrografía electrónica de las microvellosidades. Las microvellosidades son evidentes en la superficie apical de las células de epitelio columnar del intestino delgado. Las microvellosidades incrementan el área superficial de absorción y también cuentan con las enzimas digestivas del borde en cepillo incluidas en su membrana plasmática. Tomada de: Keith R. Porter, D. H. Alpers y D. Seetharan, "Pathophysiology of Diseases Involving Intestinal Brush-Border Proteins" in *New England Journal of Medicine*, Vol. 296, 1977, p. 1047, fig. 1. Copyright © 1977 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados. APR

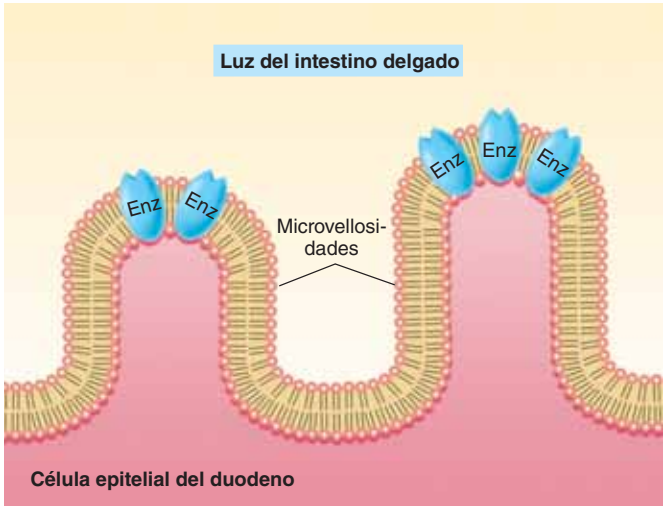


Figura 18-12 Localización de las enzimas del borde en cepillo. Las enzimas (Enz) del borde en cepillo se hallan insertas en la membrana plasmática de las microvellosidades del intestino delgado. El sitio activo de tales enzimas mira hacia el quimo luminal; ayudan a completar la digestión de las moléculas de los alimentos.

Enzimas intestinales

De manera adicional a la provisión de una gran área superficial de absorción, las membranas plasmáticas de las microvellosidades contienen enzimas digestivas que hidrolizan disacáridos, polipéptidos y otros sustratos (cuadro 18-1). Tales **enzimas del borde en cepillo** no se secretan hacia la luz y en cambio permanecen fijas a la membrana plasmática con sus sitios activos expuestos al quimo (figura 18-12). Se requiere una enzima del borde en cepillo, la **enterocinasa** (también llamada **enteropeptidasa**), para la activación de la enzima digestiva de proteínas *tripsina*, la que ingresa en el intestino delgado con el jugo pancreático. La tripsina activada a continuación activa otras enzimas del jugo pancreático, como se explica en la sección 18.5 (figura 18-29).

APLICACIÓN CLÍNICA

La capacidad para digerir el azúcar de la leche, o lactosa, depende de la presencia de una enzima del borde en cepillo llamada *lactasa.* Esta enzima está presente en todos los niños menores de cuatro años, pero se vuelve inactiva en algún grado en la mayoría de los adultos (la gente con herencia asiática o africana es más propensa a presentar deficiencia de lactasa que los caucásicos).

Una deficiencia de lactasa puede resultar en **intolerancia a la lactosa**, afección en la que demasiada lactosa sin digerir en el intestino causa diarrea, gas, cólicos y otros síntomas desagradables. El yogur se tolera mejor que la leche porque contiene lactasa (que produce la bacteria del yogur), la que se activa en el duodeno y digiere la lactosa.

Cuadro 18-1 | Enzimas del borde en cepillo fijas a la membrana celular de las microvellosidades del intestino delgado

Categoría	Enzima	Comentarios
Disacaridasa	Sucrasa	Digiere la sacarosa en glucosa y fructosa; la deficiencia produce trastornos gastrointestinales
	Maltasa	Digiere la maltosa en glucosa
	Lactasa	Digiere la lactosa en glucosa y galactosa; la deficiencia produce trastornos gastrointestinales (intolerancia a la lactosa)
Peptidasa	Aminopeptidasa	Produce aminoácidos libres, dipéptidos y tripéptidos
	Enterocinasa	Activa la tripsina (y de manera indirecta otras enzimas del jugo pancreático); su deficiencia produce desnutrición proteínica
Fosfatasa	ATP-asa de Ca^{2+}, Mg^{2+}	Necesaria para la absorción del calcio dietético; la vitamina D regula la actividad enzimática
	Fosfatasa alcalina	Elimina grupos fosfato de las moléculas orgánicas; la vitamina D puede regular la actividad enzimática

Contracciones intestinales y motilidad

En el intestino delgado se producen dos tipos de contracciones principales: *peristalsis* y *segmentación.* La peristalsis es mucho menos potente en el intestino delgado que en el esófago y el estómago. La motilidad intestinal —el movimiento del quimo a través del intestino— es relativamente lenta y se debe de manera preponderante a la mayor presión imperante en el extremo pilórico del intestino delgado que en el extremo distal.

La principal actividad contráctil del intestino delgado es la **segmentación**. El término se refiere a constricciones musculares de la luz, que suceden de manera simultánea en diferentes segmentos intestinales (figura 18-13). Tal acción sirve para mezclar el quimo lo más completo posible. Las contracciones de segmentación se producen con más frecuencia en el extremo proximal que en el distal del intestino, lo que genera la diferencia de presión antes mencionada que ayuda a mover el quimo a través del intestino delgado.

Las contracciones del músculo liso intestinal ocurren de manera automática en respuesta a la actividad de un marcapasos endógeno, en cierta forma análogo al ritmo automático del corazón. Sin embargo, en el músculo liso intestinal, el ritmo de las contracciones es determinado por despolarizaciones graduadas llamadas **ondas lentas** (figura 18-14). Las ondas lentas son producidas por un tipo celular exclusivo, con frecuencia relacionado con terminaciones nerviosas autónomas. Sin embargo, estas células marcapasos no son neuronas ni células de músculo liso; desde el punto de vista histológico, son células identificadas como **células intersticiales de Cajal**. Constituyen alrededor de 5% de las células de la capa muscular y tienen largos procesos (o prolongaciones) que unen a las diferentes células intersticiales de Cajal entre sí y a las células de músculo liso por uniones comunicantes. Las uniones comunicantes permiten que la despolarización se propague de una célula a la siguiente (figura 18-15).

Las ondas lentas se propagan a través de uniones comunicantes entre las células de Cajal interconectadas en el estómago y los intestinos; sin embargo, las ondas lentas sólo pueden propagarse por una corta distancia (escasos centímetros) y de ese modo deben regenerarse en la siguiente región marcapasos. Las contracciones de segmentación del intestino son una con-

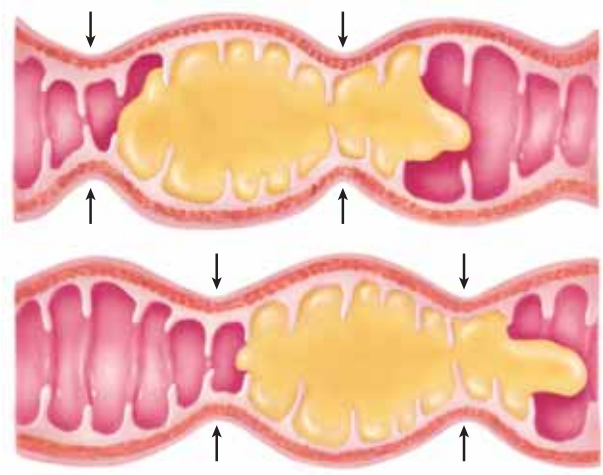


Figura 18-13 **Segmentación del intestino delgado.** Contracciones simultáneas de numerosos segmentos del intestino contribuyen a mezclar el quimo con las enzimas digestivas y el moco.

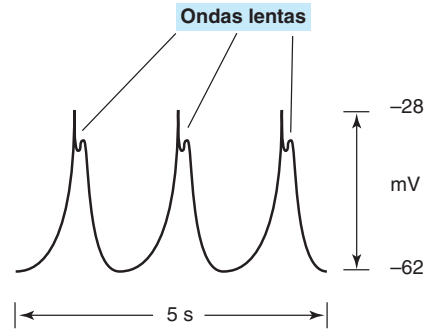


Figura 18-14 **Ondas lentas del intestino.** Las células intersticiales de Cajal (ICC) producen las ondas lentas, no las células de músculo liso, y pareciera que son conducidas por redes de ICC que se mantienen eléctricamente juntas dentro de la pared intestinal. Las células de músculo liso responden a esta despolarización mediante la producción de potenciales de acción y contracciones. Note que las ondas lentas son mucho más espaciadas (con una velocidad que se mide en segundos) que los potenciales del marcapasos cardiaco.

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

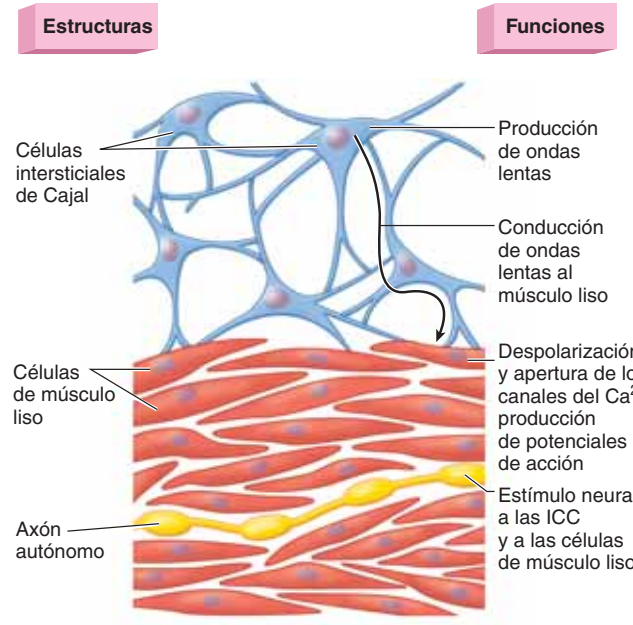


Figura 18-15 **Células determinantes de los hechos eléctricos en la capa muscular.** Las células intersticiales de Cajal (ICC) generan las ondas lentas que, a su vez, determinan las contracciones del intestino. Las ondas lentas se conducen al interior de las células de músculo liso, donde pueden estimular la abertura de los canales del Ca^{2+}. De ese modo se producen potenciales de acción y se estimulan las contracciones. Los axones autónomos disponen de varicosidades que liberan neurotransmisores, los cuales modifican la actividad eléctrica inherente de las células intersticiales de Cajal y de las células de músculo liso.

secuencia de ello (figura 18-13). La generación de ondas lentas y las contracciones resultantes son más rápidas en el extremo proximal del intestino que en el distal, de manera que hay una cabeza presora que impulsa el contenido intestinal a lo largo del tubo digestivo.

Las ondas lentas producidas y conducidas por las células intersticiales de Cajal sirven para despolarizar las células adyacentes de músculo liso. Cuando la despolarización de onda lenta excede el valor umbral, desencadena potenciales de acción en las células de músculo liso por la abertura de canales con compuertas de voltaje del Ca^{2+}. El flujo interno de Ca^{2+} ejerce dos efectos: 1) produce la fase de despolarización ascendente del potencial de acción (la repolarización se produce por el flujo externo de K^+), y 2) estimula la contracción (como se describió en el capítulo 12; figura 12-36). En estas condiciones, la contracción puede ser reforzada por cantidades adicionales de calcio liberadas desde el retículo sarcoplásmico a través de la liberación de calcio inducida por calcio.

Los nervios autónomos modifican de manera acentuada las contracciones automáticas del intestino porque influyen en el sistema nervioso entérico (figura 18-31), el cual al mismo tiempo estimula o inhibe las células intersticiales de Cajal. La acetilcolina, liberada por axones posganglionares y tras estimular a sus receptores muscarínicos, incrementa la amplitud y duración de las ondas lentas. Por consiguiente, aumenta la producción de potenciales de acción y promueve las contracciones y motilidad del intestino.

PUNTOS DE CONTROL

5. Describa las adaptaciones del intestino delgado que aumentan su área de superficie, y explique su importancia funcional. También explique la función de las criptas intestinales.
6. Identifique la naturaleza y la importancia de las enzimas del borde en cepillo. Explique por qué muchos adultos no pueden tolerar la leche.
7. Describa las contracciones del músculo liso del intestino delgado. Explique cómo son reguladas.

18.4 INTESTINO GRUESO

El intestino grueso absorbe agua, electrólitos y ciertas vitaminas del quimo que recibe del intestino delgado. También, el intestino grueso conduce los productos de desecho fuera del cuerpo a través del recto y del conducto anal.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

8. **Describir la estructura y funciones del intestino grueso.**
9. **Explicar la naturaleza y significado de la microbiota intestinal.**

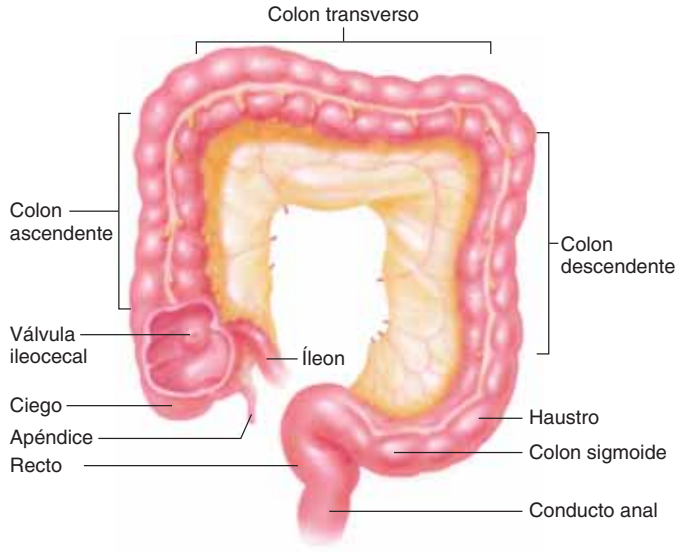


Figura 18-16 **Intestino grueso.** Se ilustran las diferentes regiones del intestino grueso (colon). AP|R

El **intestino grueso**, o **colon**, se extiende desde la válvula ileocecal al ano y le forma un marco al intestino delgado en tres lados. Desde el íleon, el quimo pasa al **ciego**, un órgano en forma de saco ciego (abierto sólo en un extremo) donde comienza el intestino grueso. A partir de allí, el material de desecho pasa en secuencia a través del **colon ascendente**, **colon transverso**, **colon descendente**, **colon sigmoide**, **recto** y **conducto anal** (figura 18-16). El material de desecho (heces) se excreta a través del *ano*, la abertura externa del conducto anal.

La mucosa del intestino grueso, como la del intestino delgado, contiene muchos linfocitos y ganglios linfáticos diseminados y está revestido por células de epitelio columnar y células caliciformes secretoras de moco. Aunque este epitelio forma criptas (figura 18-17), no hay vellosidades en el intestino grueso —de lo cual se desprende que la mucosa intestinal luce plana—. La superficie externa del colon presenta abultamientos que forman bolsas, o **haustros** (figuras 18-16 y 18-18). En ocasiones, la muscular externa del haustro puede adelgazarse tanto que la pared forma una saculación más prolongada, o divertículo (*divert*, "hacerse a un lado"). La inflamación de una o más de estas estructuras se llama *diverticulitis*. El intestino grueso tiene una escasa o nula función digestiva, pero absorbe agua y

APLICACIÓN CLÍNICA

El *apéndice* es una evaginación corta y delgada del ciego; no cumple ninguna función digestiva pero, como las amígdalas, contiene numerosos ganglios linfáticos (figura 18-17) y está sujeto a inflamación —afección denominada **apendicitis**—. Suele detectarse en sus etapas tardías, cuando causa dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen. Si el apéndice se rompe, el material infeccioso que contiene puede diseminarse a través de la cavidad corporal circundante y provocar la inflamación del peritoneo (*peritonitis*). Esta peligrosa complicación puede prevenirse mediante la resección quirúrgica del apéndice inflamado (*apendicectomía*).

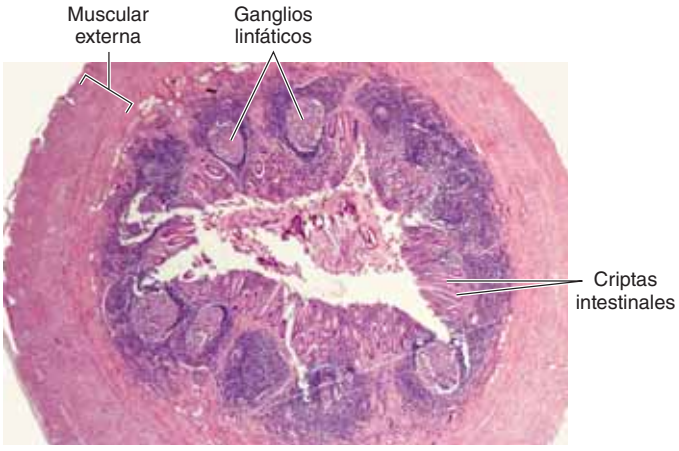


Figura 18-17 Fotomicrografía del apéndice humano. Esta sección transversal revela numerosos ganglios linfáticos, los cuales intervienen en la inmunidad.

electrólitos desde el quimo remanente, así como numerosas vitaminas del complejo B y vitamina K.

PISTAS de investigación clínica

El dolor de Alan no se presenta a menos que coma determinados alimentos o que tome vino. No ha tenido fiebre ni aumentó su cuenta de glóbulos blancos.

- ¿Indican los síntomas de Alan la presencia de apendicitis? ¿Por qué sí o por qué no?

Microbiota intestinal

Hay microorganismos, de manera preponderante bacterias, presentes en número relativamente escaso en el estómago y la porción proximal del intestino delgado. Su número crece en el íleon distal y alcanza su máximo en el colon, donde se estima que residen 10^{14}. Este número gigantesco es alrededor de 10 veces más grande que el número de todas las células corporales y representa a varios miles de especies diferentes con quizá 100 veces más genes que en las células humanas. Tales microorganismos se conocen en conjunto como **microbiota intestinal** o **microflora**. En el colon, la microbiota intestinal está compuesta de forma predominante por especies bacterianas anaerobias.

Los microbiota suelen describirse como compuestos de **bacterias comensales**; el *comensalismo* se refiere a la interrelación en la que una especie se beneficia y la otra no se beneficia ni se perjudica. Sin embargo, el *mutualismo* describe mejor la interrelación entre la microbiota intestinal y su huésped humano; en el mutualismo, ambas especies se benefician. En el intestino grueso, el ser humano provee a las bacterias de nutrimentos y un ambiente anaerobio; por su parte, las bacterias le devuelven una variedad de beneficios.

Microbios que provienen de la madre invaden el intestino de un lactante durante el nacimiento, continuando la invasión desde el ambiente inmediato durante etapas tempranas de la lactancia. Los científicos creen que esta colonización inicial afecta la composición de la microbiota más tarde en la vida. Esto explica por qué la composición de la microbiota intestinal varía considerablemente entre los individuos, y muestra más similitud entre miembros de una familia que entre personas no emparentadas.

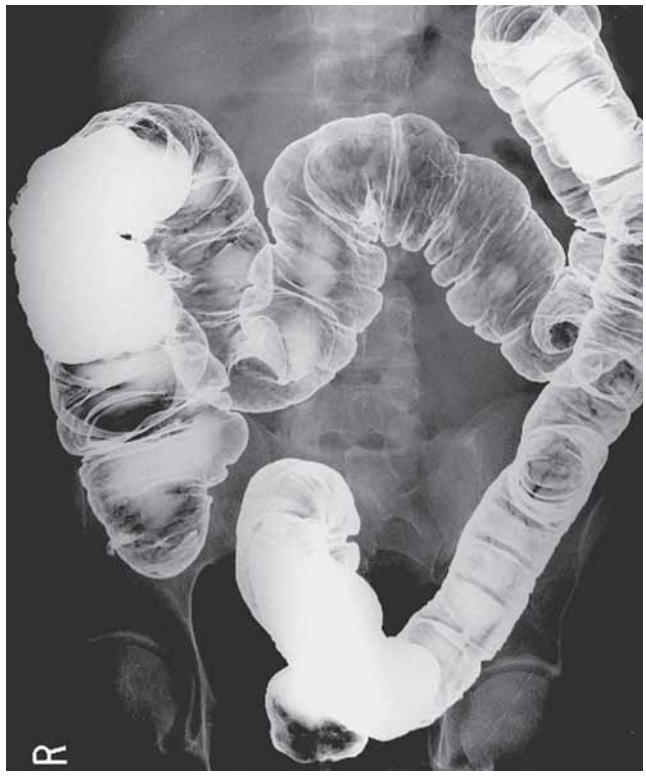


Figura 18-18 Radiografía del intestino grueso. Se observa el intestino grueso después de administrarle una enema de bario; los haustros se ven con toda claridad. AP R

La microbiota intestinal ayuda a proporcionar vitaminas B y vitamina K. Además, fermenta (por medio de metabolismo anaerobio) algunas moléculas no digeribles en el quimo que entra al intestino grueso. Entre los productos más importantes de la fermentación por bacterias comensales figuran los **ácidos grasos de cadena corta** —acetato, propionato y butirato—, los cuales sólo pueden obtenerse mediante fermentación bacteriana de polisacáridos que resisten la digestión en el intestino delgado y entran al colon. Los ácidos grasos de cadena corta son usados por las células epiteliales del colon para la obtención de energía y son absorbidos hacia la sangre; explican alrededor de 10% de las calorías en la dieta occidental promedio.

En el intestino delgado, la absorción de líquido ocurre principalmente como resultado de ósmosis después de transporte de Na^+ estimulado por glucosa, pero este transportador de cotransporte no está presente en el colon. En éste, los ácidos grasos de cadena corta producidos por fermentación bacteriana estimulan la absorción activa de Na^+ y Cl^-, lo cual promueve la absorción de agua por ósmosis. De este modo, los ácidos grasos de cadena corta ayudan a retener calorías, electrólitos y agua desde el contenido del colon. Dado que los antibióticos reducen la población de la microbiota intestinal, los científicos creen que la mayor parte de los casos de diarrea en personas que están tomando antibióticos se debe a producción reducida de ácidos grasos de

cadena corta por las bacterias comensales. Con base en esta lógica, añadir una forma de almidón que puede llegar no digerido al colon debe aumentar la absorción de líquido (debido a incremento de la producción de ácidos grasos de cadena corta) y aliviar la diarrea. Esta idea se está probando como una solución mejorada para *terapia de rehidratación oral* (sección 6.3).

El intestino está revestido por un epitelio cilíndrico simple con apenas 20 µm de corte transversal que presenta una enorme área de superficie (alrededor de 200 m^2) para los 100 billones de bacterias comensales y bacterias en potencia patógenas que podrían desencadenar inflamación. El intestino está protegido contra bacterias en su luz por: 1) moco proveniente de células caliciformes, que evita que la mayor parte de las bacterias lleguen a las células epiteliales; 2) secreción de péptidos antimicrobianos (defensinas) por las células de Paneth en las criptas, y 3) secreción de anticuerpos IgA por células plasmáticas. Una microbiota intestinal normal ayuda a mantener una barrera epitelial saludable que protege tejidos más profundos, limita el daño inflamatorio, y promueve la reparación de un epitelio dañado. Esto ocurre mientras bacterias comensales en el colon son protegidas contra ataque inmunitario, debido en parte a que los antígenos de bacterias comensales promueven la producción de linfocitos T reguladores (células T_{reg}; sección 15.3), más que células T asesinas.

Las células dendríticas intestinales son células presentadoras de antígeno necesarias para la activación de linfocitos T. Estas células dendríticas residen en la lámina propia de la mucosa intestinal, y envían prolongaciones delgadas entre las células epiteliales cilíndricas, donde pueden engullir antígenos bacterianos en la luz intestinal. Las células dendríticas activadas capaces de presentar antígenos bacterianos a células T pueden viajar por los vasos linfáticos hacia sitios distantes, pero en circunstancias normales se evita que vayan más allá de los ganglios linfáticos mesentéricos. Las células dendríticas intestinales activan células T reguladoras para suprimir la inflamación en respuesta a bacterias comensales, mientras que estimulan células T asesinas para combatir bacterias patógenas (sección 15.3).

APLICACIÓN CLÍNICA

Cuando se reduce la diversidad de bacterias comensales o el número de las mismas, la protección contra inflamación en la mucosa intestinal queda comprometida y puede aparecer **enfermedad inflamatoria intestinal** (**IBD**, del inglés *inflammatory bowel disease*) —incluso *enfermedad de Crohn* y *colitis ulcerosa*—. La incidencia creciente de IBD en Estados Unidos quizá sea atribuible al uso de antibióticos que reducen la microbiota intestinal, así como al uso de fármacos antiinflamatorios y conservadores de alimentos antimicrobianos que alteran las bacterias comensales. Muchos genes han quedado implicados en la susceptibilidad genética a IBD, en particular a enfermedad de Crohn. Antígenos bacterianos normalmente presentes en el intestino parecen impulsar la inflamación, y hay exposición aumentada a estas bacterias debido a lesión epitelial, producción disminuida de defensina por células de Paneth, células caliciformes y producción de moco disminuidos, y cambios en uniones intercelulares herméticas (zonas de oclusión) que aumentan de manera anormal la permeabilidad intestinal. Las erosiones y ulceraciones de la mucosa se acompañan de infiltración pronunciada de la lámina propia por células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo.

Absorción en el intestino de líquidos y electrólitos

El intestino delgado absorbe la mayor parte de los líquidos y electrólitos de la luz del tubo digestivo. Aunque una persona puede beber sólo alrededor de 1.5 L de agua por día, el intestino delgado recibe 7 a 9 L diarios como resultado del líquido secretado en el tubo digestivo por las glándulas salivales, estómago, páncreas, hígado y vesícula biliar. El intestino delgado absorbe la mayor parte de este líquido y pasa al intestino grueso 1.5 a 2.0 L de líquidos por día. El intestino grueso absorbe cerca de 90% de ese volumen restante y deja menos de 200 ml de líquido para excretar en las heces.

La absorción de agua en el intestino tiene lugar en forma pasiva, como resultado del gradiente osmótico generado por el transporte activo de iones. Las células epiteliales de la mucosa intestinal se mantienen mucho más juntas que las de los túbulos renales y, como estas últimas, contienen bombas de Na^+/K^+ en la membrana basolateral. La analogía con los túbulos renales se resalta por la observación de que la aldosterona, la cual estimula la reabsorción de sal y agua en los túbulos renales, también parece estimular la absorción de sal y agua en el íleon.

El manejo del transporte de sal y agua en el intestino grueso es más complejo debido a la capacidad de éste de secretar, así como de absorber, agua. La secreción de agua por parte de la mucosa del intestino grueso sucede por ósmosis, como consecuencia del transporte activo de Na^+ o Cl^- fuera de las células epiteliales hacia la luz intestinal. La secreción por esta vía suele ser menor si se la compara con el mucho mayor volumen de sal y agua absorbido, pero este equilibrio puede romperse en algunos estados de enfermedad.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **diarrea** se caracteriza por una excreción líquida excesiva en las heces. Tres mecanismos diferentes, ilustrados por tres enfermedades distintas, pueden causar diarrea. En el *cólera,* la diarrea grave con deshidratación consecuente es producto de una *enterotoxina*, una sustancia química que produce la bacteria infectante. La liberación de enterotoxina estimula el transporte activo de NaCl a la luz del intestino, seguido por el movimiento osmótico de agua. En la *enfermedad celiaca*, la diarrea se origina por daño de la mucosa intestinal inducido por linfocitos T cuando personas que tienen susceptibilidad genética consumen alimentos que contienen gluten (un tipo de proteína que se encuentra en el trigo y en otros cereales). En la *intolerancia a la lactosa*, la diarrea resulta del aumento de la presión osmótica en la luz intestinal a raíz de la presencia de lactosa sin digerir.

Defecación

Después que concluye la absorción de electrólitos y agua, el material de desecho que pasa al recto condiciona un aumento de la presión rectal, relajación del esfínter anal interno y el deseo de defecar. Si el deseo de defecar es rechazado, el esfínter

anal externo impide que las heces ingresen al conducto anal. En este caso, las heces permanecen en el recto, e incluso pueden retornar al colon sigmoide. De manera habitual, el **reflejo de la defecación** surge cuando la presión rectal se eleva a un nivel particular que está determinado en gran medida por el hábito personal. En ese punto, el esfínter anal externo se relaja para admitir heces en el conducto anal.

Durante el acto de la defecación, los músculos rectales longitudinales se contraen para aumentar la presión rectal, y los músculos esfinterianos interno y externo se relajan. La excreción es apoyada por contracciones de músculos esqueléticos abdominales y pélvicos, que incrementan la presión intraabdominal (ello es parte de la maniobra de Valsalva; sección 14.6). La presión aumentada contribuye a impeler las heces desde el recto a través del conducto anal y fuera del ano.

PUNTOS DE CONTROL

8a. Describa de qué manera el intestino grueso absorbe los electrólitos y el agua, y explique cómo puede originarse la diarrea.

8b. Describa las estructuras y mecanismos que intervienen en la defecación.

9. Identifique la naturaleza e importancia de la microflora intestinal.

18.5 HÍGADO, VESÍCULA BILIAR Y PÁNCREAS

El hígado regula la composición química de la sangre de numerosas formas. De manera adicional, produce y secreta la bilis, la cual se almacena y concentra en la vesícula biliar antes de su descarga en el duodeno. El páncreas produce jugo pancreático, una secreción exocrina que contiene bicarbonato e importantes enzimas digestivas.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

10. Describir la estructura y funciones del hígado.

11. Explicar la síntesis, composición y funciones de la bilis, además de comprender la naturaleza de la circulación enteropática.

12. Describir la composición del jugo pancreático y explicar la importancia de las enzimas del jugo pancreático.

El *hígado* se localiza inmediatamente debajo del diafragma en la cavidad abdominal. Es el órgano interno más voluminoso, con un peso de alrededor de 1.3 kg en un adulto. Fijo a la superficie inferior del hígado, entre sus lóbulos derecho y cuadrado, está el órgano en forma de pera *vesícula biliar*; este órgano tiene cerca de 7 a 10 cm de longitud. El *páncreas,* con una longitud cercana a los 12 a 15 cm, se localiza detrás del estómago, a lo largo de la pared abdominal posterior.

Estructura del hígado

Aunque el hígado es el órgano interno más grande, tiene, en cierto sentido, sólo una a dos células de grosor; ello se debe a que las células hepáticas, o **hepatocitos**, forman **placas hepáticas** que tienen un grosor de una a dos células. Las placas están separadas unas de otras por grandes espacios capilares llamados **sinusoides** (figura 18-19).

Los sinusoides del hígado están revestidos por células endoteliales con procesos (prolongaciones) aplanados y *fenestras* —aberturas de 150 a 175 nanómetros de diámetro que hacen muy porosos a los sinusoides—. A diferencia de los orificios capilares de los riñones y el páncreas, la fenestra de los sinusoides hepáticos carece de un diafragma y de la membrana basal. A consecuencia de ello, los sinusoides hepáticos son mucho más permeables que otros capilares, e incluso permiten el paso de proteínas plasmáticas con moléculas apolares unidas a las pro-

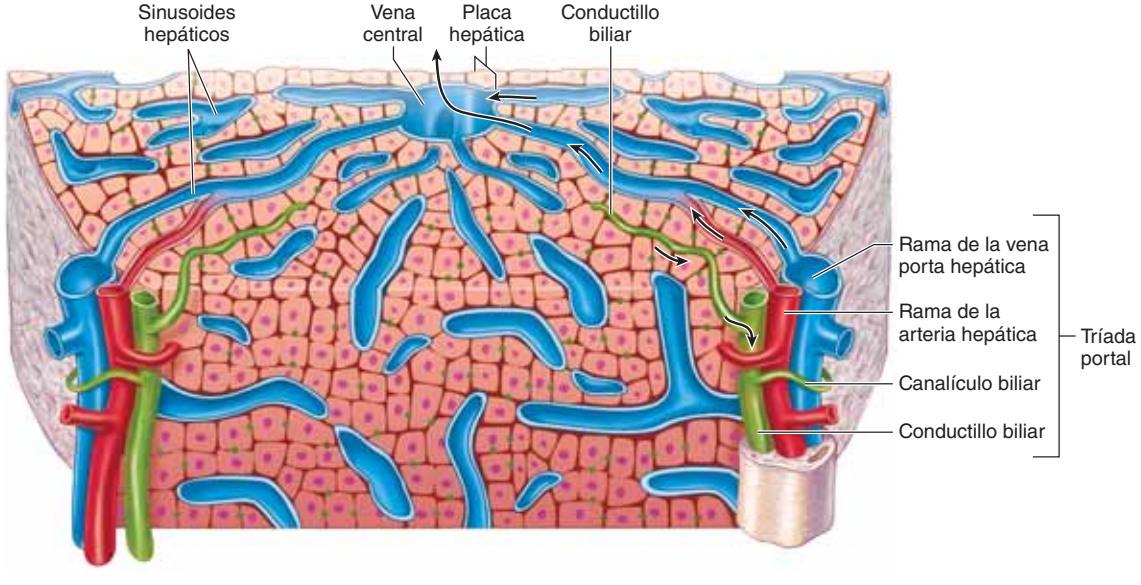


Figura 18-19
Estructura microscópica del hígado. La sangre ingresa al lobulillo hepático a través de los vasos de una tríada portal, pasa a través de los sinusoides hepáticos, y abandona el lobulillo a través de una vena central. Las venas centrales convergen para formar venas hepáticas, que transportan sangre venosa desde el hígado. APR

teínas, como la grasa y el colesterol. Los sinusoides también contienen *células fagocíticas de Kupffer*, que son integrantes del sistema reticuloendotelial (también llamado sistema fagocítico mononuclear; sección 15.1). La fenestra, la falta de membrana basal y la estructura en placas del hígado permiten un contacto íntimo entre los hepatocitos y el contenido de la sangre.

El hígado goza de una capacidad asombrosa para regenerarse a sí mismo. Por ejemplo, si se resecan quirúrgicamente dos terceras partes del hígado de un roedor, el tejido remanente se regenerará a su masa original en una semana. Tal capacidad regenerativa no depende de células madre sino de la división mitótica de los hepatocitos restantes. Cuando la masa original se restaura, la división celular cesa. La misma respuesta regenerativa se comprueba cuando muchas toxinas o infecciones causan la muerte de los hepatocitos. Por razones que continúan sin comprenderse, el daño hepático debido al abuso de alcohol y a la hepatitis viral puede causar *fibrosis hepática*, en la que hay acumulación de fibras colágenas y matriz extracelular. Ello puede conducir a *cirrosis*, una afección más seria que se describe en el siguiente recuadro de Aplicación clínica.

APLICACIÓN CLÍNICA

En la **cirrosis**, un gran número de lobulillos hepáticos resulta destruido por procesos inflamatorios y reemplazado con tejido conjuntivo fibrótico permanente tipo cicatriz y "nódulos regenerativos" de hepatocitos. Estos nódulos regenerativos no tienen la estructura tipo placa del hígado normal y, por ende, son menos funcionales. Una indicación de esta función disminuida es la entrada de amoniaco (producido por las bacterias intestinales) desde la sangre portal en la circulación general. La cirrosis puede ser causada por el abuso crónico de alcohol, una obstrucción biliar, la hepatitis viral, o sustancias químicas diversas que atacan las células hepáticas.

El **abuso crónico de alcohol** es la tercera causa prevenible de muerte en EUA debido a su relación con enfermedad del hígado, numerosos tipos de cáncer, muertes por accidentes y violencia, y otras causas que resultan en un promedio de 30 años perdidos por muerte alcohólica. El uso regular de alcohol puede causar **esteatosis** (hígado graso), una afección en la que los hepatocitos almacenan grandes glóbulos de grasa; ésta puede progresar a cirrosis, cuya incidencia tiene relación directa con la cantidad de alcohol consumida. El abuso de alcohol de largo plazo también puede producir **hepatitis alcohólica**, una afección potencialmente fatal que se caracteriza por el inicio rápido de ictericia (se describe en forma sucinta) y otros síntomas. La asociación de alcohol con cáncer, en particular cánceres de la cavidad oral y el esófago, quizá se relacione con la capacidad del acetaldehído —un producto de desintegración del alcohol— para dañar DNA en personas que tienen susceptibilidad genética.

Sistema portal hepático

Los productos de la digestión que se absorben en los capilares sanguíneos del intestino no entran directamente en la circulación general. En cambio, esa sangre pasa primero por el hígado. Los capilares del tubo digestivo drenan en la *vena porta*, la cual conduce esta sangre a los capilares del hígado. No es hasta después de que la sangre pasa a través de este segundo lecho capilar cuando la misma ingresa a la circulación general a través de la *vena hepática*, que drena al hígado. El término **sistema portal** se usa para describir este patrón circulatorio exclusivo: capilares ⇒ vena ⇒ capilares ⇒ vena. De manera adicional a la recepción de sangre venosa desde el intestino, el hígado también recibe sangre arterial a través de la *arteria hepática*.

La vena porta drena los capilares del intestino, páncreas, vesícula biliar, epiplón y bazo, y representa alrededor de 75 a 80% del flujo de sangre al hígado. Debido a que contiene sangre procedente del intestino, la vena porta libera nutrimentos y otras moléculas absorbidas al hígado. La arteria hepática aporta el restante 20 a 25% del flujo de sangre que llega al hígado; sin embargo, este flujo sanguíneo arterial se ajusta para compensar cualquier cambio del flujo de sangre que llega a través de la vena porta. Como resultado de ello, el flujo de sangre hepática total se mantiene en cerca de 25% del gasto cardiaco. Este flujo de sangre hepática relativamente constante es necesario para conservar la *depuración hepática* —la capacidad del hígado para eliminar sustancias de la sangre, como se describirá en la sección sobre la circulación enterohepática.

Lobulillos hepáticos

Las placas hepáticas están organizadas en unidades funcionales llamadas **lobulillos hepáticos** (figuras 18-19 y 18-20). A la mitad de cada lobulillo está una *vena central* y en la periferia de cada lobulillo hay ramas de la vena porta y de la arteria hepática que se abren en los sinusoides *entre* placas hepáticas. La sangre arterial se mezcla con la sangre venosa portal, que contiene moléculas absorbidas en el tubo digestivo y dicha mezcla viaja por los sinusoides desde la periferia del lobulillo a la vena central. Las venas centrales de diferentes lobulillos hepáticos convergen para formar la vena hepática, la cual conduce la sangre desde el hígado a la vena cava inferior.

Los hepatocitos producen la bilis y luego la secretan en canales delicados llamados **canalículos biliares** *dentro* de cada placa hepática (figura 18-20). Los *conductos biliares* drenan a los canalículos biliares en la periferia de cada lobulillo, y

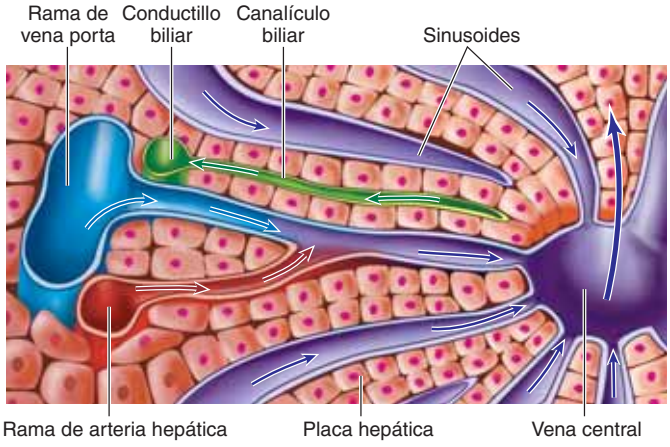


Figura 18-20 Flujos sanguíneo y de bilis en un lobulillo hepático. La sangre fluye en los sinusoides desde una vena porta a la vena central (desde la periferia al centro de un lobulillo). La bilis fluye dentro de las placas hepáticas desde el centro hacia los conductillos biliares en la periferia de un lobulillo. APR

Cuadro 18-2 | Compuestos excretados por el hígado en los conductos biliares

Categoría	Compuesto	Comentarios
Endógena (se producen de manera natural)	Sales biliares, urobilinógeno, colesterol	Se reabsorben en un alto porcentaje y tienen circulación enterohepática*
	Lecitina	Se reabsorbe un pequeño porcentaje y tiene circulación enterohepática
	Bilirrubina	No tiene circulación enterohepática
Exógena (fármacos)	Ampicilina, estreptomicina, tetraciclina	Se reabsorben en un alto porcentaje y tienen circulación enterohepática
	Sulfonamidas, penicilina	Se reabsorbe un pequeño porcentaje y tienen circulación enterohepática

*Los compuestos con circulación enterohepática sufren algún grado de absorción intestinal, para después ser devueltos al hígado a través de la circulación venosa portal.

a su vez drenan en los *conductos hepáticos,* que conducen la bilis fuera del hígado. Como la sangre circula por los sinusoides y la bilis circula en dirección opuesta en los canalículos biliares dentro de las placas hepáticas, sangre y bilis no se mezclan en los lobulillos hepáticos.

Circulación enterohepática

De manera adicional a los constituyentes normales de la bilis, el hígado secreta una amplia variedad de compuestos (fármacos) exógenos en los conductos biliares (cuadro 18-2). De este modo, el hígado puede "depurar" la sangre de determinados compuestos al extraerlos de la sangre y excretarlos en el intestino con la bilis. Las moléculas que resultan depuradas de la sangre por secreción en la bilis se eliminan con las heces; lo anterior es análogo a lo que sucede en la depuración renal de la sangre a través de la excreción en la orina (sección 17.4).

Muchos compuestos que se liberan con la bilis en el intestino no se eliminan con las heces. Algunos de éstos pueden absorberse a través del intestino delgado y entrar en la sangre portal. Así las cosas, estas moléculas son devueltas al hígado, desde donde los hepatocitos pueden volver a secretarlas en los conductos biliares. Se dice que los compuestos que recirculan entre el hígado y el intestino en esta forma tienen **circulación enterohepática** (figura 18-21). Por ejemplo, unos pocos gramos de sales biliares (se explica en forma breve) liberadas en el intestino recirculan 6 a 10 veces al día, con sólo cerca de 0.5 g de sales biliares excretadas en las heces cada día.

PISTAS de investigación clínica

Las pruebas sanguíneas practicadas a Alan revelaron valores normales de bilirrubina libre, amoniaco y urea.

- ¿Qué sugieren estos resultados en relación con la salud del hígado de Alan?

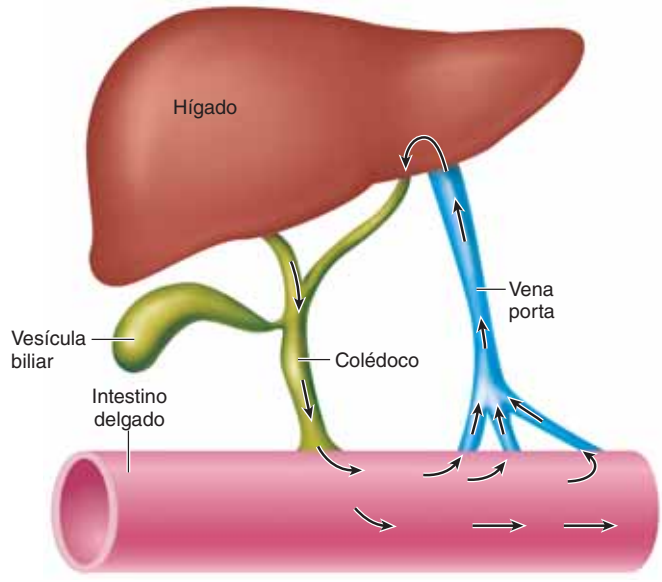


Figura 18-21 Circulación enterohepática. Las sustancias secretadas en la bilis pueden ser absorbidas por el epitelio intestinal y recicladas al hígado por la vena porta.

Funciones del hígado

Como consecuencia de su gran y variado contenido enzimático y de su estructura única, y debido a que recibe sangre venosa desde el intestino, el hígado tiene una carga funcional mayor que la de cualquier otro órgano de la economía. Las principales categorías funcionales del hígado se resumen en el cuadro 18-3.

Cuadro 18-3 | Principales categorías de la función hepática

Categoría funcional	Acciones
Desintoxicación de la sangre	Fagocitosis por las células de Kupffer Alteración química de moléculas biológicamente activas (hormonas y fármacos) Producción de urea, ácido úrico y otras moléculas que son menos tóxicas que los compuestos originales Excreción de moléculas en la bilis
Metabolismo de carbohidratos	Conversión de la glucosa sanguínea en glucógeno y grasa Producción de glucosa a partir del glucógeno hepático y de otras moléculas (aminoácidos, ácido láctico) por gluconeogénesis Secreción de glucosa en la sangre
Metabolismo de lípidos	Síntesis de triglicéridos y colesterol Excreción de colesterol en la bilis Producción de cuerpos cetónicos a partir de los ácidos grasos
Síntesis de proteínas	Producción de albúmina Producción de proteínas de transporte plasmático Producción de factores de la coagulación (fibrinógeno, protrombina y otros)
Secreción de bilis	Síntesis de sales biliares Conjugación y excreción de pigmentos biliares (bilirrubina)

Producción y secreción de bilis

El hígado produce y secreta 250 a 1 500 ml de bilis por día. Los principales constituyentes de la bilis son *pigmentos biliares (bilirrubina)*, *sales biliares*, *fosfolípidos* (sobre todo lecitina), *colesterol* y *iones inorgánicos*.

El **pigmento biliar**, o **bilirrubina**, se produce en el bazo, hígado y médula ósea como un derivado del grupo hemo (sin el hierro) de la hemoglobina (figura 18-22). La **bilirrubina libre** no es muy hidrosoluble y por consiguiente en su mayor parte es movilizada en la sangre unida a la proteína albúmina. Esta bilirrubina ligada a proteínas resulta imposible de filtrar y enviar a la orina por los riñones, y el hígado tampoco puede excretarla de manera directa en la bilis.

El hígado puede tomar parte de la bilirrubina libre fuera de la sangre y conjugarla (combinarla) con ácido glucurónico; esta **bilirrubina conjugada** es hidrosoluble y puede secretarse en la bilis. Una vez en la bilis, la bilirrubina conjugada puede entrar en el intestino, donde las bacterias la convierten en otro pigmento —**urobilinógeno**—. Los derivados del urobilinógeno

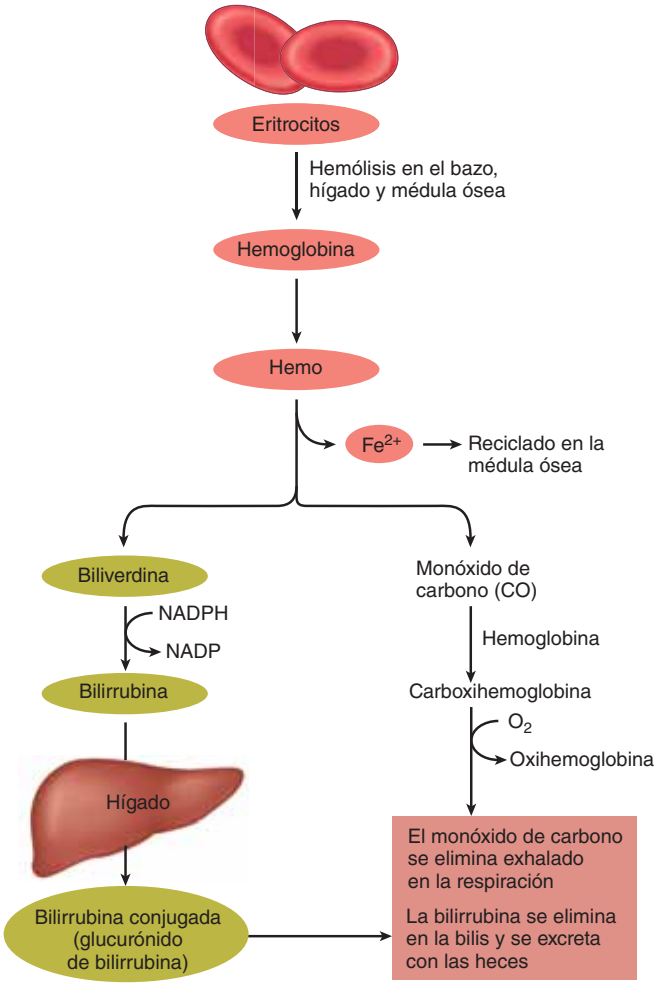


Figura 18-22 Vías simplificadas del metabolismo del hemo y la bilirrubina. El hemo puede generarse a partir de la hemoglobina de los glóbulos rojos. El hierro del grupo hemo se recicla en la médula ósea, donde el hemo se convierte en biliverdina. Note que en este proceso se produce monóxido de carbono y que, a causa de su toxicidad, debe eliminarse del cuerpo.

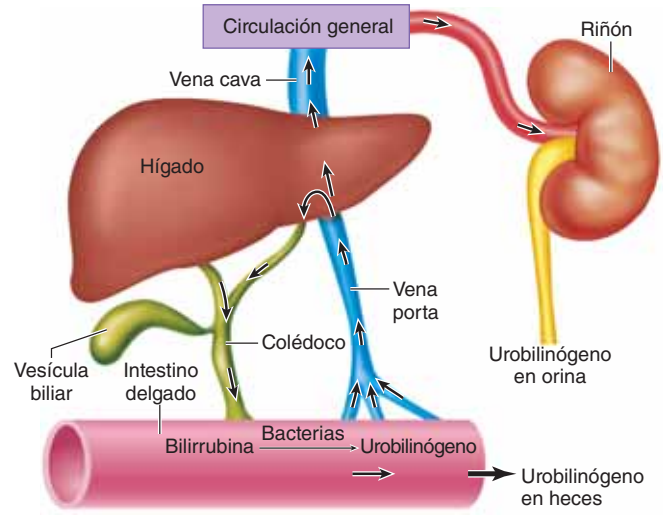


Figura 18-23 Circulación enterohepática del urobilinógeno. Las bacterias intestinales convierten la bilirrubina (pigmentos biliares) en urobilinógeno. Parte de este pigmento deja el cuerpo con las heces; el intestino absorbe otra parte que el hígado se encarga de reciclar. De la porción absorbida, una parte del urobilinógeno entra en la circulación general y es filtrada por los riñones, que la envía a la orina.

imparten un color marrón a las heces. No obstante, el intestino absorbe alrededor de 30 a 50% del urobilinógeno, que ingresa en la vena porta. Del urobilinógeno que entra en los sinusoides hepáticos, parte se secreta en la bilis y de ese modo retorna al intestino en una circulación enterohepática; la parte restante se integra a la circulación general (figura 18-23). El urobilinógeno plasmático, a diferencia de la bilirrubina libre, no se fija a la albúmina; por ello, los riñones filtran con facilidad el urobilinógeno y lo envían a la orina, donde sus derivados originan el color ámbar normal.

Los **ácidos biliares** son derivados del colesterol que cuentan con dos a cuatro grupos polares en cada molécula. Los principales ácidos biliares en los seres humanos son el *ácido cólico* (figura 18-24) y el *ácido desoxicólico*, que se conjugan con los aminoácidos glicina o taurina para formar las **sales biliares**. En soluciones acuosas, estas moléculas se "apiñan" para formar agregados conocidos como **micelas** (figura 18-24). Las partes apolares se localizan en la región central de la micela (lejos del agua), mientras que los grupos polares se dirigen hacia el agua y circundan la periferia de la micela (figura 2-22). En el intestino delgado, la lecitina, el colesterol y otros lípidos penetran en estas micelas, y la naturaleza dual de las sales biliares (parte polar, parte apolar) permite que emulsifiquen grasa en el quimo. *Emulsificación* se refiere a la conversión de glóbulos de grasa más grandes por los ácidos biliares hacia una suspensión más fina de glóbulos más pequeños, que proporcionan un área de superficie mayor para que la grasa sea digerida por enzimas lipasa (figura 18-35).

La producción hepática de ácidos biliares a partir del colesterol es la principal vía metabólica desintegradora de colesterol en el cuerpo. La cantidad que esto significa representa alrededor de medio gramo de colesterol convertido en ácidos biliares por día. No se requiere una cantidad mayor porque alrededor de 95% de los ácidos biliares liberados en el duodeno se absorbe en el íleon por medio de acarreadores específicos y, de esa manera,

tienen circulación enterohepática. Las sales biliares recirculan 6 a 10 veces por día, ya que sólo se excreta 0.5 g con las heces.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **ictericia** es una coloración amarilla de los tejidos producida por las altas concentraciones en sangre de bilirrubina libre o conjugada. En adultos, la ictericia que se asocia con altos valores de bilirrubina conjugada en sangre puede presentarse cuando cálculos biliares bloquean la excreción biliar. A raíz de que la bilirrubina libre se deriva del hemo, la ictericia que depende de altos niveles de bilirrubina libre en sangre suele deberse a una tasa de destrucción de glóbulos rojos excesivamente alta. Es también la causa de la ictericia en lactantes que padecen la **enfermedad hemolítica del recién nacido,** o **eritroblastosis fetal.** La **ictericia fisiológica del recién nacido** se debe a los altos niveles de bilirrubina libre en neonatos por otra parte sanos. Este tipo de ictericia puede ser causado por una caída rápida de las concentraciones de hemoglobina en sangre que de manera habitual se produce al nacer. En los lactantes prematuros, la causa puede radicar en una cantidad insuficiente de las enzimas hepáticas que se necesitan para conjugar la bilirrubina, la forma requerida para excretarla en la bilis.

Los recién nacidos con ictericia suelen tratarse exponiéndolos a la luz azul, en el espectro de longitud de onda de 400 a 500 nm. La bilirrubina absorbe esta luz en los vasos cutáneos y resulta en la conversión de la bilirrubina en una forma más polar que puede disolverse en el plasma sin tener que conjugarse con ácido glucurónico. Este fotoisómero más hidrosoluble de la bilirrubina puede excretarse en la bilis y la orina.

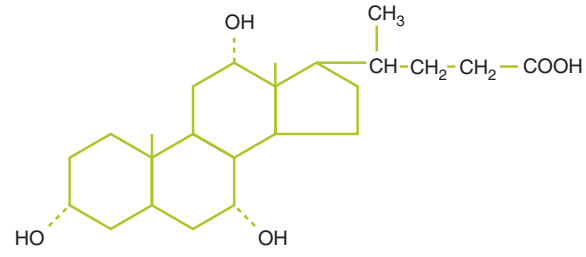
PISTAS de investigación clínica

Alan presenta su esclerótica amarillenta y sus pruebas sanguíneas revelan valores elevados de bilirrubina conjugada.

- ¿Qué indica el color amarillo de la esclerótica y cuál es su causa?
- ¿Qué puede causar la elevación de la bilirrubina conjugada?

Desintoxicación de la sangre

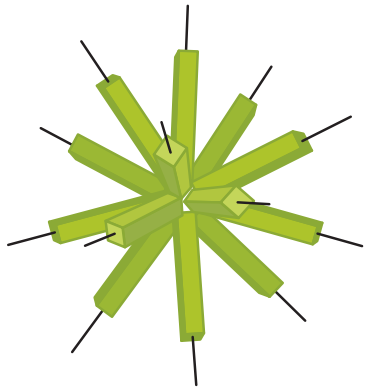
Las células endoteliales (que revisten los sinusoides), las células de Kupffer y las células dendríticas del hígado, tienen receptores de reconocimiento de agente patógeno que reconocen PAMP (patrones moleculares asociados a agente patógeno; sección 15.1), lo que les permite recolectar bacterias transportadas por la sangre. El hígado también puede eliminar hormonas, fármacos y otras moléculas biológicamente activas de la sangre por: 1) la excreción de tales compuestos en la bilis, como ya se describió; 2) fagocitosis por las células de Kupffer que revisten los sinusoides, y 3) alteración química de esas moléculas en los hepatocitos.



(*a*) **Ácido cólico** (un ácido biliar)



(*b*) Representación simplificada de un ácido biliar



(*c*) **Micela** de ácidos biliares

Figura 18-24 Los ácidos biliares forman micelas. *a*) Ácido cólico, un ácido biliar. *b*) Representación simplificada de un ácido biliar, en la que se destaca que una parte de la molécula es polar, pero la mayor parte es apolar. *c*) Los ácidos biliares en agua se aglomeran y forman conjuntos llamados micelas. El colesterol y la lecitina, al ser apolares, pueden ingresar en las micelas. En éstas, los ácidos biliares sirven para emulsificar triglicéridos (grasas y aceites) en el quimo.

El amoniaco, por ejemplo, es una molécula muy tóxica que se produce por desaminación de los aminoácidos en el hígado y por la acción bacteriana en el intestino. Como la concentración de amoniaco en la sangre de la vena porta es de 4 a 50 veces mayor a la de la sangre de la vena hepática, queda claro que el amoniaco es eliminado por el hígado. El hígado tiene las enzimas necesarias para convertir el amoniaco en las moléculas menos tóxicas de **urea** (figura 5-16), la cual es secretada por el hígado en la sangre y excretada por los riñones en la orina. De manera similar, el hígado convierte las porfirinas tóxicas en **bilirrubina** y las purinas tóxicas en **ácido úrico**.

Las hormonas esteroideas y muchos fármacos resultan inactivados en su paso a través del hígado por modificaciones en sus estructuras químicas. El hígado tiene enzimas que convierten estas moléculas apolares en formas más polares (más hidrosolubles) por *hidroxilación* (la adición de grupos OH) y por *conjugación* con grupos muy polares como el sulfato y el

ácido glucurónico. Los derivados polares de las hormonas esteroides y los fármacos son menos activos desde el punto de vista biológico y, debido a su mayor hidrosolubilidad, son más fáciles de excretar por los riñones en la orina.

La conjugación de hormonas esteroides y *xenobióticos* (sustancias químicas extrañas con actividad biológica) los vuelve aniónicos (con carga negativa) e hidrofílicos (hidrosolubles). Una vez modificados, las células del hígado pueden transportar estos compuestos a los canalículos biliares por medio de acarreadores del transporte de **aniones orgánicos multiespecíficos**. Estos acarreadores han sido clonados e identificados como del mismo tipo del que transporta moléculas similares hacia los túbulos de las nefronas (sección 17.4). Por tanto, a través de la secreción renal y de la secreción en la bilis, estos acarreadores de transporte (o transportadores) ayudan al cuerpo a eliminar moléculas potencialmente tóxicas.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las células hepáticas contienen enzimas para el metabolismo de las hormonas esteroides y otras moléculas endógenas, así como para la desintoxicación de compuestos tóxicos exógenos como el benzopireno (un carcinógeno del tabaco para fumar y de alimentos asados al carbón), bifenilos policlorados (PCB) y dioxina. Las enzimas son miembros de una clase llamada **enzimas del citocromo P450** que incluye unas pocas docenas de enzimas con especificidades variadas. Juntas, estas enzimas son capaces de metabolizar miles de compuestos tóxicos. A raíz de que el contenido hepático de las diferentes enzimas del citocromo P450 varía entre los sujetos, la sensibilidad de una persona a un fármaco puede ser mayor que la de otra por una deficiencia relativa en la enzima apropiada del citocromo P450 necesaria para metabolizar ese fármaco.

Las enzimas del citocromo P450 hepáticas contienen grupos hemo, como el hemo de la hemoglobina. El hemo pertenece al grupo químico de las *porfirinas* y cantidades excesivas son tóxicas para la médula ósea o el hígado; esta afección se llama **porfiria**. La porfiria la causan mutaciones genéticas que dañan una de las numerosas enzimas requeridas en la síntesis del hemo, lo que resulta en la acumulación de precursores de la porfirina hemo. La porfiria hepática puede producir dolor abdominal, así como perturbaciones neurológicas y psicológicas. En efecto, hay evidencia de que la porfiria pudo haber causado la "locura" del rey Jorge III, y también puede haber afligido a Federico Guillermo I de Prusia y al artista Vincent van Gogh.

La activación de un receptor nuclear estimula la producción de las enzimas del citocromo P-450, necesaria para el metabolismo hepático de compuestos lipofílicos como las hormonas esteroides y los fármacos. Los receptores nucleares se enlazan con determinados ligandos moleculares y activan genes específicos (figura 11-5). El receptor nuclear particular que estimula la producción de las enzimas del citocromo P450 se conoce como *SXR —receptor de esteroides y xenobióticos—*. Un fármaco que active el SXR y, por tanto, que induzca la producción de las enzimas del citocromo P450, sería de esperar que incrementara el metabolismo hepático de muchos otros fármacos; éste es el mecanismo implicado en muchas interacciones entre fármacos diferentes.

Secreción de glucosa, triglicéridos y cuerpos cetónicos

El hígado ayuda a regular la concentración de glucosa en sangre al eliminar glucosa de la sangre o añadir glucosa en ella, de acuerdo con las necesidades del cuerpo (figura 5-5). Después de una comida rica en carbohidratos, el hígado puede extraer parte de la glucosa de la sangre portal y convertirla en glucógeno y triglicéridos a través de los procesos de **glucogénesis** y **lipogénesis**, respectivamente. Durante el ayuno, el hígado secreta glucosa a la sangre. Tal glucosa puede derivarse de la partición del glucógeno almacenado durante un proceso llamado **glucogenólisis**, o se le puede producir por la conversión de moléculas que no son carbohidratos (como los aminoácidos) en glucosa en un proceso llamado **gluconeogénesis**. El hígado también contiene las enzimas requeridas para convertir ácidos grasos libres en cuerpos cetónicos (**cetogénesis**), los cuales se secretan en la sangre en grandes cantidades durante el ayuno; estos procesos son controlados por hormonas y se explican de manera adicional en el capítulo 19 (figuras 19-6 y 19-9).

Producción de proteínas plasmáticas

El hígado produce la albúmina plasmática y la mayor parte de las globulinas plasmáticas (con excepción de las inmunoglobulinas, o anticuerpos). La albúmina constituye alrededor de 70% de las proteínas plasmáticas totales y es la principal contribuyente a la presión coloidosmótica de la sangre (sección 14.2). Las globulinas que produce el hígado tienen una amplia variedad de funciones, incluidos el transporte de colesterol y triglicéridos, el transporte de esteroides y hormonas tiroideas, la inhibición de la actividad de la tripsina, y la coagulación de la sangre. Los factores de la coagulación I (fibrinógeno), II (protrombina), III, V, VII, IX y XI, así como el angiotensinógeno, son todos producidos por el hígado.

Vesícula biliar

La **vesícula biliar** es un órgano con forma de saco fijo a la superficie inferior del hígado; este órgano almacena y concentra bilis, la cual drena hacia ella desde el hígado por medio de los conductos biliares, hepático y *cístico*, respectivamente. Una válvula esfinteriana en el cuello de la vesícula biliar permite una capacidad de almacenamiento de 35 a 100 ml. Cuando la vesícula biliar se llena con bilis, se expande y adquiere el tamaño y la forma de una pera pequeña. La bilis es un líquido verde amarillento que contiene sales biliares, bilirrubina, colesterol y diversos compuestos, como ya se explicó. La contracción de la capa muscular de la vesícula biliar expulsa bilis a través del conducto cístico hacia el *colédoco*, el cual conduce la bilis hacia el duodeno (figura 18-25).

El hígado produce bilis en forma continua, que drena a través de los conductos biliares hepático y colédoco al duodeno. Cuando el intestino delgado se vacía de alimentos, el *esfínter del ámpula (esfínter de Oddi)* del extremo distal del colédoco se cierra, y la bilis es forzada a ascender al conducto cístico y a continuación a la vesícula biliar para su almacenamiento.

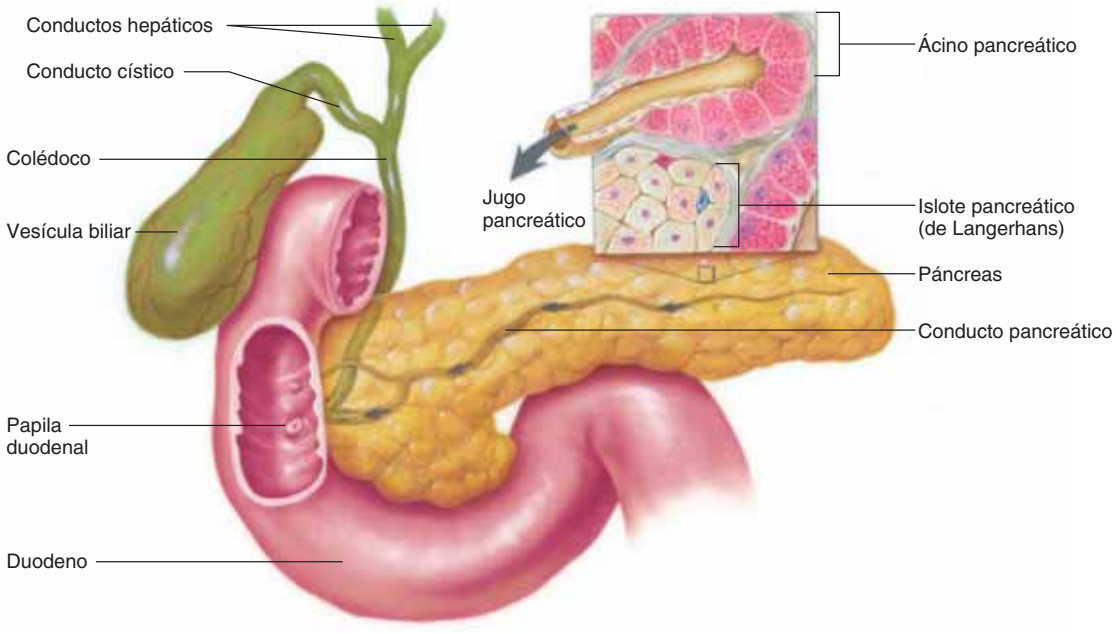


Figura 18-25
El jugo pancreático y la bilis se secretan en el duodeno. El conducto pancreático se une con el colédoco para vaciar sus secreciones a través de la papila duodenal en el duodeno. El esfínter del ámpula (esfínter de Oddi) controla la liberación de bilis y jugo pancreático en el duodeno.

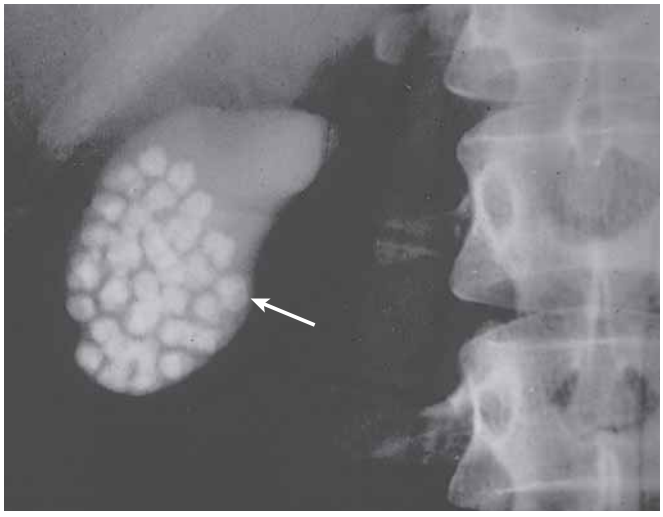
APLICACIÓN CLÍNICA

Unos 20 millones de estadounidenses tienen **cálculos biliares**—depósitos (cálculos) minerales duros, pequeños que pueden producir síntomas dolorosos al obstruir los conductos biliares cístico o colédoco—. Por lo regular, los cálculos biliares contienen colesterol como su componente principal; de hecho, el colesterol se descubrió en 1789, cuando fue aislado por primera vez de los cálculos biliares. De manera habitual, el colesterol tiene una solubilidad en agua extremadamente baja (20 μg/L), pero puede estar presente en la bilis en una concentración 2 millones de veces superior a la de su solubilidad en agua (40 g/L) porque las moléculas de colesterol se agrupan junto con las sales biliares y la lecitina en el centro hidrofóbico de la micela. Para que puedan formarse cálculos biliares, el hígado debe secretar suficiente colesterol como para generar una solución supersaturada. En tales circunstancias, la vesícula biliar secreta un exceso de moco que sirve como un agente nucleante para la formación de cristales de colesterol sólidos (figura 18-26). La combinación de tales cristales y el moco forma un lodo que impide el vaciamiento de la vesícula biliar. En algunos casos, la ingestión de ácidos biliares puede disolver los cálculos biliares de colesterol. Lo anterior puede combinarse con un tratamiento que incluye la fragmentación de los cálculos biliares por ondas de choque de alta energía dirigidas a un paciente sumergido en un baño de agua. Sin embargo, el tratamiento más común y efectivo es la resección quirúrgica de la vesícula biliar mediante un procedimiento llamado *colecistectomía laparoscópica*.

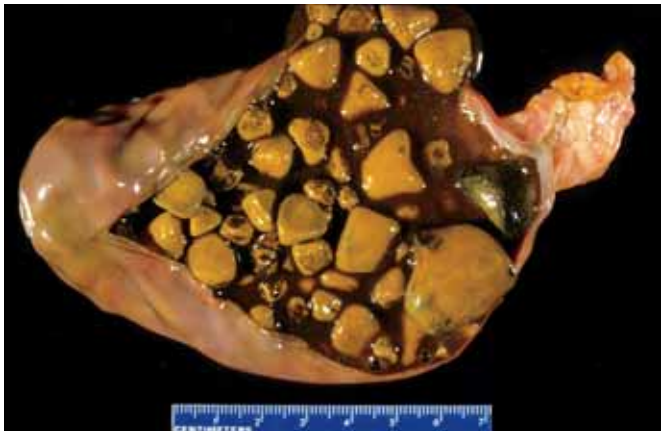
PISTAS de investigación clínica

Alan es aquejado por un dolor debajo de la escápula derecha cuando ingiere alimentos como mantequilla de cacahuate o tocino, que son grasosos o aceitosos.

- Si este dolor se debe a un cálculo vesicular, ¿qué relación puede guardar con los altos niveles sanguíneos de bilirrubina conjugada e ictericia de Alan?



(*a*)



(*b*)

Figura 18-26 **Cálculos biliares.** *a*) Radiografía de una vesícula biliar que contiene cálculos biliares. *b*) Vista posterior de una vesícula biliar que fue resecada quirúrgicamente (colecistectomía) y a la que se le efectuó un corte para exhibir los cálculos biliares que contenía.

Páncreas

El **páncreas** es un órgano glandular y blando que desempeña funciones exocrinas y endocrinas (figura 18-27). La función endocrina depende de conjuntos de células llamados **islotes pancreáticos** o **islotes de Langerhans** (figura 18-27*a*), que secretan las hormonas insulina y glucagon en la sangre (sección 19.3). Como glándula exocrina, el páncreas secreta jugo pancreático a través del conducto pancreático en el duodeno. Dentro de los lobulillos del páncreas se identifican las unidades secretoras exocrinas llamadas **ácinos** (figura 18-27*b*). Cada ácino consiste en una capa simple de células epiteliales acinares dispuestas alrededor de una luz, dentro de la cual se secretan los constituyentes del jugo pancreático.

Jugo pancreático

El **jugo pancreático** contiene *bicarbonato* y cerca de 20 enzimas digestivas diferentes. Entre tales enzimas se incluyen: 1) la **amilasa**, que digiere el almidón; 2) **tripsina**, que digiere proteínas, y 3) **lipasa**, que digiere triglicéridos. Otras enzimas pancreáticas se listan en el cuadro 18-4. Debe tenerse presente que la digestión completa de las moléculas de los alimentos en el intestino delgado requiere la acción tanto de las enzimas pancreáticas como de las enzimas del borde en cepillo.

La evidencia sugiere que las células que revisten los conductillos son las encargadas de secretar el bicarbonato en el jugo pancreático y no las células acinares (figura 18-27*b*). El bicarbonato se produce a partir del CO_2 que difunde hacia el interior de las células desde la sangre. Ello ocurre por la formación de ácido carbónico (a partir de CO_2 y H_2O, en una reacción que cataliza la anhidrasa carbónica), el que se disocia para formar bicarbonato (HCO_3^-) e H^+. El H^+ se secreta en la sangre y el HCO_3^- en el jugo pancreático (figura 18-28). Lo anterior es similar al proceso de secreción ácida por parte de las células parietales del estómago, pero en la dirección inversa.

La secreción de HCO_3^- desde las células del conductillo a la luz se acompaña del movimiento de Cl^- en la dirección opuesta. El *regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)*, un canal para la difusión facilitada del Cl^-, se localiza en las células del conductillo, en la membrana que mira hacia la luz. Aquí, el CFTR promueve la difusión del Cl^- fuera de las células del conductillo y de regreso a la luz (figura 18-28). Esto tiene importancia médica porque la gente con fibrosis quística (que tienen una función defectuosa del CFTR) presenta una capacidad muy disminuida para secretar HCO_3^- en el jugo pancreático. Se supone que tal situación determina que las enzimas digestivas se produzcan en el páncreas y se activen de manera prematura, lo que acaba por conducir a la destrucción del páncreas.

La mayoría de las enzimas pancreáticas se producen como moléculas inactivas, o *cimógenos,* de modo que el riesgo de autodigestión dentro del páncreas es mínimo. La forma inactiva de la tripsina, llamada tripsinógeno, se activa en el intestino delgado por la acción catalítica de la enzima del borde en cepillo *enterocinasa* (también llamada *enteropeptidasa*). La enterocinasa convierte al tripsinógeno en tripsina activa. A su vez, la tripsina activa los otros cimógenos del jugo pancreático (figura 18-29) al separar las secuencias de polipéptidos que inhiben la actividad de estas enzimas.

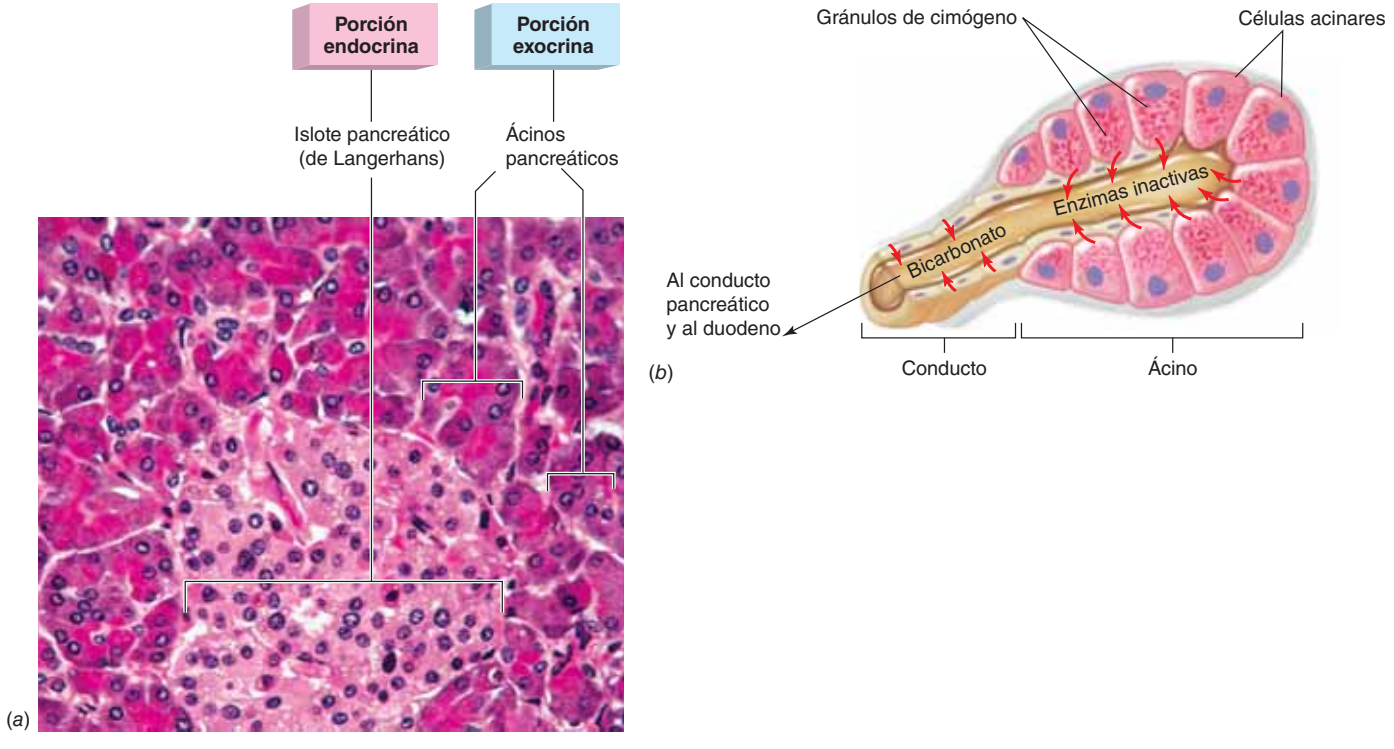


Figura 18-27 **El páncreas es tanto una glándula exocrina como endocrina.** *a*) Fotomicrografía de las porciones endocrina y exocrina del páncreas. *b*) Ilustración descriptiva del ácino pancreático exocrino, en que las células acinares producen enzimas inactivas que almacenan en gránulos de cimógeno. Las enzimas inactivas se secretan a través de un sistema de conductos en el duodeno.
AP|R

Cuadro 18-4 | Enzimas que contiene el jugo pancreático

Enzima	Cimógeno	Activador	Acción
Tripsina	Tripsinógeno	Enterocinasa	Destruye los enlaces peptídicos internos
Quimotripsina	Quimotripsinógeno	Tripsina	Destruye los enlaces peptídicos internos
Elastasa	Proelastasa	Tripsina	Destruye los enlaces peptídicos internos
Carboxipeptidasa	Procarboxipeptidasa	Tripsina	Separa el último aminoácido desde el extremo carboxilo terminal del polipéptido
Fosfolipasa	Profosfolipasa	Tripsina	Separa ácidos grasos de fosfolípidos como la lecitina
Lipasa	Ninguno	Ninguno	Separa ácidos grasos del glicerol
Amilasa	Ninguno	Ninguno	Digiere el almidón en maltosa y cadenas cortas de moléculas de glucosa
Colesterolesterasa	Ninguno	Ninguno	Libera colesterol de sus enlaces con otras moléculas
Ribonucleasa	Ninguno	Ninguno	Divide el RNA y forma cadenas cortas
Desoxirribonucleasa	Ninguno	Ninguno	Divide el DNA y forma cadenas cortas

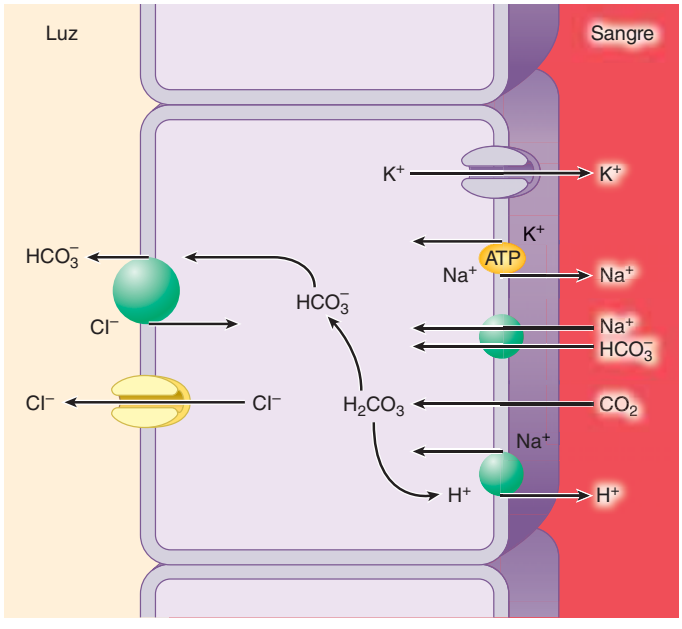


Figura 18-28 **Secreción de bicarbonato en jugo pancreático.** Las células del conducto pancreático toman el CO_2 de la sangre y lo usan para generar ácido carbónico (H_2CO_3). Éste se disocia en bicarbonato (HCO_3^-) y H^+. El HCO_3^- se secreta en la luz del conducto gracias a un acarreador, que también lo intercambia por Cl^-. A continuación el Cl^- se fuga en forma pasiva hacia la luz a través de un canal del cloro diferente del CFTR (véase el texto para mayores detalles).

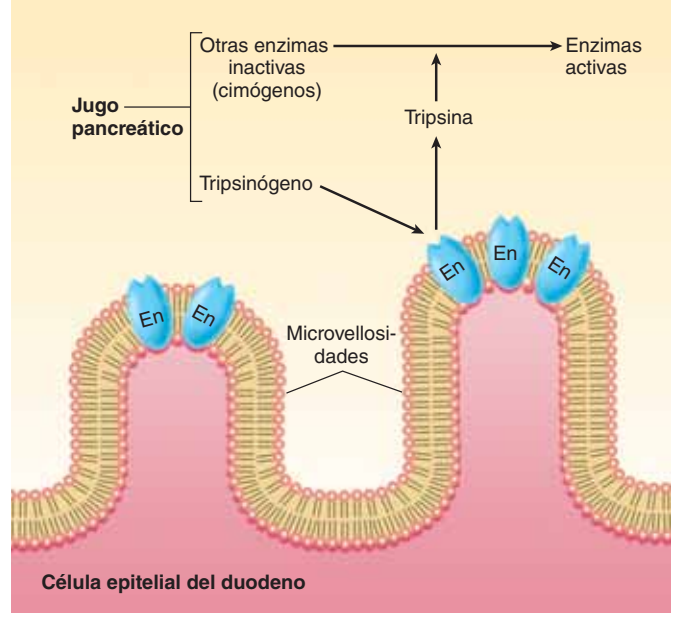


Figura 18-29 **Activación de las enzimas del jugo pancreático.** La enzima pancreática tripsina, que digiere proteínas, se secreta en una forma inactiva que se conoce como tripsinógeno. Esta enzima inactiva (cimógeno) es activada por una enzima del borde en cepillo, la enterocinasa (En), localizada en la membrana celular de las microvellosidades. A su vez, la tripsina activa es la encargada de activar a otros cimógenos del jugo pancreático.

Por tanto, la activación de la tripsina es el hecho desencadenante de la activación de las otras enzimas pancreáticas. En realidad, el páncreas produce pequeñas cantidades de tripsina activa, pero las otras enzimas no se activan hasta que el jugo pancreático ingresa en el duodeno. Lo anterior se debe a que el jugo pancreático también contiene una pequeña proteína llamada *inhibidor pancreático de la tripsina* que se fija a la tripsina e inhibe su actividad en el páncreas.

APLICACIÓN CLÍNICA

Llega a sobrevenir una **pancreatitis** (inflamación del páncreas) cuando situaciones como el alcoholismo, cálculos biliares, traumatismos, infecciones o intoxicaciones por diversos fármacos provocan la activación de las enzimas digestivas en el páncreas. También se produce el escape de tripsina a la sangre, pero la tripsina se inactiva en la sangre debido al efecto inhibitorio de dos proteínas plasmáticas, la antitripsina α_1 y la macroglobulina α_2. (El hígado secreta α_1-antitripsina hacia la sangre, donde su función primaria es controlar la destrucción de tejido causada por la enzima de neutrófilo, elastasa.) La amilasa pancreática también puede fugarse hacia la sangre, pero no está activa porque su sustrato (almidón) no está presente en la sangre. Pese a ello, la actividad de la amilasa pancreática puede medirse *in vitro*, y tales mediciones se realizan por lo regular para averiguar la salud del páncreas.

PUNTOS DE CONTROL

10a. Describa la estructura de los lobulillos hepáticos. Delinee las vías del flujo de la sangre y de la bilis en los lobulillos.

10b. Explique de qué manera el hígado inactiva y excreta compuestos como hormonas y fármacos.

10c. Explique cómo el hígado ayuda a mantener una concentración constante de glucosa en sangre y por qué el patrón del flujo sanguíneo venoso permite esta función.

11a. Describa la composición y función de la bilis. Delinee el flujo de la bilis desde el hígado y la vesícula biliar al duodeno.

11b. Describa la circulación enterohepática de bilirrubina y urobilinógeno.

12. Describa las estructuras endocrina y exocrina y las funciones del páncreas. Explique cómo el páncreas se protege contra la autodigestión.

18.6 REGULACIÓN DEL SISTEMA DIGESTIVO

El estómago comienza a incrementar su secreción antes de una comida y adicionalmente aumenta sus actividades en respuesta a la llegada de los alimentos. La entrada de quimo en el duodeno estimula la secreción de hormonas que promueven contracciones de la vesícula biliar, la secreción de jugo pancreático y la inhibición de la actividad gástrica.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

13. Identificar las fases y explicar el mecanismo de la regulación gástrica.

14. Explicar la regulación de la secreción de jugo pancreático y bilis.

15. Explicar el significado del sistema nervioso entérico.

Los mecanismos de control neural y endocrino modifican la actividad del sistema digestivo. La vista, olor o sabor de los alimentos, por ejemplo, puede estimular las secreciones salival y gástrica a través de la activación del nervio vago, lo que así ayuda a "alistar" al sistema digestivo para recibir una comida. La estimulación del vago se origina en el cerebro y es un reflejo condicionado (como lo demostró Pavlov entrenando perros para que salivaran en respuesta al sonido de una campana). El nervio vago también participa en el control reflejo de una parte del sistema digestivo por otro —estos son "reflejos cortos", los cuales no incluyen al cerebro.

El tubo digestivo es al mismo tiempo glándula endocrina y objetivo de la acción de varias hormonas; de hecho, las primeras hormonas en descubrirse fueron las hormonas gastrointestinales. En 1902, dos fisiólogos ingleses, Sir William Bayliss y Ernest Starling, descubrieron que el duodeno producía un regulador químico. Denominaron a dicha sustancia **secretina**, y en 1905 propusieron que sólo era una entre muchos reguladores químicos aún por descubrir producidos en el cuerpo. Bayliss y Starling acuñaron el término *hormona* para esta nueva clase de reguladores. En ese mismo año otros investigadores descubrieron que un extracto del antro gástrico estimulaba la secreción del estómago. La hormona **gastrina** fue de este modo la segunda hormona en descubrirse.

Las estructuras químicas respectivas de la gastrina, secretina y de la hormona duodenal **colecistocinina (CCK)** fueron determinadas en la década de 1960-1969. De manera más reciente, una cuarta hormona producida por el intestino delgado, el **péptido inhibidor gástrico (GIP)**, se añadió a la lista de hormonas del tubo digestivo probadas. Los efectos de estas y otras hormonas gastrointestinales se resumen en el cuadro 18-5.

Regulación de la función gástrica

La motilidad y la secreción gástricas son en alguna medida automáticas. Las ondas contráctiles que sirven para impulsar el quimo a través del esfínter pilórico, por ejemplo, se inician de manera espontánea en células marcapasos de la curvatura mayor del estómago. Asimismo, la secreción de HCl por parte de las células parietales y de pepsinógeno por las células principales puede estimularse en ausencia de influencias neurales y hormonales por la presencia de proteínas cocinadas o parcialmente digeridas en el estómago. Esta acción incluye otras células de la mucosa gástrica como las células G, las cuales secretan la hormona gastrina; el tipo de células enterocromafines (ECL), que secretan histamina, y las células D, que secretan somatostatina.

Los efectos de nervios autónomos y hormonas se superponen a los de esta actividad automática. Dicho control extrínseco de la función del estómago se divide en tres fases: 1) *fase cefálica*; 2) *fase gástrica,* y 3) *fase intestinal*; estas últimas se resumen en el cuadro 18-6.

Fase cefálica

La **fase cefálica** de la regulación gástrica se refiere al control cerebral por intermedio del nervio vago. Como se explicó en párrafos previos, varios estímulos condicionados pueden provocar secreción gástrica. Por supuesto, en los humanos, tal condicionamiento es más sutil que el exhibido por los perros de Pavlov en respuesta a una campana. De hecho, el sólo hablar de alimentos apetitosos es algunas veces un estímulo más potente para la secreción de ácido gástrico que la vista y olor reales de los alimentos.

La activación del nervio vago estimula a las células principales para que secreten pepsinógeno. Los neurotransmisores liberados por el vago también estimulan la secreción de HCl por las células parietales. Esta estimulación neural de la secreción de HCl puede ser en parte directa, a través de la unión de ACh a los receptores muscarínicos de la membrana de la célula parietal. Sin embargo, el mecanismo principal de la estimulación neural es indirecto, a través de la estimulación de la secreción de histamina por las células ECL. La histamina secretada

Cuadro 18-5 | Efectos de las hormonas gastrointestinales

Secretada por	Hormona	Efectos
Estómago	Gastrina	Estimula las células parietales para que secreten HCl Estimula las células principales para que secreten pepsinógeno Mantiene la estructura de la mucosa gástrica
Intestino delgado	Secretina	Estimula la secreción de agua y bicarbonato en el jugo pancreático Potencia las acciones de la colecistocinina en el páncreas
Intestino delgado	Colecistocinina (CCK)	Estimula la contracción de la vesícula biliar Estimula la secreción de las enzimas del jugo pancreático Inhibe la motilidad y secreción gástricas Mantiene la estructura del páncreas exocrino (ácinos)
Intestino delgado	Péptido inhibidor gástrico o péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP)	Inhibe la motilidad y secreción gástricas Estimula la secreción de insulina por los islotes pancreáticos
Íleon y colon	Péptido I parecido al glucagon (GLP-I)	Inhibe la motilidad y secreción gástricas Estimula la secreción de insulina por los islotes pancreáticos
	Guanilina	Estimula la secreción intestinal de Cl^-, lo que a su vez causa la eliminación de NaCl y agua en las heces

Cuadro 18-6 | Las tres fases de la secreción gástrica

Fase de regulación	Descripción
Fase cefálica	1. Ver, oler y degustar alimento causa estimulación de los núcleos del vago en el cerebro 2. El vago estimula las células principales para que secreten pepsinógeno 3. El vago estimula la secreción de ácido gástrico principalmente al estimular células ECL para que secreten histamina, que estimula células parietales para que secreten HCl
Fase gástrica	1. La distensión del estómago estimula el nervio vago, que estimula la secreción ácida 2. Aminoácidos y péptidos en la luz del estómago estimulan la secreción ácida a. Estimulación directa de las células parietales (efecto menor) b. Estimulación de la secreción de gastrina, que estimula la secreción ácida (efecto principal) 3. La secreción de gastrina se inhibe cuando el pH del jugo gástrico desciende por debajo de 2.5
Fase intestinal	1. Inhibición neural del vaciamiento gástrico y de la secreción ácida a. La llegada del quimo al duodeno causa distensión e incrementa la presión osmótica b. Tales estímulos activan un reflejo neural que inhibe la actividad gástrica 2. En respuesta a la grasa en el quimo, el duodeno secreta una hormona enterogastrona que inhibe la motilidad y secreción de ácido gástrico

por las células ECL estimula entonces a las células parietales para que secreten HCl (figura 18-30).

La fase cefálica continúa durante los primeros 30 minutos de una comida, pero de manera gradual declina en importancia a medida que la fase siguiente se vuelve predominante.

Fase gástrica

La llegada de los alimentos al estómago estimula la **fase gástrica** de la regulación. Dos factores estimulan la secreción gástrica: 1) distensión del estómago, lo cual es determinado por la cantidad de quimo, y 2) la naturaleza química del quimo.

Aunque las proteínas intactas del quimo producen un efecto estimulante pequeño, la digestión parcial de las proteínas en polipéptidos más cortos y aminoácidos, en particular fenilalanina y triptófano, estimula a las células principales para que secreten pepsinógeno y a las células G para que secreten gastrina. A su vez, la gastrina estimula la secreción de pepsinógeno por las células principales y HCl por las células parietales, pero el efecto en estas últimas es sobre todo indirecto. La gastrina estimula la secreción de histamina por las células ECL, y la histamina entonces estimula la secreción de HCl por las células parietales (figura 18-30); por tanto, se desarrolla un *mecanismo por retroalimentación positiva*. A medida que se secretan más HCl y pepsinógeno, se liberan más polipéptidos cortos y aminoácidos desde las proteínas ingeridas. Ello estimula la secreción adicional de gastrina y, en consecuencia, la secreción adicional de HCl y pepsinógeno. Debe subrayarse que la glucosa en el quimo carece de efecto sobre la secreción gástrica, y que la presencia de grasa inhibe la secreción ácida.

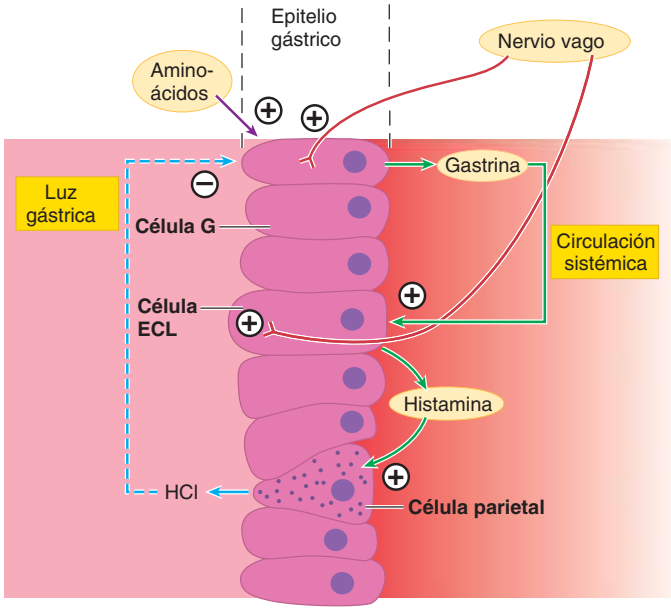


Figura 18-30 Regulación de la secreción de ácido gástrico. La presencia de aminoácidos en la luz del estómago liberados por la digestión parcial de las proteínas estimula la secreción de gastrina. La secreción de gastrina por las células G también es estimulada por la actividad del nervio vago. La gastrina secretada actúa como una hormona que estimula la liberación de histamina por las células ECL. Por su parte, la histamina actúa como un regulador paracrino que estimula a las células parietales para que secreten HCl. (⊕, estimulación; ⊖, inhibición.) APR

Un *mecanismo por retroalimentación negativo* también regula la secreción de HCl durante la fase gástrica. Conforme el pH del jugo gástrico se reduce, también lo hace la secreción de gastrina —a un pH de 2.5, la secreción de gastrina se reduce, y a un pH de 1.0, la secreción de gastrina cesa—; por tanto, la secreción de HCl declina de acuerdo con ello. Este efecto puede ser mediado por la hormona somatostatina, secretada por las células D de la mucosa gástrica. A medida que el pH del jugo gástrico disminuye, las células D reciben estímulos para secretar somatostatina, la cual actúa como un regulador paracrino que inhibe la secreción de gastrina desde las células G.

La presencia de proteínas y polipéptidos en el estómago ayuda a amortiguar el ácido y de ese modo contribuye a evitar una reducción demasiado rápida del pH gástrico. Por consiguiente, se puede secretar más ácido cuando las proteínas están presentes que cuando no están. En resumen, la llegada de proteínas al estómago estimula la secreción ácida de dos maneras: mediante el mecanismo por retroalimentación positiva antes mencionado y al inhibir el control por retroalimentación negativa de la secreción ácida. A través de estos mecanismos, la cantidad de ácido secretada se relaciona cercanamente con la cantidad de proteínas ingeridas. Conforme el estómago se vacía y las proteínas amortiguadoras lo abandonan, el pH cae y la secreción de gastrina y HCl se inhiben en forma paralela.

Fase intestinal

La **fase intestinal** de la regulación gástrica hace referencia a la inhibición de la actividad gástrica cuando el quimo entra en el intestino delgado. En 1886, los investigadores demostraron que la adición de aceite de oliva a la comida inhibe el vaciamiento gástrico, y en 1929 se demostró que la presencia de grasa inhibe la secreción de jugo gástrico. Esta fase intestinal inhibitoria de la regulación gástrica se debe a un reflejo neural que se origina en el duodeno y a un estímulo químico de naturaleza hormonal que también se secreta en el duodeno.

La llegada del quimo al duodeno incrementa su osmolalidad. Ese estímulo, junto con el de la distensión duodenal y quizá otros estímulos, activa neuronas sensitivas del nervio vago y produce un reflejo neural que inhibe la motilidad y secreción gástricas. La presencia de grasa en el quimo igual estimula la secreción duodenal de una hormona que inhibe la función gástrica. El término general para tal efecto hormonal inhibitorio es **enterogastrona**.

Se ha demostrado que numerosas hormonas secretadas por el intestino delgado producen el efecto enterogastrona. Incluso, una de tales hormonas ha sido designada por esta acción —*péptido inhibidor gástrico (GIP)*—, secretado por el duodeno; sin embargo, investigaciones subsecuentes demostraron que la acción principal del GIP es en realidad estimular la secreción de insulina (desde las células beta de los islotes pancreáticos) en respuesta a la glucosa de los alimentos. Como una consecuencia de esta acción, la sigla de la hormona se conservó, pero fue renombrada como **péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP)**.

Otras hormonas polipeptídicas secretadas por el intestino delgado que presentan un efecto enterogastrona incluyen a la **somatostatina**, producida por el estómago y el intestino (así como por el cerebro); **colecistocinina (CCK)**, secretada por el duodeno en respuesta a la presencia de quimo, y **péptido 1 parecido al glucagon (GLP-1)**, secretado por el íleon. Estas

hormonas ayudan a reducir la actividad gástrica cuando el intestino delgado ha recibido una carga de quimo desde el estómago, lo que brinda al intestino tiempo para digerir y absorber los alimentos.

Otro hecho interesante es que el GLP-1, como el GIP, es un estimulante poderoso de la secreción de insulina desde los islotes pancreáticos. Estas dos hormonas intestinales estimulan los islotes pancreáticos para que se "anticipen" a una elevación de la glucosa en sangre al inciar la secreción de insulina incluso antes de que la glucosa ingerida se haya absorbido en la sangre. Ya que la insulina reduce la concentración de glucosa en sangre, esta acción contribuye a mantener la homeostasis de la glucosa en sangre (sección 19.3).

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

Los mecanismos inhibitorios neural y endocrino durante la fase intestinal evitan el paso adicional de quimo desde el estómago al duodeno; esto proporciona al duodeno tiempo para procesar la carga de quimo recibida. Debido a que el intestino delgado es estimulado a secretar enterogastrona por la grasa del quimo, un desayuno con tocino y huevos se tarda más tiempo en pasar a través del estómago —y determina que la persona se sienta "satisfecha" por mayor tiempo— que si el desayuno consiste en avena y fruta.

Regulación de la función intestinal

Sistema nervioso entérico

Las neuronas y las células gliales del **sistema nervioso entérico** están organizadas en ganglios que se interconectan por intermedio de dos plexos. El más externo de ambos, el *plexo mientérico (de Auerbach)*, se dispone a lo largo de toda la extensión del tubo digestivo; el más interno, el *plexo submucoso (de Meissner)*, se localiza sólo en los intestinos delgado y grueso. El sistema nervioso entérico contiene alrededor de 100 millones de neuronas (*grosso modo,* el mismo número que la médula espinal) y tiene una diversidad de neurotransmisores similar a la del sistema nervioso central. El sistema nervioso entérico tiene interneuronas, así como neuronas sensitivas y motoras autónomas, y sus células gliales se asemejan a los astrocitos del cerebro.

Algunas neuronas sensitivas (aferentes) de los plexos intestinales transcurren en el nervio vago para ofrecer información sensorial al sistema nervioso central; éstas se llaman *aferentes extrínsecas* y forman parte de la regulación del sistema nervioso autónomo. Otras neuronas sensitivas —llamadas *aferentes intrínsecas*— tienen sus cuerpos celulares en los plexos mientérico o submucoso y hacen sinapsis con las interneuronas del sistema nervioso entérico. Un estimado de 100 millones de neuronas aferentes intrínsecas supera con mucho en número a las 50 000 neuronas aferentes extrínsecas en el intestino, lo que recalca la importancia de la regulación local de la función intestinal.

La peristalsis, por ejemplo, es regulada por el sistema nervioso entérico. Un bolo de quimo estimula las aferencias intrínsecas (con cuerpo celular en el plexo mientérico), que activan las interneuronas entéricas, las que a su vez estimulan las neuronas motoras. Estas neuronas motoras inervan las células de músculo liso y las células intersticiales de Cajal, donde liberan neurotransmisores excitadores e inhibidores. Los neurotransmisores ACh y sustancia P estimulan la contracción del músculo liso por arriba del bolo, y el óxido nítrico, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el ATP promueven por debajo del bolo la relajación del músculo liso (figura 18-31).

Las neuronas aferentes extrínsecas, junto con las diferentes hormonas peptídicas liberadas a partir del intestino, alertan al cerebro respecto a las circunstancias del tracto gastrointestinal. Esta información es importante en la regulación de la digestión por el sistema nervioso central y en las percepciones tanto conscientes como inconscientes de la ingestión de alimento y el estado de las vísceras. El cerebro a veces puede dominar la regulación por el sistema nervioso entérico, local, durante emociones intensas de temor y enojo por medio de eferencias parasimpáticas estimuladoras y simpáticas inhibidoras desde el sistema nervioso central.

Raguladores paracrinos del intestino

Existe evidencia de que las células tipo enterocromafines (células ECL) de la mucosa intestinal secretan **serotonina,** o **5-hidroxitriptamina**, en respuesta a los estímulos presores y químicos diversos. A continuación, la serotonina estimula las aferencias intrínsecas, las cuales conducen impulsos hacias los plexos submucoso y mientérico donde activan neuronas motoras. Las neuronas motoras que terminan en la muscular pueden estimular contracciones; las que terminan en las criptas intestinales pueden estimular la secreción de sal y agua a la luz. También se ha podido ver que las células ECL producen otro regulador paracrino, la **motilina**, el cual estimula la contracción en el duodeno y en el antro del estómago.

La **guanilina** es un regulador paracrino producido por el íleon y el colon. Su nombre deriva de su capacidad para activar la enzima ciclasa de guanilato y de ese modo causar la producción de GMP cíclico (cGMP) en el citoplasma de las células epiteliales intestinales. Actuando a través del cGMP como un segundo mensajero, la guanilina estimula las células epiteliales intestinales para que secreten Cl^- y agua e inhibe su absorción de Na^+; estas acciones incrementan la cantidad de sal y agua perdidas por el cuerpo en las heces. En la orina se ha encontrado un polipéptido relacionado, llamado **uroguanilina**. El intestino produce este polipéptido y, por tanto, puede funcionar como una hormona que estimula la excreción renal de sal en la orina.

APLICACIÓN CLÍNICA

Ciertas bacterias *Escherichia coli* producen *enterotoxinas estables al calor* que provocan la **diarrea del viajero**. Las enterotoxinas actúan estimulando los mismos receptores de las membranas apicales de las células epiteliales intestinales que activa la guanilina. Al imitar las acciones de la guanilina, las enterotoxinas estimulan la secreción intestinal de Cl^- y agua para producir diarrea.

Reflejos intestinales

Existen numerosos reflejos intestinales controlados de manera local por medio del sistema nervioso entérico y reguladores

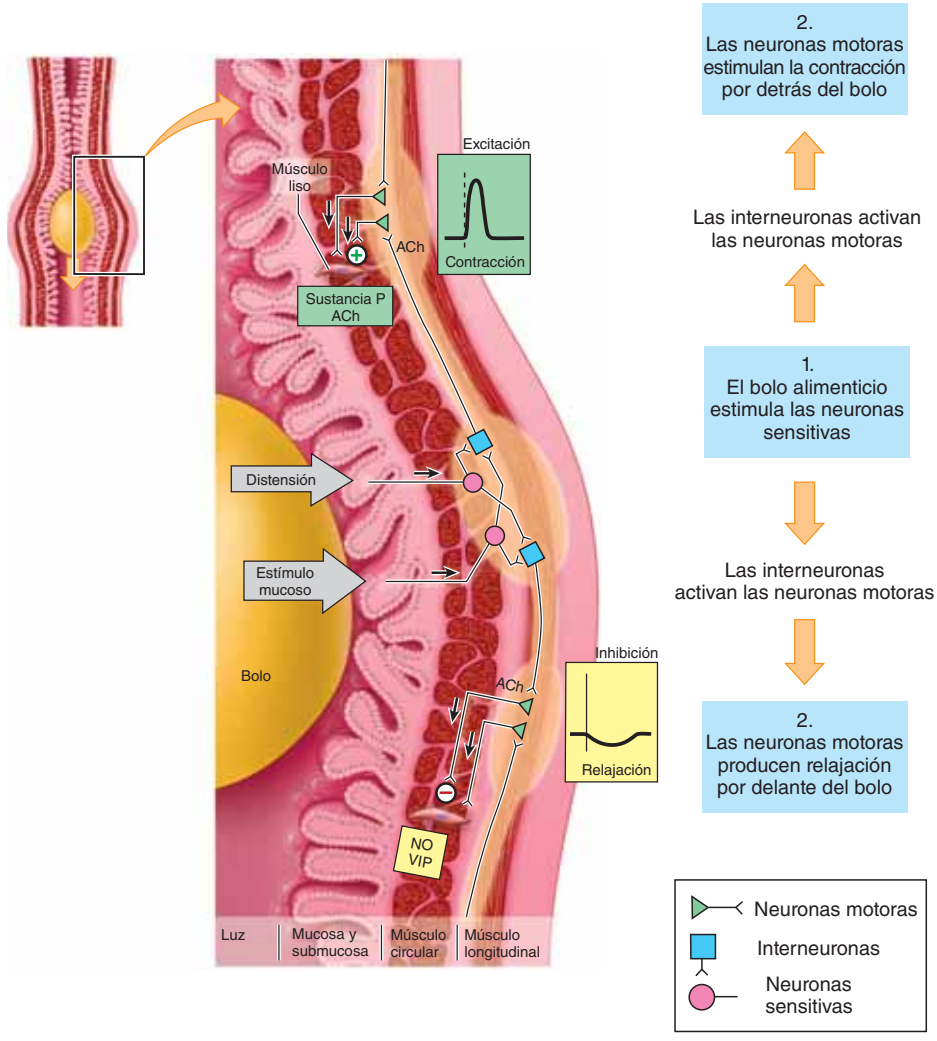


Figura 18-31 **El sistema nervioso entérico coordina la peristalsis.** Reflejos locales que incluyen al sistema nervioso entérico producen la peristalsis. Advierta que el sistema nervioso entérico consiste en neuronas motoras, interneuronas y neuronas sensitivas. Los neurotransmisores que estimulan la contracción del músculo liso se indican con una ⊕, mientras que los que inducen la relajación del mismo músculo se indican con una ⊖. (NO = óxido nítrico; VIP = péptido intestinal vasoactivo.)

paracrinos, y de manera extrínseca a través de las acciones de los nervios y hormonas ya descritos. Estos reflejos incluyen los siguientes:

1. El **reflejo gastroileal**, en el cual la actividad gástrica incrementada causa una mayor motilidad del íleon y de movimiento del quimo a través del esfínter ileocecal.
2. El **reflejo ileogástrico**, en el cual la distensión del íleon causa una reducción de la motilidad gástrica.
3. El **reflejo enteroentérico**, en el cual la sobredistensión de un segmento intestinal causa la relajación en el resto del intestino.

Regulación del jugo pancreático y de la secreción biliar

La llegada de quimo al duodeno estimula la fase intestinal de la regulación gástrica y, al mismo tiempo, estimula la secreción refleja de jugo pancreático y bilis. De este modo, la entrada de quimo adicional al duodeno es retrasada por los efectos inhibidores de reflejos neurales y enterogastrona, lo que permite que haya tiempo para que la carga de quimo previa en el duodeno sea digerida con la ayuda de enzimas del jugo pancreático y bilis. La secreción de jugo pancreático y bilis es estimulada por reflejos neurales que se inician en el duodeno y por la secreción de las hormonas duodenales colecistocinina y secretina.

Secreción de jugo pancreático

La secreción de enzimas pancreáticas (incluidas la tripsina, lipasa y amilasa) desde las células acinares es estimulada por la ACh liberada por el nervio vago y por la hormona CCK secretada por el duodeno. Tanto la ACh como la CCK estimulan las células acinares mediante el aumento del Ca^{2+} citoplásmico como segundo mensajero. La secretina, otra hormona duodenal, puede potenciar los efectos de la ACh y la CCK en las células acinares a través de la acción del AMP cíclico como segundo mensajero.

La secretina y la CCK son secretadas por el duodeno en respuesta a diferentes estímulos, y tienen diferentes efectos primarios. La secreción de CCK es estimulada por el contenido de proteína y grasa del quimo; la CCK a continuación estimula la secreción de las enzimas del jugo pancreático que ayudan a digerir estas moléculas. La proteína y grasa parcialmente digeridas son los estimuladores más potentes de la secreción de CCK, que disminuye conforme el quimo pasa del duodeno al yeyuno. Sin embargo, este pH bajo impera por un periodo corto debido a que la secretina estimula la producción de bicarbonato y su secreción en el jugo pancreático. Como el bicarbonato del jugo pancreático neutraliza el quimo ácido del duodeno, el jugo pancreático alcalino eleva con rapidez este pH bajo. Lo anterior ayuda a proteger la mucosa del duodeno y proporciona el pH ambiental para la actividad óptima de las enzimas digestivas del jugo pancreático.

Secreción de bilis

El hígado secreta bilis en forma continua, pero las comidas aumentan su secreción. Cuando la bilis llega al duodeno durante una comida, los ácidos biliares que regresan al hígado desde el intestino vía la vena porta (circulación enterohepática; figura 18-21) estimulan al hígado para que secrete más bilis. También participan factores endocrinos y reflejos neurales. La secretina estimula las células de los conductos biliares del hígado para que secreten bicarbonato en la bilis (lo que incrementa el volumen de bilis) y la CCK refuerza este efecto. La secreción de CCK en respuesta a las grasas del quimo estimula la contracción de la vesícula biliar, lo que aumenta el volumen biliar que llega al duodeno. En este contexto, la bilis emulsifica las grasas, lo que contribuye a su digestión. También, la llegada del quimo al duodeno produce un reflejo neural que estimula la contracción de la vesícula biliar.

PISTAS de investigación clínica

El dolor de Alan por debajo de su escápula derecha fue precipitado por comer mantequilla de cacahuate o tocino, pero no por comer alimentos como pollo o pescado sin piel.

- ¿Qué componente de los alimentos fue el determinante de la reacción dolorosa?
- ¿Cómo hizo tal componente alimenticio para provocar el dolor de Alan?

Efectos tróficos de las hormonas gastrointestinales

Los pacientes con tumores del píloro exhiben una secreción ácida excesiva e hiperplasia (crecimiento) de la mucosa gástrica. La remoción quirúrgica del píloro reduce la secreción gástrica y evita el crecimiento de la mucosa gástrica. En ocasiones, los pacientes con úlcera péptica se tratan por vagotomía —se secciona la porción del nervio vago que inerva el estómago—. La vagotomía también reduce la secreción ácida pero no tiene efecto en la mucosa gástrica. Estas observaciones sugieren que la hormona gastrina, que secreta la mucosa pilórica, puede ejercer efectos estimulantes, o *tróficos*, en la mucosa gástrica. Dicho de otra manera, la estructura de la mucosa gástrica depende de los efectos de la gastrina.

En el mismo sentido, la estructura de las células pancreáticas acinares (exocrinas) depende de los efectos tróficos de la CCK. Quizá esto explica por qué el páncreas, así como el tubo digestivo, se atrofian durante la inanición. Ya que los reflejos neurales parecen capaces de regular la digestión, tal vez la función primaria de las hormonas GI es trófica —es decir, mantener la estructura de sus órganos objetivo.

PUNTOS DE CONTROL

13a. Describa los mecanismos por retroalimentación posivos y negativos que operan durante la fase secretora gástrica de HCl y pepsinógeno.

13b. Describa los mecanismos participantes en la fase intestinal de la regulación gástrica, y explique por qué una comida grasa tarda más tiempo en abandonar el estómago que una comida baja en grasa.

14. Explique los mecanismos hormonales participantes en la producción y liberación de jugo pancreático y bilis.

15. Describa el sistema nervioso entérico e identifique algunos de los reflejos cortos que regulan la función intestinal.

18.7 DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE LOS ALIMENTOS

Los polisacáridos y polipéptidos son hidrolizados en sus subunidades, las cuales se secretan en los capilares sanguíneos. Las sales biliares emulsifican las grasas, que luego son hidrolizadas en ácidos grasos y monoglicéridos, y absorbidas por las células epiteliales intestinales. Cuando se hallan dentro de las células epiteliales, los triglicéridos se resintetizan, se combinan con proteínas y se secretan en el líquido linfático.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

16. Describir los procesos participantes en la digestión y absorción de carbohidratos y proteínas.

17. Describir los procesos participantes en la digestión, absorción y transporte de los lípidos dietéticos.

El valor calórico (energético) de los alimentos deriva sobre todo de su contenido en carbohidratos, lípidos y proteínas. En la dieta estadounidense promedio, los carbohidratos representan

Cuadro 18-7 | Características de las principales enzimas digestivas

Enzima	Sitio de acción	Fuente	Sustrato	pH óptimo	Producto(s)
Amilasa salival	Boca	Saliva	Almidón	6.7	Maltosa
Pepsina	Estómago	Glándulas gástricas	Proteínas	1.6-2.4	Polipéptidos más cortos
Amilasa pancreática	Duodeno	Jugo pancreático	Almidón	6.7-7.0	Maltosa, maltriosa y oligosacáridos
Tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasa	Intestino delgado	Jugo pancreático	Polipéptidos	8.0	Aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos
Lipasa pancreática	Intestino delgado	Jugo pancreático	Triglicéridos	8.0	Ácidos grasos y monoglicéridos
Maltasa	Intestino delgado	Borde en cepillo de las células epiteliales	Maltosa	5.0-7.0	Glucosa
Sucrasa	Intestino delgado	Borde en cepillo de las células epiteliales	Sacarasa	5.0-7.0	Glucosa + fructosa
Lactasa	Intestino delgado	Borde en cepillo de las células epiteliales	Lactosa	5.8-6.2	Glucosa + galactosa
Aminopeptidasa	Intestino delgado	Borde en cepillo de las células epiteliales	Polipéptidos	8.0	Aminoácidos, dipéptidos, tripéptidos

casi 50% de las calorías totales, las proteínas de 11 a 14%, y los lípidos completan el resto. Estas moléculas de los alimentos consisten de manera primaria en largas combinaciones de subunidades (monómeros) que las reacciones hidrolíticas deben digerir para dar lugar a monómeros libres antes de que sea posible su absorción. Las características de las principales enzimas digestivas se resumen en el cuadro 18-7.

Digestión y absorción de carbohidratos

La mayoría de los carbohidratos se ingiere como almidón, un largo polisacárido de glucosa en forma de cadenas rectas con ramificaciones ocasionales (figura 2-15). Los azúcares de ingestión más común son la sacarosa (azúcar de mesa, un disacárido de glucosa y fructosa; figura 2-16) y la lactosa (azúcar de la leche, un disacárido de glucosa y galactosa). La digestión del almidón comienza en la boca con la acción de la **amilasa salival**. Esta enzima separa algunos de los enlaces entre moléculas de glucosa adyacentes, pero la mayoría de la gente no mastica tanto los alimentos como para que en la boca tenga lugar una digestión suficiente. La acción digestiva de la amilasa salival se detiene algunos momentos después de que el bolo deglutido entra en el estómago porque esta enzima se inactiva en el pH bajo del jugo gástrico.

Por consiguiente, la digestión del almidón ocurre sobre todo en el duodeno como resultado de la acción de la **amilasa pancreática**. Esta enzima divide las cadenas rectas del almidón para producir el disacárido *maltosa* y el trisacárido *maltriosa*. Sin embargo, la amilasa pancreática no puede hidrolizar el enlace entre las moléculas de glucosa en los sitios donde el almidón se ramifica. En consecuencia, junto con la maltosa y la maltriosa se liberan cadenas ramificadas cortas de moléculas de glucosa llamadas *oligosacáridos,* tras la actividad de esta enzima (figura 18-32).

Enzimas del borde en cepillo localizadas en las microvellosidades de las células epiteliales del intestino delgado hidrolizan la maltosa, maltriosa y los oligosacáridos en monosacáridos. Las enzimas del borde en cepillo también hidrolizan los disacáridos sacarosa y lactosa en sus monosacáridos constitutivos. Estos monosacáridos a continuación son movidos a través de la membrana del borde en cepillo mediante transporte activo secundario. Una molécula de glucosa es cotransportada con dos Na^+ (figura 6-20) hacia el citoplasma de las células epiteliales. La glucosa a continuación se mueve mediante difusión facilitada por medio de transportadores GLUT a través de la membrana basolateral hacia el líquido intersticial y la sangre capilar en la vellosidad. De esta manera, los monosacáridos absorbidos entran a la vena porta hepática y viajan al hígado. La absorción de Na^+ que acompaña la absorción de glucosa (y otros nutrientes) da lugar al movimiento simultáneo de Cl^- debido a la diferencia de potencial creada por el transporte de Na^+. El agua sigue al NaCl por medio de la ruta paracelular entre células epiteliales (sección 6.3) y es absorbida hacia la sangre junto con la glucosa y el NaCl.

Digestión y absorción de proteínas

La digestión de las proteínas comienza en el estómago con la acción de la pepsina. Algunos aminoácidos se liberan en el estómago, pero los productos principales de la digestión de la pep-

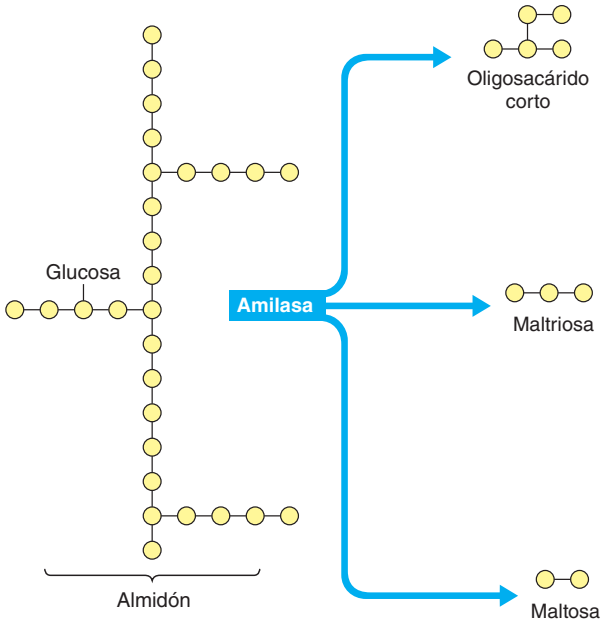


Figura 18-32 **Acción de la amilasa pancreática.**
La amilasa pancreática digiere el almidón en maltosa, maltriosa y oligosacáridos cortos que contienen sitios de ramificación en la cadena de moléculas de glucosa.

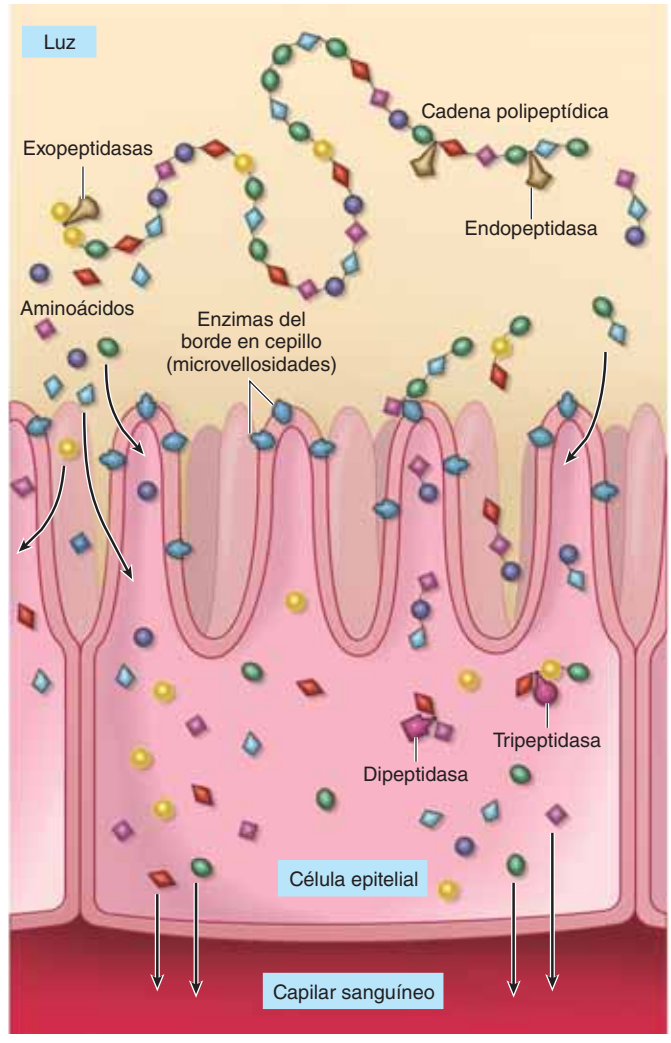


Figura 18-33 **Digestión y absorción de proteínas.**
La acción de las enzimas del jugo pancreático y las enzimas del borde en cepillo digiere las cadenas polipeptídicas de las proteínas en aminoácidos libres, péptidos y tripéptidos. Los aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos ingresan en las células epiteliales duodenales. En el interior de estas células, los dipéptidos y tripéptidos resultan hidrolizados en aminoácidos libres, y estos productos se secretan en el líquido intersticial (no se muestra) y en el paso siguiente en los capilares, los cuales acaban por drenar en la vena porta.

sina son polipéptidos de cadena corta. La digestión de la pepsina contribuye a producir un quimo más homogéneo, pero no resulta esencial para la digestión completa de las proteínas que tiene lugar —incluso en gente con gastrectomías totales— en el intestino delgado.

La mayor parte de la digestión de las proteínas se produce en el duodeno y el yeyuno. Las enzimas del jugo pancreático **tripsina**, **quimotripsina** y **elastasa** dividen enlaces peptídicos internos de las cadenas polipeptídicas; por ello, estas enzimas se agrupan juntas como *endopeptidasas.* En contraste, las enzimas que separan aminoácidos del extremo de las cadenas polipeptídicas son *exopeptidasas.* Entre ellas se incluyen la enzima del jugo pancreático **carboxipeptidasa**, la cual separa aminoácidos del extremo carboxiterminal de las cadenas polipeptídicas, y la enzima del borde en cepillo **aminopeptidasa**. Esta última separa aminoácidos del extremo aminoterminal de las cadenas polipeptídicas.

Como resultado de la acción de estas enzimas, las cadenas polipeptídicas son digeridas en aminoácidos libres, dipéptidos y tripéptidos. Los aminoácidos libres son absorbidos a través de la membrana del borde en cepillo mediante diferentes transportadores de transporte activo secundario, la mayor parte de los cuales cotransporta los aminoácidos con Na^+. Los dipéptidos y tripéptidos ingresan en las células epiteliales por la acción de un solo acarreador de membrana que se caracterizó hace poco. Este acarreador funciona en el transporte secundario activo mediante un gradiente de H^+ para transportar dipéptidos y tripéptidos hacia el citoplasma celular. Dentro del citoplasma, los dipéptidos y tripéptidos son hidrolizados hacia aminoácidos libres, que se mueven a través de la membrana basolateral mediante difusión facilitada hacia el líquido intersticial y a continuación hacia la sangre capilar (figura 18-33). De esta manera, los aminoácidos absorbidos entran en la sangre llevada al hígado mediante la vena porta hepática.

Los recién nacidos parecen capaces de absorber una cantidad sustancial de proteínas sin digerir (de allí que pueden absorber algunos anticuerpos de la primera leche materna o calostro); sin embargo, en los adultos sólo entran en la vena porta aminoácidos libres. Las proteínas extrañas de los alimentos, que pueden ser muy antigénicas, no ingresan por lo regular a la sangre. Una excepción interesante la representa la proteína tóxica que causa el botulismo, y que produce la bacteria *Clostridium botulinum.* Esta proteína es resistente a la digestión y, por tanto, se encuentra intacta cuando se absorbe en la sangre.

Digestión y absorción de lípidos

Las glándulas salivales y el estómago de los neonatos (recién nacidos) producen lipasas. No obstante, en los adultos se constata una digestión de lípidos escasa hasta que los glóbulos de lípidos del quimo ingresan en el duodeno. A través de los mecanismos que se describen a continuación, la llegada de los lípidos (en primer lugar triglicéridos, o grasa) al duodeno sirve como estímulo para la secreción de bilis. En un proceso llamado **emulsificación**, micelas de sales biliares se secretan en el duodeno, donde actúan como detergentes al romper las gotas de grasa y convertirlas en diminutas *gotas de emulsificación* de triglicéridos. Tenga en mente que la emulsificación no implica ninguna digestión química —este proceso no hidroliza los enlaces que unen al glicerol con los ácidos grasos.

PISTAS de investigación clínica

Alan presenta heces grasosas y un tiempo de coagulación prolongado.

- En vista de que ya se conoce la condición de Alan, ¿qué pudo haber causado sus heces grasosas?
- ¿Cómo puede relacionarse ello con el tiempo de coagulación prolongado? (*Pista:* la vitamina K, necesaria para la formación de algunos factores de la coagulación, es una vitamina liposoluble.)

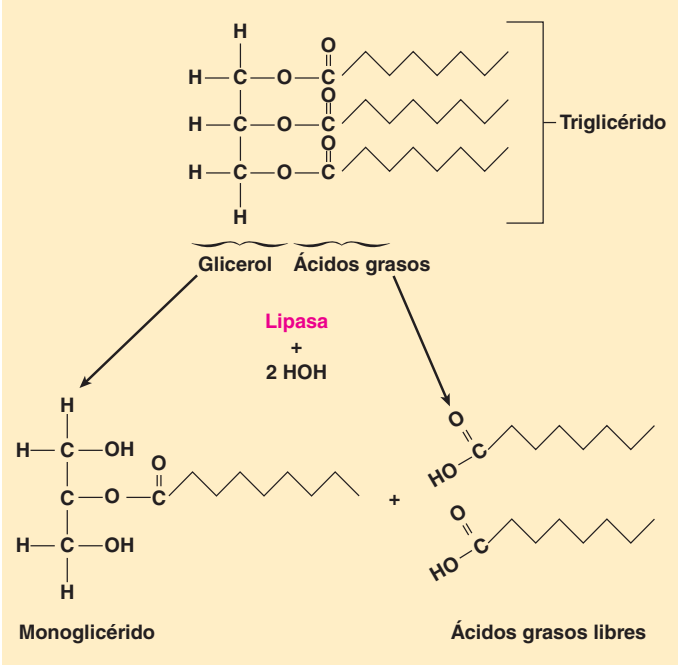


Figura 18-34 **Digestión de los triglicéridos.** La lipasa pancreática digiere grasa (triglicéridos) al separar el primero y el tercer ácidos grasos, lo cual produce ácidos grasos libres y un monoglicérido. Las líneas aserradas indican cadenas de hidrocarburos en los ácidos grasos.

Digestión de los lípidos

La emulsificación de la grasa ayuda en la digestión porque las gotitas de emulsificación más diminutas y numerosas presentan un área superficial más extensa que las gotitas de grasa sin emulsificar que llegan de manera original al duodeno. La digestión de las grasas se produce en la superficie de las gotitas a través de la acción enzimática de la **lipasa pancreática**, la cual recibe el apoyo en su acción de una proteína llamada *colipasa* (también secretada por el páncreas), que recubre las gotitas de emulsificación y "fija" la enzima lipasa a ellas. A través de la hidrólisis, la lipasa separa dos de los tres ácidos grasos de cada molécula de triglicérido, por lo cual libera *ácidos grasos libres* y *monoglicéridos* (figura 18-34). Asimismo, la **fosfolipasa A** digiere fosfolípidos como la lecitina en ácidos grasos y *lisolecitina* (parte restante de la molécula de lecitina después de eliminar dos ácidos grasos).

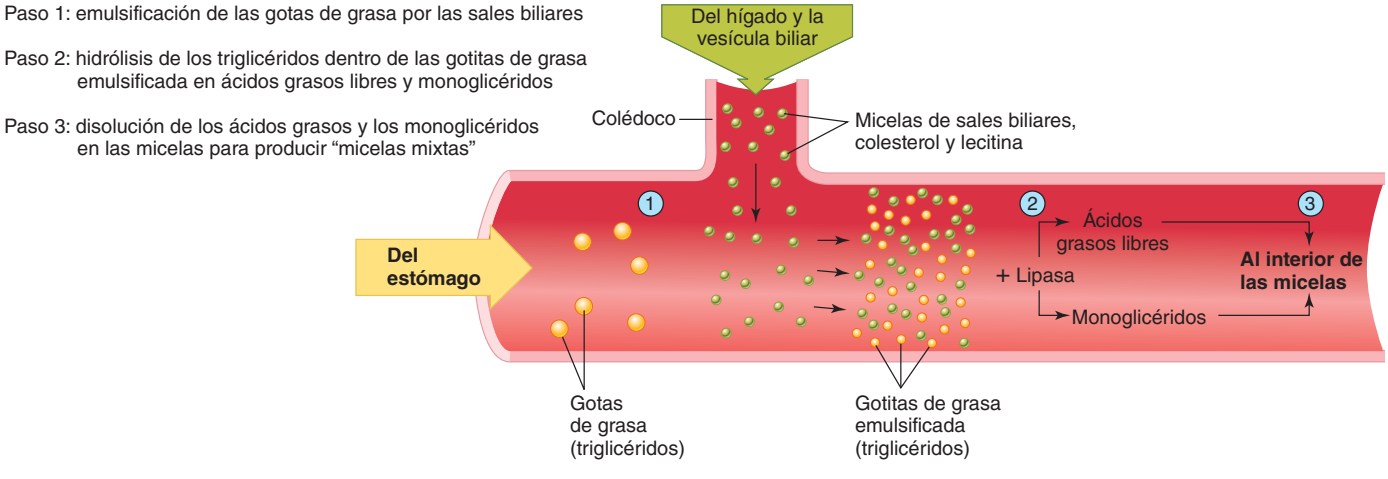


Figura 18-35 **Digestión y emulsificación de las grasas.** Los tres pasos indican el destino de la grasa en el intestino delgado. La digestión de la grasa (triglicéridos) libera ácidos grasos y monoglicéridos, los cuales se integran en las micelas de las sales biliares que el hígado secreta.

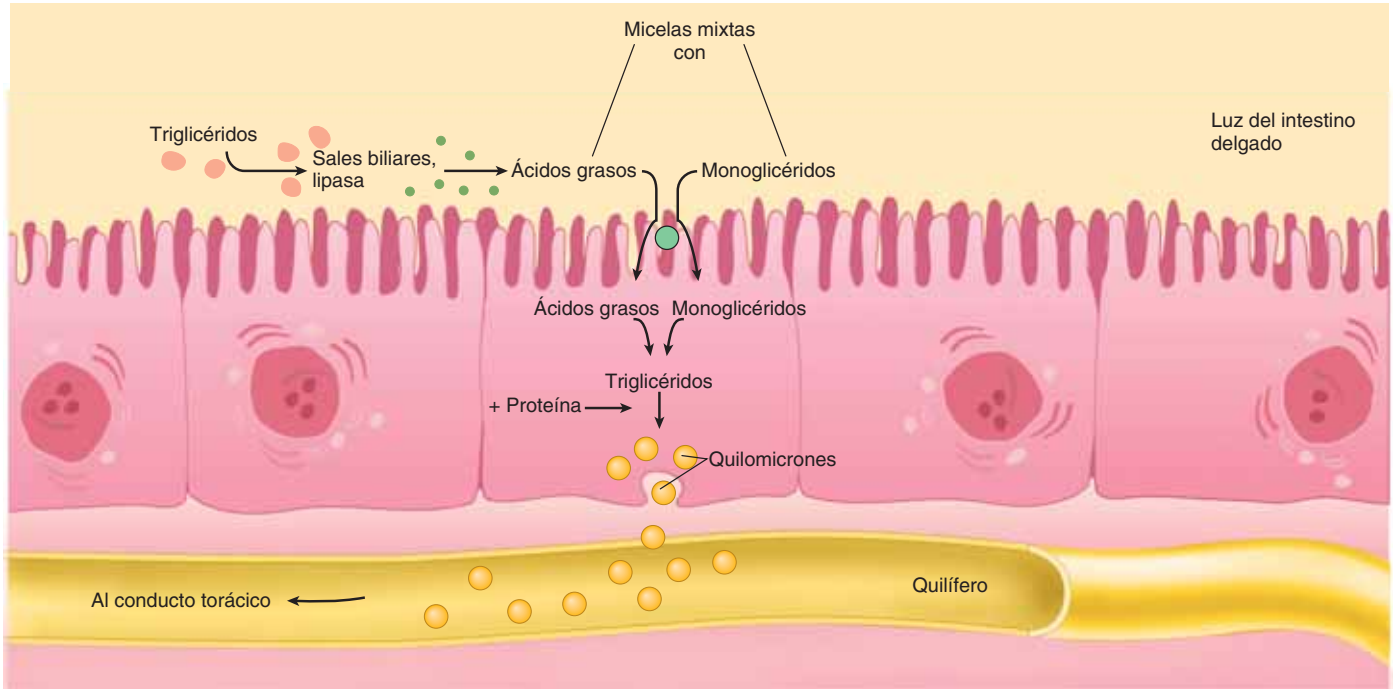


Figura 18-36 **Absorción de las grasas.** Las células epiteliales absorben los ácidos grasos y monoglicéridos de las micelas que se hallan en el interior del intestino delgado y en su citoplasma los convierten en triglicéridos. Acto seguido los combinan con proteínas para formar los quilomicrones, que ingresan en los vasos linfáticos (quilíferos) de las vellosidades. Estos vasos linfáticos transportan los quilomicrones al conducto torácico, el cual se encarga de vaciarlos en la sangre venosa (de la vena subclavia izquierda).

Los ácidos grasos libres, monoglicéridos y lisolecitina derivados de los lípidos digeridos son más polares que los lípidos sin digerir. Estos productos se integran con rapidez en las micelas de sales biliares, lecitina y colesterol de la bilis para formar *micelas mixtas* en el duodeno (figura 18-35). Luego, las micelas mixtas se mueven hacia el borde en cepillo del epitelio intestinal donde ocurre la absorción.

Absorción de los lípidos

Los ácidos grasos libres, monoglicéridos y lisolecitina pueden dejar las micelas y pasar a través de la membrana de las microvellosidades para entrar en las células epiteliales intestinales. Una vez dentro de la célula, estos productos se utilizan para *resintetizar* triglicéridos y fosfolípidos dentro de las células epiteliales. Este proceso es diferente al de la absorción de aminoácidos y monosacáridos, los cuales pasan a través de las células epiteliales sin ser modificados.

A continuación, triglicéridos, fosfolípidos y colesterol se combinan con proteínas dentro de las células epiteliales para formar unas partículas pequeñas llamadas **quilomicrones**. Estas diminutas combinaciones de lípidos y proteínas se secretan por exocitosis en el quilífero central (capilares linfáticos) de las vellosidades intestinales (figura 18-36). De este modo, los lípidos absorbidos pasan a través del sistema linfático y terminan por integrarse a la sangre venosa a través del conducto torácico (sección 13.8). Los quilomicrones en la sangre después de una comida adiposa hacen turbio el plasma sanguíneo que de otro modo es transparente (figura 18-37).

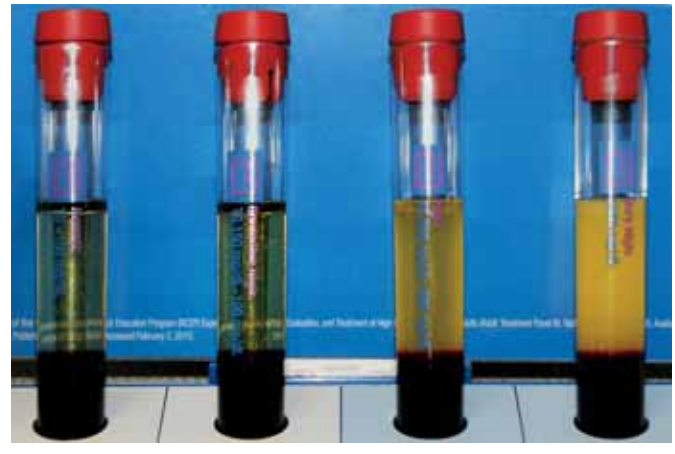


Figura 18-37 **Los quilomicrones pueden hacer turbio el plasma.** La turbidez del plasma es causada por triglicéridos unidos a partículas de proteína, como quilomicrones y otras lipoproteínas. Los cuatro tubos son una simulación de concentraciones crecientes de triglicéridos unidos a lipoproteína en el plasma. El tubo de la izquierda es plasma transparente, normal, con una concentración de triglicérido de menos de 150 mg/dl. Los tubos a su derecha tienen, respectivamente, concentración de triglicéridos alta limítrofe (150 a 199 mg/dl), alta (200 a 499 mg/dl) y muy alta (más de 500 mg/dl).

Cuadro 18-8 | Características de las proteínas acarreadoras de lípidos (lipoproteínas) encontradas en el plasma

Clase de lipoproteínas	Origen	Destino	Lípidos principales	Funciones
Quilomicrones	Intestino	Muchos órganos	Triglicéridos, otros lípidos	Liberan lípidos de origen dietético a las células del cuerpo
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	Hígado	Muchos órganos	Triglicéridos, colesterol	Liberan los triglicéridos producidos endógenamente a las células del cuerpo
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	Remoción intravascular de triglicéridos de las VLDL	Vasos sanguíneos, hígado	Colesterol	Liberan el colesterol de producción endógena a varios órganos
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	Hígado e intestino	Hígado y glándulas productoras de hormonas esteroideas	Colesterol	Eliminan y degradan el colesterol

Transporte de lípidos en la sangre

Cuando los quilomicrones entran en la sangre, adquieren un constituyente proteínico, o *apolipoproteína*, llamada *ApoE*. (La estructura de una partícula lipoproteínica se ilustra en la figura 13-32.) Ello permite a los quilomicrones unirse al receptor proteínico de la ApoE localizado en la membrana plasmática de las células endoteliales capilares de los músculos y el tejido adiposo. Entonces la enzima *lipoproteinlipasa* puede digerir el contenido de triglicéridos de los quilomicrones. Dicha enzima también se halla unida a la membrana plasmática de la célula endotelial. La hidrólisis de los triglicéridos libera ácidos grasos libres que circulan en el plasma ligados a albúmina y que los músculos esqueléticos pueden utilizar como fuente energética y el tejido adiposo para la síntesis de grasa de almacenamiento. Después de que el contenido de triglicéridos de los quilomicrones ha sido liberado, la *partícula remanente* que contiene colesterol se libera a la circulación, hasta que el hígado la toma.

El colesterol y los triglicéridos producidos por el hígado se combinan con otras apolipoproteínas y se secretan en la sangre como **lipoproteínas de muy baja densidad** (**VLDL**, del inglés *very-low-density lipoproteins*), las que liberan triglicéridos a diferentes órganos. Cuando los triglicéridos se extraen, las partículas de VLDL se convierten en **lipoproteínas de baja densidad** (**LDL**, del inglés *low-density lipoproteins*), la cual transporta colesterol a varios órganos, como los vasos sanguíneos. Este último hecho contribuye al desarrollo de aterosclerosis (sección 13.7). El colesterol excedente se regresa desde cualquier órgano al hígado fijo a las **lipoproteínas de alta densidad** (**HDL**, del inglés *high-density lipoproteins*).

Las partículas de HDL se unen a receptores de la pared de los vasos sanguíneos donde recogen fosfolípidos y colesterol libre. Una enzima enlaza el colesterol libre a los fosfolípidos y produce ésteres de colesterol. Debido a que los ésteres de colesterol son muy hidrofóbicos, se mueven hacia el centro de las partículas de HDL, e impiden a éstas continuar recogiendo colesterol libre desde las células de los vasos sanguíneos. Después de que las partículas de HDL completan su carga de colesterol, se despegan de la pared vascular y se trasladan al hígado para deshacerse de su carga de colesterol. Como consecuencia de esta actividad, una relación alta del colesterol HDL con respecto al colesterol total provee protección contra la aterosclerosis. Las características de las diferentes lipoproteínas se resumen en el cuadro 18-8.

PUNTOS DE CONTROL

16a. Liste las enzimas participantes en la digestión de los carbohidratos e indique sus orígenes, sitios de acción, sustratos y productos.

16b. Liste las enzimas participantes en la digestión de las proteínas e indique su origen y sitio de acción. También, precise si la enzima es una endopeptidasa o una exopeptidasa.

17a. Describa la participación de la bilis en la digestión y absorción de las grasas. Explique cómo difiere la absorción de las grasas de la absorción de aminoácidos y monosacáridos.

17b. Delinee la vía y destino de una molécula de triglicérido y una molécula de colesterol en un quilomicrón dentro de una célula epitelial intestinal.

17c. El colesterol de la sangre puede fijarse a cualquiera de cuatro posibles lipoproteínas. Distinga entre dichas proteínas en términos del origen y destino del colesterol que transportan.

Interacciones

HPer Links (hiperlink de HP [*Human Physiology*]) del sistema digestivo con los sistemas corporales

Sistema tegumentario

- La piel produce vitamina D, la cual ayuda de manera indirecta a regular la absorción intestinal de Ca^{2+} (p. 693)
- El tejido adiposo de la hipodermis almacena triglicéridos (p. 120)
- El sistema digestivo suministra nutrimentos para todos los sistemas, incluido el sistema tegumentario (p. 621)

Sistema esquelético

- La matriz extracelular de los huesos almacena fosfato de calcio (p. 690)
- El intestino delgado absorbe Ca^{2+} y PO_4^{3-}, los cuales son necesarios para depositar hueso (p. 693)

Sistema muscular

- Las contracciones musculares son necesarias para masticar, deglutir, la peristalsis y la segmentación (p. 621)
- Los músculos esfinterianos contribuyen a regular el paso de materiales a lo largo del tubo digestivo (p. 621)
- El hígado elimina el ácido láctico que se produce durante el ejercitamiento de los músculos esqueléticos (p. 118)

Sistema nervioso

- Los nervios autónomos participan en la regulación del sistema digestivo (p. 644)
- El sistema nervioso entérico funciona como el sistema nervioso central para regular el intestino (p. 647)

Sistema endocrino

- La gastrina producida por el estómago ayuda a regular la secreción de jugo gástrico (p. 646)
- Numerosas hormonas secretadas por el intestino delgado regulan diferentes aspectos del sistema digestivo (p. 644)
- Una hormona producida por el intestino estimula los islotes pancreáticos para que secreten insulina (p. 678)
- El tejido adiposo secreta leptina, la que participa en la regulación del hambre (p. 673)
- El hígado extrae algunas hormonas de la sangre, las modifica químicamente y las excreta en la bilis (p. 639)

Sistema inmunitario

- El sistema inmunitario protege todos los órganos contra las infecciones, incluidos los del sistema digestivo (p. 494)
- Los vasos linfáticos transportan la grasa absorbida desde el intestino delgado al sistema venoso (p. 653)
- El hígado apoya al sistema inmunitario al metabolizar determinadas toxinas y excretarlas en la bilis (p. 639)
- La mucosa del tubo digestivo contiene ganglios linfáticos que protegen contra la enfermedad (p. 632)
- Los ácidos y enzimas secretados por el tubo digestivo proveen defensa inespecífica contra los microbios (p. 494)

Sistema circulatorio

- La sangre transporta los aminoácidos, monosacáridos y otras moléculas absorbidos desde el intestino al hígado, y desde éste a todos los órganos (p. 636)
- La vena porta es la vía que siguen algunas moléculas absorbidas que tienen circulación enterohepática (p. 697)
- La absorción intestinal de vitamina B_{12} (necesaria para la producción de glóbulos rojos) requiere factor intrínseco, que el estómago secreta (p. 625)
- El hierro debe absorberse a través del intestino para permitir una tasa normal de producción de hemoglobina (p. 412)
- El hígado sintetiza proteínas de la coagulación, albúmina plasmática y todas las demás proteínas plasmáticas excepto anticuerpos (p. 640)

Sistema respiratorio

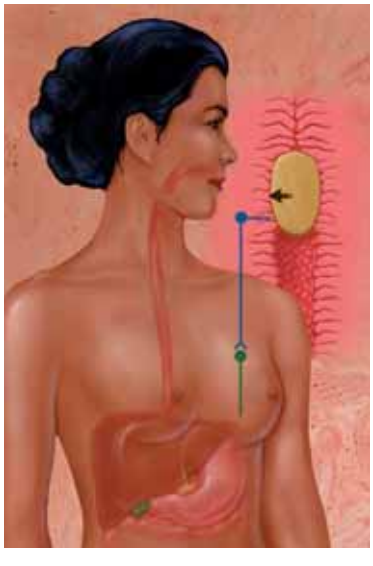
- Los pulmones proveen oxígeno para el metabolismo de todos los órganos, incluidos los del sistema digestivo (p. 533)
- El oxígeno provisto por el sistema respiratorio se utiliza para metabolizar las moléculas de los alimentos que el sistema digestivo suministra al cuerpo (p. 111)

Sistema urinario

- Los riñones eliminan los desechos metabólicos de todos los órganos, incluidos los del sistema digestivo (p. 582)
- Los riñones ayudan a convertir la vitamina D en la forma activa requerida para la absorción de calcio en el intestino (p. 693)

Sistema reproductor

- Los esteroides sexuales, en particular los andrógenos, estimulan la tasa de consumo de combustibles del cuerpo (p. 710)
- Durante el embarazo, el tubo digestivo de la madre provee gran parte de los nutrimentos que pasan a través de la placenta al embrión y al feto (p. 742)



RESUMEN de investigación clínica

Alan puede tener gastritis o una úlcera péptica, según lo hace suponer un dolor agudo en su estómago cuando bebe vino (un estimulante de la secreción de ácido gástrico). La inexistencia de fiebre y una cuenta leucocitaria normal descartan una inflamación causada por una apendicitis. La esclerótica amarillenta indica ictericia y este síntoma —junto a un tiempo de coagulación prolongado— podría estar causado por una enfermedad del hígado. Sin embargo, una enfermedad del hígado debería elevar los niveles en sangre de bilirrubina libre, que se encontraron normales. Los valores normales de urea y amoniaco en la sangre sugieren asimismo una función hepática normal. De manera similar, los valores normales de la amilasa pancreática son sugestivos de un páncreas sin ninguna afección.

Es más probable que los síntomas de Alan se deban a la presencia de cálculos biliares. Los cálculos biliares pueden obstruir el flujo normal de bilis y de esa forma obstaculizar la digestión normal de las grasas. Esto podría explicar las heces grasosas. La pérdida resultante de grasa dietética puede condicionar una deficiencia de vitamina K, la cual es una vitamina liposoluble requerida para la producción de varios factores de la coagulación (capítulo 13) —de allí el tiempo de coagulación prolongado—. El dolor puede estar provocado por alimentos aceitosos o grasosos (mantequilla de cacahuate, tocino), los cuales precipitan la contracción refleja de la vesícula biliar cuando la grasa llega al duodeno. La contracción de la vesícula biliar contra un conducto cístico o colédoco obstruido produce con frecuencia un dolor agudo referido a la parte inferior de la escápula derecha.

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 18 sobre *Úlcera péptica* y *Esprue celiaco* en el sitio de Connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.

connect
ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0—simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN

18.1 Introducción al sistema digestivo 620

A. La digestión de las moléculas de los alimentos incluye la hidrólisis de tales moléculas en sus subunidades constitutivas.
1. La digestión de los alimentos tiene lugar en la luz del tubo digestivo y es catalizada por enzimas específicas.
2. Los productos de la digestión se absorben a través de la mucosa intestinal y entran en la sangre o la linfa.

B. Desde el interior hacia afuera, las capas (o túnicas) del tubo digestivo son la mucosa, submucosa, muscular y serosa.
1. La mucosa consiste en un epitelio columnar simple, una capa de tejido conjuntivo llamada lámina propia, así como una delgada capa de músculo liso que se denomina muscular de la mucosa.
2. La submucosa está compuesta de tejido conjuntivo; la muscular consta de capas de músculo liso; la serosa es tejido conjuntivo recubierto por el peritoneo visceral.
3. La submucosa contiene el plexo submucoso y la muscular contiene el plexo mientérico de nervios autónomos.

18.2 Desde la boca al estómago 623

A. Ondas peristálticas de contracción impelen los alimentos a través del esfínter esofágico inferior hacia el estómago.

B. El estómago consiste en un cardias, fondo, cuerpo y píloro (antro). El píloro termina con el esfínter pilórico.
1. El revestimiento del estómago está plegado o arrugado y la superficie mucosa forma fovéolas gástricas que llevan hacia las glándulas gástricas.
2. Las células parietales de las glándulas gástricas secretan HCl; las células principales secretan pepsinógeno.
3. En el ambiente ácido del jugo gástrico, el pepsinógeno es convertido en la enzima activa digestiva de proteínas llamada pepsina.
4. Parte de la digestión de las proteínas ocurre en el estómago, pero la función más importante de éste es la secreción de factor intrínseco, el cual es necesario para la absorción de vitamina B_{12} en el intestino.

18.3 Intestino delgado 628

A. El intestino delgado se divide en duodeno, yeyuno e íleon. El colédoco y el conducto pancreático se vacían en el duodeno.

B. Extensiones de mucosa en forma de dedos llamadas vellosidades se proyectan a la luz, y en sus bases la mucosa forma sacos estrechos denominados criptas de Lieberkühn.
1. En las criptas se forman nuevas células epiteliales.

2. La membrana de las células epiteliales intestinales está plegada y forma microvellosidades. Este borde en cepillo de la mucosa incrementa el área superficial.

C. Las enzimas digestivas, llamadas enzimas del borde en cepillo, se localizan en las membranas de las microvellosidades.

D. El intestino delgado exhibe dos tipos principales de movimientos —peristalsis y segmentación.

18.4 Intestino grueso 632

A. El intestino grueso se divide en ciego, colon, recto y conducto anal.

1. El apéndice se encuentra fijo al extremo inferior del borde medial del ciego.
2. El colon consiste en las porciones ascendente, transversa, descendente y sigmoide.
3. Las saculaciones de la pared del intestino grueso se llaman haustros.

B. Las bacterias comensales de la microbiota intestinal son más numerosas en el intestino grueso, donde cumplen diversas funciones importantes que se requieren para la salud.

1. La microbiota intestinal produce algunas vitaminas del complejo B y vitamina K, así como ácidos grasos de cadena corta.
2. Las bacterias comensales de la microbiota intestinal contribuyen a proteger el tubo digestivo del daño de las respuestas inflamatorias a las bacterias patógenas.

C. El intestino grueso absorbe agua y electrólitos.

1. Aunque la mayor parte del agua que ingresa al tubo digestivo se absorbe en el intestino delgado, 1.5 a 2.0 L pasan al intestino grueso cada día. El intestino grueso absorbe alrededor de 90% de esa cantidad.
2. El Na^+ se absorbe en forma activa y el agua lo sigue en forma pasiva, de una manera análoga a la reabsorción de NaCl y agua en los túbulos renales.

D. La defecación se produce cuando los esfínteres anales se relajan y la contracción de otros músculos eleva la presión rectal.

18.5 Hígado, vesícula biliar y páncreas 635

A. El hígado, el órgano interno más voluminoso, está compuesto de unidades funcionales llamadas lobulillos.

1. Los lobulillos hepáticos consisten en placas de células hepáticas separadas por capilares sinusoides.
2. La sangre fluye desde la periferia de cada lobulillo, donde la arteria hepática y la vena porta se vacían, a través de los sinusoides y sale por la vena central.
3. La bilis fluye dentro de las placas de hepatocitos, en canalículos, a los conductos biliares.
4. Las sustancias excretadas en la bilis pueden retornar al hígado en la sangre portal. A esto se le llama circulación enterohepática.
5. La bilis consiste en un pigmento llamado bilirrubina, sales biliares, colesterol y otras moléculas.
6. El hígado desintoxica la sangre mediante la excreción de sustancias en la bilis, por fagocitosis, y a través de la inactivación química.
7. El hígado modifica las concentraciones plasmáticas de proteínas, glucosa, triglicéridos y cuerpos cetónicos.

B. La vesícula biliar almacena y concentra la bilis. También libera bilis a través de los conductos cístico y colédoco al duodeno.

C. El páncreas es tanto una glándula exocrina como endocrina.

1. La porción endocrina, conocida como islotes de Langerhans, secreta las hormonas insulina y glucagon.
2. Los ácinos exocrinos del páncreas producen jugo pancreático, el cual contiene varias enzimas digestivas y bicarbonato.

18.6 Regulación del sistema digestivo 644

A. La regulación de la función gástrica ocurre en tres fases.

1. En la fase cefálica, la actividad de los centros cerebrales más altos, a través de los nervios vagos, estimula la secreción de jugo gástrico.
2. En la fase gástrica, el contenido gástrico y la hormona gastrina, secretada por la mucosa gástrica, controlan la secreción de HCl y pepsina.
3. En la fase intestinal, los reflejos neurales y la secreción hormonal del duodeno inhiben la actividad del estómago.

B. Cuando menos en parte, la función intestinal es regulada por reflejos cortos y locales que coordina el sistema nervioso entérico.

1. El sistema nervioso entérico contiene interneuronas, neuronas sensitivas intrínsecas y neuronas motoras autónomas.
2. El sistema nervioso entérico, el cual produce la contracción del músculo liso por arriba del bolo y la relajación por abajo del bolo de quimo, coordina la peristalsis.
3. Los reflejos cortos incluyen el reflejo gastroileal, el reflejo ileogástrico y el reflejo enteroentérico.

C. La secreción de las hormonas secretina y colecistocinina (CCK) regula la secreción de jugo pancreático y de bilis.

1. La llegada del quimo ácido al duodeno estimula la secreción de secretina.
2. La secreción de CCK es estimulada por la presencia de grasa en el quimo que llega al duodeno.
3. La contracción de la vesícula biliar se produce en respuesta a un reflejo neural y a la secreción de CCK por el duodeno.

D. Las hormonas gastrointestinales pueden ser necesarias para el mantenimiento del tubo digestivo y los órganos digestivos accesorios.

18.7 Digestión y absorción de los alimentos 649

A. La digestión del almidón comienza en la boca a través de la acción de la amilasa salival.

1. La amilasa pancreática digiere el almidón en disacáridos y oligosacáridos de cadena corta.
2. La digestión completa en monosacáridos la consuman las enzimas del borde en cepillo.

B. La digestión de las proteínas comienza en el estómago a través de la acción de la pepsina.

1. El jugo pancreático contiene las enzimas digestivas de proteínas tripsina y quimotripsina, entre otras.
2. El borde en cepillo contiene enzimas digestivas que contribuyen a completar la digestión de las proteínas en aminoácidos.
3. Los aminoácidos, como los monosacáridos, se absorben y secretan en la sangre capilar que entra en la vena porta.

C. Los lípidos se digieren en el intestino delgado después de haber sido emulsificados por las sales biliares.

1. Los ácidos grasos libres y los monoglicéridos se integran en partículas llamadas micelas, formadas en su mayor parte por sales biliares, y se absorben en esta forma o como moléculas libres.
2. Una vez dentro de las células epiteliales de la mucosa, estas subunidades se utilizan para resintetizar triglicéridos.
3. En las células epiteliales, los triglicéridos, junto con proteínas, forman los quilomicrones, los cuales se secretan en el quilífero central de las vellosidades.
4. Los quilomicrones son transportados por la linfa al conducto torácico, desde el que entran en la sangre.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca del factor intrínseco es *correcta*?
   a. Es secretado por el estómago.
   b. Es un polipéptido.
   c. Promueve la absorción de vitamina B_{12} en el intestino.
   d. Ayuda a prevenir la anemia perniciosa.
   e. Todas son ciertas.
2. Las enzimas intestinales como la lactasa son (están):
   a. secretadas por el intestino en el quimo.
   b. producidas por las criptas intestinales (de Lieberkühn).
   c. producidas por el páncreas.
   d. fijas a la membrana celular de las microvellosidades en las células epiteliales de la mucosa.
3. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca de la secreción gástrica de HCl es *falsa*?
   a. Las células parietales secretan el HCl.
   b. El HCl hidroliza enlaces peptídicos.
   c. El HCl es necesario para la conversión del pepsinógeno en pepsina.
   d. El HCl es necesario para la actividad máxima de la pepsina.
4. La mayor parte de la digestión tiene lugar en:
   a. la boca.
   b. el estómago.
   c. el intestino delgado.
   d. el intestino grueso.
5. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la tripsina es *verdadera*?
   a. La tripsina deriva del tripsinógeno por la acción digestiva de la pepsina.
   b. La tripsina activa se secreta en los ácinos pancreáticos.
   c. La tripsina se produce en las criptas (de Lieberkühn).
   d. La enzima del borde en cepillo enterocinasa convierte el tripsinógeno en tripsina.
6. Durante la fase gástrica, la secreción de HCl y pepsinógeno es estimulada por:
   a. estimulación vagal que se origina en el cerebro.
   b. polipéptidos en la luz gástrica y por la secreción de gastrina.
   c. secretina y colecistocinina desde el duodeno.
   d. todas son ciertas.
7. La secreción de HCl por la mucosa del estómago es inhibida por
   a. reflejos neurales desde el duodeno.
   b. la secreción de una enterogastrona desde el duodeno.
   c. el descenso del pH gástrico.
   d. todas las anteriores.
8. El primer órgano en recibir los productos contenidos en la sangre de la digestión es:
   a. el hígado.
   b. el páncreas.
   c. el corazón.
   d. el cerebro.
9. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la sangre portal es *verdadera*?
   a. Contiene la grasa absorbida.
   b. Contiene las proteínas ingeridas.
   c. Se mezcla con bilis en el hígado.
   d. Se mezcla con sangre de la arteria hepática en el hígado.
10. La absorción de sal y agua es la principal función ¿de qué región del tubo digestivo?
    a. Esófago.
    b. Estómago.
    c. Duodeno.
    d. Yeyuno.
    e. Intestino grueso.
11. La colecistocinina (CCK) es una hormona que estimula:
    a. la producción de bilis.
    b. la liberación de enzimas pancreáticas.
    c. la contracción de la vesícula biliar.
    d. *a* y *b* son correctas.
    e. *b* y *c* son correctas.
12. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca de la vitamina B_{12} es *falsa*?
    a. La falta de esta vitamina puede producir anemia perniciosa.
    b. El factor intrínseco es necesario para la absorción de la vitamina B_{12}.
    c. El daño a la mucosa gástrica puede conducir a una deficiencia de vitamina B_{12}.
    d. La vitamina B_{12} se absorbe de manera primaria en el yeyuno.
13. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca de la digestión del almidón es *falsa*?
    a. Comienza en la boca.
    b. Tiene lugar en el estómago.
    c. Requiere la acción de la amilasa pancreática.
    d. Necesita una enzima del borde en cepillo para completarse.
14. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca de la digestión y absorción de las grasas es *falsa*?
    a. La emulsificación por las sales biliares incrementa la tasa de digestión de las grasas.
    b. La acción de la lipasa pancreática consiste en hidrolizar triglicéridos.
    c. Los triglicéridos son resintetizados a partir de monoglicéridos y ácidos grasos en las células epiteliales intestinales.
    d. Los triglicéridos, como las partículas llamadas quilomicrones, se absorben en los capilares sanguíneos de las vellosidades.
15. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca de la contracción del músculo liso intestinal es *verdadera*?
    a. Sucede de manera automática.
    b. Se incrementa por la estimulación nerviosa parasimpática.
    c. Produce segmentación.
    d. Todas son correctas.
16. ¿Cuál de las siguientes hormonas estimula la secreción de histamina desde las células ECL?
    a. Enterogastrona.
    b. Gastrina.
    c. Secretina .
    d. Colecistocinina.
17. ¿Cuál de los siguientes tipos de alimentos es más efectivo para desencadenar la fase intestinal de la regulación gástrica?
    a. Grasa.
    b. Almidón.
    c. Azúcares.
    d. Proteínas.
    e. Aminoácidos.
18. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto del hígado es *falsa*?
    a. Sus células no pueden regenerarse cuando son dañadas.
    b. Es el primer órgano en recibir las moléculas de los alimentos desde el intestino.
    c. Sus células están en contacto directo con la sangre.
    d. Las sangres arterial y venosa se mezclan a medida que circulan a través de los sinusoides.
    e. El hígado produce los ácidos biliares y los pigmentos biliares.

Pruebe su conocimiento

19. Explique cómo se regula la secreción gástrica de HCl y pepsina durante las fases cefálica, gástrica e intestinal.
20. Describa cómo se activan las enzimas pancreáticas en la luz del intestino. ¿Por qué son necesarios tales mecanismos?
21. Explique la función del bicarbonato en el jugo pancreático. ¿Cómo puede producirse una úlcera péptica en el duodeno?
22. Describa los mecanismos que se considera protegen la mucosa gástrica de la autodigestión. ¿Qué factores pueden ser responsables del desarrollo de una úlcera péptica en el estómago?
23. Explique por qué el páncreas se considera tanto una glándula exocrina como endocrina. Dada esta información, prediga qué efectos tendrá sobre la estructura y función pancreáticas la ligadura del conducto pancreático.
24. Explique cómo se produce la ictericia cuando: a) el sujeto porta cálculos biliares; b) el sujeto tiene una tasa de destrucción alta de glóbulos rojos, y c) el individuo padece una enfermedad hepática. ¿En cuál(es) caso(s) sería efectiva la fototerapia para la ictericia? Explique.
25. Describa los pasos implicados en la digestión y absorción de las grasas.
26. Distinga entre quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad.
27. Identifique las diferentes neuronas presentes en la pared del intestino y explique de qué manera tales neuronas participan en los "reflejos cortos". ¿Por qué en ocasiones el sistema nervioso entérico es denominado el "cerebro entérico"?
28. Delinee el curso del flujo de la sangre a través del hígado y discuta la significancia de ese patrón en términos de la desintoxicación de la sangre. Describa las enzimas y las reacciones intervinientes en tal desintoxicación.
29. Los fármacos que se toman para tratar la gastritis y el reflujo gastroesofágico incluyen inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores del receptor H_2 de la histamina, y amortiguadores. Proporcione ejemplos de cada tipo de fármaco y explique cómo es su mecanismo.
30. Describa los reflejos que controlan estómago, hígado, vesícula biliar y páncreas que se desencadenan con la llegada del quimo al duodeno.
31. Describa la microbiota intestinal, su localización y los posibles beneficios que puede conferir.

Pruebe su capacidad analítica

32. ¿Qué procedimiento quirúrgico tendría el efecto más acentuado en la digestión: a) la remoción del estómago (gastrectomía); b) la ablación del páncreas (pancreatectomía), o c) la extirpación de la vesícula biliar (colecistectomía)? Explique su razonamiento.
33. Describa las adaptaciones del tubo digestivo que pueden hacerlo más eficiente ya sea al incrementar el área superficial de absorción o el contacto entre partículas de alimentos y enzimas digestivas.
34. Explique de qué manera las células ECL de la mucosa gástrica funcionan como una vía final común para la regulación neural, endocrina y paracrina de la secreción de ácido gástrico. ¿Qué relación existe entre la misma y la efectividad de la intervención farmacológica para bloquear la secreción ácida excesiva?
35. Las enterotoxinas bacterianas estables al calor pueden causar un tipo de diarrea al estimular la enzima ciclasa de guanilato, la que aumenta los valores de GMP cíclico en las células intestinales. ¿Por qué se puede considerar al anterior como un ejemplo de mimetismo? ¿Cómo puede causar diarrea?
36. Los islotes pancreáticos secretan la hormona insulina en respuesta a un aumento en la concentración de glucosa en sangre. De manera sorpresiva, sin embargo, la secreción de insulina es mayor en respuesta a la glucosa oral que a la glucosa intravenosa. Explique cuál puede ser la razón de esto.
37. Las bacterias que forman parte de la microbiota intestinal suelen describirse como bacterias comensales. ¿Qué significado puede tener ello? Presente argumentos de que la interrelación se parece más al mutualismo.
38. Un fármaco deglutido como una píldora o cápsula quizá no se halle en suficiente medida en la circulación general como para ser efectivo. Explique diferentes mecanismos que pueden dar cuenta de este hecho. ¿Por qué un fármaco liberado por un parche dérmico o un aerosol nasal puede ser más efectivo que el mismo fármaco administrado por vía oral?
39. Explique la interrelación entre sangre y las enzimas desintoxicantes del hígado, y la posible interrelación entre las enzimas desintoxicantes del hígado y la Revolución Estadounidense.

Pruebe su habilidad cuantitativa

Refiérase a la figura 18-14 para responder las siguientes preguntas.

40. ¿Cuál es la frecuencia de producción de ondas lentas por minuto que se indica en esta figura?
41. ¿Alrededor de cuánto tiempo puede durar cada onda lenta (¿cuál es su duración?)?
42. Cada onda lenta y potencial de acción representan una despolarización total de ¿cuántos milivoltios (mV)?
43. Cada onda lenta tiene una despolarización (sin contar el potencial de acción) cercana a ¿cuántos milivoltios (mV)?

CAPÍTULO

19

Regulación del metabolismo

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Glucogénesis y glucogenólisis 117**
- **Metabolismo de lípidos 119**
- **Metabolismo de aminoácidos 122**
- **Difusión facilitada 143**
- **Glándulas suprarrenales 338**
- **Glándulas tiroides y paratiroides 342**
- **Páncreas y otras glándulas endocrinas 346**
- **Hígado, vesícula biliar y páncreas 635**
- **Digestión y absorción de los alimentos 649**

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

19.1 Requerimientos nutricionales 661
Índice metabólico y requerimientos calóricos 661
Requerimientos anabólicos 662
Vitaminas y minerales 663
Radicales libres y antioxidantes 667

19.2 Regulación del metabolismo de energía 668
Funciones reguladoras del tejido adiposo 669
Regulación del hambre e índice metabólico 671
Gastos calóricos 674
Regulación hormonal del metabolismo 675

19.3 Regulación de energía por los islotes pancreáticos 677
Regulación de la secreción de insulina y glucagon 677
Insulina y glucagon: estado absortivo 679
Insulina y glucagon: estado posabsortivo 679

19.4 Diabetes mellitus e hipoglucemia 681
Diabetes mellitus tipo 1 681
Diabetes mellitus tipo 2 683
Hipoglucemia 685

19.5 Regulación metabólica por hormonas suprarrenales, tiroxina y hormona de crecimiento 685
Hormonas suprarrenales 685
Tiroxina 687
Hormona de crecimiento 687

19.6 Regulación del equilibrio de calcio y fosfato 690
Depósito y resorción óseos 690
Regulación hormonal del hueso 691
1,25-dihidroxivitamina D_3 693
Control del equilibrio de calcio y fosfato por retroalimentación negativa 695

***Resumen* 696**

***Actividades de revisión* 698**



Investigación clínica

Lisa es una mujer de 44 años de edad con sobrepeso moderado que acudió al médico quejándose de náuseas, cefaleas, micción frecuente y sed continua; informó que tanto su madre como su tío son diabéticos. Una muestra de orina de Lisa no mostró evidencia de glucosuria. Ella regresó al día siguiente para proporcionar una muestra de sangre en ayunas y después se le practicó una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral. El médico recomendó un programa de disminución de peso y ejercicio leve, y mencionó que si éstos eran ineficaces, le recetaría píldoras.

Los términos y conceptos nuevos que encontrará en este capítulo comprenden:

- Sensibilidad a la insulina y el síndrome metabólico
- Resistencia a la insulina y alteración de la tolerancia a la glucosa

19.1 REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

Los requerimientos de energía del cuerpo deben satisfacerse mediante el valor calórico de los alimentos para evitar catabolismo de la grasa, los carbohidratos y la proteína propios del cuerpo. Las vitaminas y los minerales no proporcionan energía de manera directa, pero en lugar de eso se requieren para diversas reacciones enzimáticas.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. **Describir cómo diversos padecimientos afectan el índice metabólico.**
2. **Describir los requerimientos calóricos y anabólicos de la dieta, y las funciones de vitaminas específicas.**
3. **Identificar la naturaleza e importancia de los radicales libres.**

El tejido vivo se mantiene mediante el gasto constante de energía, la cual se obtiene de manera directa a partir del ATP, e indirecta a partir de la respiración celular de glucosa, ácidos grasos, cuerpos cetónicos, aminoácidos y otras moléculas orgánicas. Tales moléculas al final se obtienen a partir de los alimentos, aunque también es posible obtenerlas a partir del glucógeno, la grasa y la proteína almacenados en el organismo.

El valor energético de los alimentos por lo general se mide en **kilocalorías**. Una kilocaloría (kcal) es igual a 1 000 calorías; una caloría se define como la cantidad de calor requerida para aumentar la temperatura de 1 cm^3 de agua desde 14.5 hasta 15.5 °C. La cantidad de energía liberada como calor cuando se efectúa combustión de una cantidad de alimento *in vitro* es igual a la cantidad de energía liberada dentro de las células por medio del proceso de respiración aeróbica (figura 4-13). Esto es 4 kcal por gramo para carbohidratos o proteínas y 9 kcal por gramo para grasa. Cuando esta energía se libera mediante respiración celular, parte se transfiere hacia los enlaces de alta energía del ATP, y parte se pierde como calor.

Índice metabólico y requerimientos calóricos

El índice total de metabolismo corporal, o el **índice metabólico**, puede medirse mediante la cantidad de calor generada por el cuerpo, o la cantidad de oxígeno consumida por el cuerpo por minuto; ese índice está influido por diversos factores (figura 19-5). Así, por ejemplo, el índice metabólico aumenta por actividad física y por consumo de alimentos. El índice aumentado del metabolismo que acompaña a la asimilación de alimento puede durar más de 6 horas después de una comida.

La temperatura corporal también es un factor importante en la determinación del índice metabólico. Hay dos razones para esto: 1) la temperatura en sí influye sobre el índice de reacciones químicas y 2) el hipotálamo contiene *centros de control de la temperatura*, así como células sensibles a temperatura que actúan como sensores para cambios de la temperatura corporal. En respuesta a desviaciones desde un "punto de ajuste" para la temperatura corporal (capítulo 1), las áreas de control del hipotálamo pueden dirigir respuestas fisiológicas que ayudan a corregir las desviaciones y mantienen una temperatura corporal constante. Así, los cambios de la temperatura corporal se acompañan de respuestas fisiológicas que influyen sobre el índice metabólico total.

APLICACIÓN CLÍNICA

Durante una intervención quirúrgica a corazón abierto o del encéfalo a menudo se induce **hipotermia** (temperatura corporal baja) —donde la temperatura corporal central se disminuye a cifras entre 26 y 32.5 °C (78 y 90 °F)—. El anestésico general disminuye las respuestas compensadoras a la temperatura disminuida, y la temperatura corporal más baja reduce drásticamente las necesidades de oxígeno de los tejidos. En estas condiciones, el corazón puede detenerse y el sangrado se reduce de manera significativa.

El índice metabólico (medido por el índice de consumo de oxígeno) en una persona despierta, relajada, 12 a 14 horas después de comer y, a una temperatura cómoda, se conoce como **índice metabólico basal** (**BMR**, del inglés *basal metabolic rate*). El BMR está determinado sobre todo por la edad, el sexo y el área de superficie corporal de la persona, pero también está influido de manera importante por la magnitud de secreción de hormona tiroidea. Una persona con hipertiroidismo tiene un BMR anormalmente alto y una con hipotiroidismo tiene un BMR bajo. El BMR puede estar influido por la herencia genética; al menos algunas familias propensas a obesidad pueden tener un BMR bajo genéticamente determinado.

Sin embargo, en general, las diferencias individuales de los requerimientos de energía se deben principalmente a diferencias de actividad física. El gasto diario de energía puede variar desde 1 300 hasta 5 000 calorías por día. Los valores promedio para personas que no desempeñan trabajo manual pesado pero que son activas durante su tiempo libre son de alrededor

de 2 900 kcal por día para varones y 2 100 kcal por día para mujeres. Las personas que realizan trabajos de oficina, los profesionales, los agentes de ventas y personas que tienen ocupaciones de ese tipo consumen hasta 5 kcal por minuto durante el trabajo. Las ocupaciones más demandantes desde el punto de vista físico llegan a requerir gastos de energía de 7.5 a 10 kcal por minuto.

Cuando la ingestión calórica es mayor que los gastos de energía (un *balance de energía positivo*), las calorías excesivas se almacenan principalmente como grasa. Esto es cierto al margen de la fuente de las calorías —carbohidratos, proteína o grasa— porque estas moléculas pueden convertirse en grasa mediante las vías metabólicas descritas en el capítulo 5 (figura 5-18).

Se pierde peso cuando el valor calórico de los alimentos es menor que la cantidad de calorías requerida por la respiración celular durante un periodo (cuando hay un *balance de energía negativo*). Por ende, la pérdida de peso puede lograrse al hacer dieta sola o en combinación con un programa de ejercicio para aumentar el índice metabólico. En el cuadro 19-1 se resume el gasto calórico relacionado con diferentes formas de ejercicio. Empero, experimentos recientes demuestran por qué a menudo es tan difícil perder peso (o subir de peso). Cuando se mantuvo a sujetos a 10% menos de su peso habitual, su índice metabólico disminuyó; cuando se les mantuvo a 10% más de su peso corporal habitual, su índice metabólico aumentó. Parece ser que el cuerpo defiende su peso habitual mediante alterar el gasto de energía, así como al regular la ingestión de alimento.

Requerimientos anabólicos

Además de proporcionar energía al cuerpo, el alimento también provee las materias primas para las reacciones de síntesis —llamadas en conjunto **anabolismo**— que ocurren de modo constante dentro de las células del cuerpo. Las reacciones anabólicas incluyen las que sintetizan DNA y RNA, proteína, glucógeno, triglicéridos y otros polímeros. Estas reacciones anabólicas deben ocurrir en forma constante para reemplazar las moléculas que se hidrolizan hacia sus monómeros componentes. Estas reacciones de hidrólisis, junto con las reacciones de respiración celular que finalmente desintegran los monómeros hacia dióxido de carbono y agua, en conjunto reciben el nombre de **catabolismo**.

Al actuar por medio de cambios de la secreción hormonal, el ejercicio y el ayuno aumentan el catabolismo de glucógeno y la grasa almacenados, y de la proteína corporal. Estas moléculas también se desintegran a un cierto índice en una persona que no está haciendo ejercicio ni está en ayuno. Algunos de los monómeros así formados (aminoácidos, glucosa y ácidos grasos) se usan de inmediato para resintetizar proteína corporal, glucógeno y grasa. Con todo, parte de la glucosa derivada del glucógeno almacenado, y de los ácidos grasos derivados de los triglicéridos almacenados, se usa para proporcionar energía en el proceso de respiración celular. Por esta razón, deben obtenerse nuevos monómeros a partir de los alimentos para evitar una declinación continua de la cantidad de proteína, glucógeno y grasa en el cuerpo.

El *índice de recambio* de una molécula particular es el índice al cual se desintegra y se vuelve a sintetizar. Por ejemplo, el recambio diario promedio para proteínas es de 150 g/día, pero dado que muchos de los aminoácidos derivados del catabolismo de proteínas corporales pueden volver a usarse en la síntesis de proteína, una persona sólo necesita alrededor de 35 g/día de proteína en la dieta. Cabe hacer notar que éstas son cifras promedio, y variarán de acuerdo con diferencias individuales del tamaño, el sexo, la edad, aspectos genéticos y actividad física. El recambio diario promedio para grasa es de alrededor de 100 g/día, pero se requiere muy poca en la dieta (salvo la que proporciona vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales), puesto que la grasa puede producirse a partir del exceso de carbohidratos.

Las cantidades mínimas de proteína y grasa en la dieta requeridas para satisfacer el índice de recambio sólo son adecuadas y proporcionan cantidades suficientes de los aminoácidos y ácidos grasos esenciales. Estas moléculas se llaman *esenciales* porque no pueden sintetizarse en el cuerpo y se deben obtener en la dieta. Los nueve **aminoácidos esenciales** son lisina, triptófano, fenilalanina, treonina, valina, metionina, leucina, isoleucina e histidina. Los **ácidos grasos esenciales** son ácido linoleico y ácido α-linolénico.

Los ácidos grasos insaturados —aquellos con dobles enlaces entre los carbonos— se caracterizan por la ubicación del primer doble enlace. El ácido linoleico, que se encuentra en el aceite de maíz, contiene 18 carbonos y dos dobles enlaces. Tiene su primer doble enlace en el sexto carbono del extremo metilo (CH_3) y, por ende, se designa como ácido graso *n-6* (u omega-6). El ácido α-linolénico también tiene 18 carbonos, pero tiene tres dobles enlaces. Más importante para la salud, su primer doble enlace está en el tercer carbono desde el extremo metilo. Los ácidos grasos que tienen su primer doble enlace en el tercer carbono desde el extremo metilo se describen como **ácidos grasos omega-3** (o *n-3*).

Los mamíferos carecen de las enzimas necesarias para insertar el doble enlace en las posiciones n-6 o n-3 y, así, deben comer ácidos linoleico y α-linolénico en su dieta. La mayoría de las personas obtiene derivados del ácido α-linolénico (ácidos grasos n-3 conocidos como EPA y DHA, que se describen en el recuadro siguiente Aplicación para una buena forma física) principalmente a partir del pescado. Los estudios sugie-

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

Los esquimales (inuits) que comen una dieta tradicional de pescado, foca, y carne de ballena tienen una concentración sorprendentemente baja de triglicéridos y colesterol en sangre, y una incidencia baja de cardiopatía isquémica, a pesar del alto contenido de grasa y colesterol de sus alimentos. Varios estudios sugieren que los ácidos grasos omega-3 de los pescados de agua fría son la fuente del aparente efecto protector. Los ácidos grasos omega-3 del pescado incluyen *ácido eicosapentaenoico*, o *EPA* (con 20 carbonos), y el *ácido docosahexaenoico*, o *DHA* (con 22 carbonos). Los ácidos grasos omega-3 quizá ayuden a inhibir la función plaquetaria en la formación de trombos, la progresión de la aterosclerosis, o las arritmias ventriculares. Con base en la evidencia disponible, la *American Heart Association* recomienda que las personas consuman al menos dos raciones de pescado —en particular pescado grasoso (salmón, sardinas, trucha, caballa y arenque)— cada semana.

ren que los ácidos grasos omega-3 quizá ofrezcan cierta protección contra enfermedad cardiovascular.

Vitaminas y minerales

Las vitaminas son moléculas orgánicas pequeñas que sirven como coenzimas en reacciones metabólicas, o que tienen otras funciones muy especializadas. Deben obtenerse en la dieta porque el cuerpo no las produce o lo hace en cantidades insuficientes. (La vitamina D se produce en cantidades limitadas en la piel, y las vitaminas B y K son producidas por las bacterias intestinales.) Hay dos clases de vitaminas: liposolubles e hidrosolubles. Las **vitaminas liposolubles** incluyen las vitaminas A, D, E y K; las **vitaminas hidrosolubles** comprenden la tiamina (vitamina B_1), riboflavina (B_2), niacina (B_3), piridoxina (B_6), ácido pantoténico (B_5), biotina (B_7), ácido fólico (B_9), cianocobalamina (B_{12}) y vitamina C (ácido ascórbico). El cuadro 19-2 lista las dosis recomendadas de estas vitaminas en la dieta.

Cuadro 19-1 | Energía consumida (en kilocalorías por minuto) en diferentes tipos de actividades

	Peso en kilogramos (libras)			
Actividad	**47.67 a 52.21 (105 a 115)**	**57.65 a 62.19 (127 a 137)**	**72.64 a 77.18 (160 a 170)**	**82.62 a 87.16 (182 a 192)**
Calistenia	3.91	4.50	7.33	7.91
Caminar				
3.1 km/h (2 mph)	2.40	2.80	3.30	3.60
4.8 km/h (3 mph)	3.90	4.50	6.30	6.80
6.4 km/h (4 mph)	4.50	5.20	6.10	6.80
Ciclismo				
19 km/h (10 mph)	5.41	6.16	7.33	7.91
Estacionario, 19 km/h (10 mph)	5.50	6.25	7.41	8.16
Danza				
Aeróbica	5.83	6.58	7.83	8.58
Contradanza	5.50	6.25	7.41	8.00
Esquí				
Cuesta abajo	7.75	8.83	10.41	11.50
A campo traviesa, 8.0 km/h (5 mph)	9.16	10.41	12.25	13.33
A campo traviesa, 14.4 km/h (9 mph)	13.08	14.83	17.58	19.33
Jardinería, escarda, cavadura	5.08	5.75	6.83	7.50
Natación, crol				
18.3 m (20 yardas) por minuto	3.91	4.50	5.25	5.83
36.5 m (40 yardas) por minuto	7.83	8.91	10.50	11.58
50.2 m (55 yardas) por minuto	11.00	12.50	14.75	16.25
Remo, en aparato				
Modalidad fácil	3.91	4.50	5.25	5.83
Modalidad intensa	8.58	9.75	11.50	12.66
Trote (jogging)				
8.8 km/h (5.5 mph)	8.58	9.75	11.50	12.66
10.4 km/h (6.5 mph)	8.90	10.20	12.00	13.20
12.8 km/h (8.0 mph)	10.40	11.90	14.10	15.50
14.4 km/h (9.0 mph)	12.00	13.80	16.20	17.80

Vitaminas hidrosolubles

Los derivados de las vitaminas hidrosolubles sirven como coenzimas en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas; por ejemplo, la **tiamina** se necesita para la actividad de la enzima que convierte al ácido pirúvico en acetil coenzima A. La **riboflavina** y la **niacina** se necesitan para la producción de FAD y NAD, respectivamente. El FAD y el NAD sirven como coenzimas que transfieren hidrógenos durante la respiración celular (figura 4-17). La **piridoxina** es un cofactor para las enzimas involucradas en el metabolismo de aminoácidos. Así, las deficiencias de las vitaminas hidrosolubles pueden tener efectos difundidos en el cuerpo (cuadro 19-3).

Los *radicales libres* son moléculas altamente reactivas que portan un electrón no pareado. Pueden dañar tejidos al eliminar un electrón de otras moléculas y, así, oxidarlas. La **vitamina C** (una vitamina hidrosoluble) y la vitamina E (una vitamina liposoluble) funcionan como *antioxidantes* por medio de su capacidad para desactivar radicales libres. Estas vitaminas pueden proporcionar protección contra algunas de las enfermedades que pueden originarse por radicales libres.

Vitaminas liposolubles

La **vitamina E** tiene importantes funciones antioxidantes, como se describirá en breve. También actúa sobre el sistema

Cuadro 19-2 | Raciones recomendadas de vitaminas y minerales en la dieta[1]

							Vitaminas liposolubles			
		Peso[2]		Estatura[2]						
Categoría	Edad (años) o estado	(kg)	(lb)	(cm)	(pulg)	Proteína (g)	Vitamina A (µg RE)[3]	Vitamina D (µg)[4]	Vitamina E (mg α-TE)[5]	Vitamina K (µg)
Lactantes	0.0-0.05	6	13	60	24	13	375	7.5	3	5
	0.5-1	9	20	71	28	14	375	10	4	10
Niños	1-3	13	29	90	35	16	400	10	6	15
	4-6	20	44	112	44	24	500	10	7	20
	7-10	28	62	132	52	28	700	10	7	30
Varones	11-14	45	99	157	62	45	1 000	10	10	45
	15-18	66	145	176	69	59	1 000	10	10	65
	19-24	72	160	177	70	58	1 000	10	10	70
	25-50	79	174	176	70	63	1 000	5	10	80
	51+	77	170	173	68	63	1 000	5	10	80
Mujeres	11-14	46	101	157	62	45	800	10	8	45
	15-18	55	120	163	64	44	800	10	8	55
	19-24	58	128	164	65	46	800	10	8	60
	25-50	63	138	163	64	50	800	5	8	65
	51+	65	143	160	63	50	800	5	8	65
Embarazadas						60	800	10	10	65
Lactando	Primeros 6 meses					65	1 300	10	12	65
	Segundos 6 meses					62	1 200	10	11	65

[1] Las relaciones, expresadas como las ingestiones diarias promedio con el tiempo, tienen el propósito de tomar en cuenta variaciones individuales entre las personas más normales como viven en EUA bajo el estrés ambiental habitual. Las dietas deben basarse en diversos alimentos comunes a fin de proporcionar otros nutrientes para los cuales los requerimientos en seres humanos se encuentran menos bien definidos.

[2] Los pesos y las estaturas de adultos referencia (*Reference Adults*) son medianas reales para la población estadounidense de la edad designada, según se reportó en el NHANES II. El uso de estas cifras no implica que las proporciones entre estatura y peso sean ideales.

[3] Equivalentes de retinol. 1 RE = 1 µg de retinol o 6 µg de betacaroteno.

[4] Como colecalciferol. 10 µg de colecalciferol = 400 UI de vitamina D.

[5] Equivalentes de α-tocoferol. 1 mg de d-α-tocoferol = 1 α-TE.

Fuente: reimpreso, con autorización de *Recommended Dietary Allowances*, 10th Edition. Copyright 1989 by the National Academy of Sciences. Cortesía de la National Academy Press, Washington, D.C.

APLICACIÓN CLÍNICA

El abuso crónico del consumo de alcohol es la principal causa de deficiencia de tiamina (vitamina B_1), que puede producir los deterioros cardiovasculares y neurales propios de la enfermedad **beriberi**. El alcoholismo con deficiencia de tiamina también puede causar déficit cognitivos. En la forma grave, esto se convierte en un trastorno caracterizado por daño cerebral y psicosis conocido como **síndrome de Wernicke-Korsakoff**, o *cerebro húmedo*.

inmunitario para bloquear la liberación de citocinas proinflamatorias y, por eso, reduce el daño causado por inflamación. Algunas vitaminas liposolubles tienen funciones muy especializadas; por ejemplo, la **vitamina K** se requiere para la producción de trombina y para los factores de la coagulación VII, IX y X. Las vitaminas A y D también tienen funciones singulares a cada una, pero estas dos vitaminas tienen mecanismos de acción que se superponen.

El término **vitamina A** engloba varias moléculas que incluyen *retinol* (la forma de transporte de la vitamina A), *retinal* (también conocido como retinaldehído, usado como el fotopigmento en la retina) y *ácido retinoico*. Casi todas estas

Vitaminas hidrosolubles							Minerales						
Vitamina C (mg)	*Tiamina* (mg)	*Riboflavina* (mg)	*Niacina* (mg NE)[6]	*Vitamina B_6* (mg)	*Folato* (µg)	*Vitamina B_{12}* (µg)	*Calcio* (mg)	*Fósforo* (mg)	*Magnesio* (mg)	*Hierro* (mg)	*Zinc* (mg)	*Yodo* (µg)	*Selenio* (µg)
30	0.3	0.4	5	0.3	25	0.3	400	300	40	6	5	40	10
35	0.4	0.5	6	0.6	35	0.5	600	500	60	10	5	50	15
40	0.7	0.8	9	1.0	50	0.7	800	800	80	10	10	70	20
45	0.9	1.1	12	1.1	75	1.0	800	800	120	10	10	90	20
45	1.0	1.2	13	1.4	100	1.4	800	800	170	10	10	120	30
50	1.3	1.5	17	1.7	150	2.0	1 200	1 200	270	12	15	150	40
60	1.5	1.8	20	2.0	200	2.0	1 200	1 200	400	12	15	150	50
60	1.5	1.7	19	2.0	200	2.0	1 200	1 200	350	10	15	150	70
60	1.5	1.7	19	2.0	200	2.0	800	800	350	10	15	150	70
60	1.2	1.4	15	2.0	200	2.0	800	800	350	10	15	150	70
50	1.1	1.3	15	1.4	150	2.0	1 200	1 200	280	15	12	150	45
60	1.1	1.3	15	1.5	180	2.0	1 200	1 200	300	15	12	150	50
60	1.1	1.3	15	1.6	180	2.0	1 200	1 200	280	15	12	150	55
60	1.1	1.3	15	1.6	180	2.0	800	800	280	15	12	150	55
60	1.0	1.2	13	1.6	180	2.0	800	800	280	10	12	150	55
70	1.5	1.6	17	2.2	400	2.2	1 200	1 200	300	30	15	175	65
95	1.6	1.8	20	2.1	280	2.6	1 200	1 200	355	15	19	200	75
90	1.6	1.7	20	2.1	260	2.6	1 200	1 200	340	15	16	200	75

[6] Equivalentes de niacina. 1 NE, 1 mg de niacina o 60 mg de triptófano en la dieta.

Cuadro 19-3 | Las principales vitaminas

Vitamina	Fuentes	Función	Síntoma(s) de deficiencia
A	Verduras y frutas amarillas	Constituyente del pigmento visual; fortalece las membranas epiteliales	Ceguera nocturna; piel reseca
B_1 (tiamina)	Hígado, granos de cereales no refinados	Cofactor para enzimas que catalizan la descarboxilación	Beriberi; neuritis
B_2 (riboflavina)	Hígado, leche	Parte de flavoproteínas (como FAD)	Glositis; queilosis
B_6 (piridoxina)	Hígado, maíz, trigo y levadura	Coenzima para las enzimas descarboxilasa y transaminasa	Convulsiones
B_{12} (cianocobalamina)	Hígado, carne, huevos, leche	Coenzima para el metabolismo de aminoácidos; necesaria para la eritropoyesis	Anemia perniciosa
Biotina	Yemas de huevo, hígado, jitomates	Necesaria para la síntesis de ácidos grasos	Dermatitis; enteritis
C	Frutas cítricas, verduras frondosas verdes	Necesaria para la síntesis de colágeno en tejidos conjuntivos	Escorbuto
D	Hígado de pescado	Necesaria para la absorción intestinal de calcio y folato	Raquitismo; osteomalacia
E	Leche, huevos, carne, verduras frondosas	Antioxidante	Distrofia muscular (no hereditaria)
Folato	Verduras frondosas verdes	Necesario para reacciones que transfieren un carbono	Enfermedad celiaca; anemia
K	Verduras frondosas verdes	Promueve reacciones necesarias para la función de factores de la coagulación	Hemorragia; incapacidad para formar coágulos
Niacina	Hígado, carne, levadura	Parte del NAD y del NADP	Pelagra
Ácido pantoténico	Hígado, huevos, levadura	Parte de la coenzima A	Dermatitis; enteritis; insuficiencia suprarrenal

moléculas finalmente se derivan del betacaroteno de la dieta, presente en alimentos como zanahorias, verduras frondosas y yemas de huevo. El betacaroteno se convierte mediante una enzima en el intestino en dos moléculas de retinal. Casi todo el retinal se reduce hacia el retinol, mientras que parte se oxida hacia ácido retinoico. Es el ácido retinoico el que se une a proteínas receptoras nucleares (figura 11-7) y produce de manera directa los efectos de la vitamina A. El ácido retinoico está involucrado, por ejemplo, en la regulación del desarrollo embrionario; la deficiencia de vitamina A interfiere con el desarrollo embrionario, mientras que la vitamina A excesiva durante el embarazo puede causar defectos congénitos. El ácido retinoico también regula la estructura y la función de la membrana epitelial, y tiene diversos efectos sobre el sistema inmunitario, que incluyen la inducción de los linfocitos T reguladores (sección 15.3). Estas acciones pueden explicar la eficacia de los retinoides en el tratamiento de acné y otras enfermedades de la piel.

La **vitamina D** se produce en la piel bajo la influencia de la luz ultravioleta, pero por lo general no se produce en cantidades suficientes para satisfacer todas las necesidades del cuerpo. Tal es la razón por la cual es necesario comer alimentos que contengan cantidades adicionales de vitamina D, y por la cual ésta se clasifica como una vitamina aun cuando puede producirse en el cuerpo. La vitamina D secretada por la piel o consumida en la dieta es inactiva en su forma original; debe convertirse primero en un derivado (1,25-dihidroxivitamina D_3 [figura 19-21]) mediante enzimas en el hígado y los riñones antes de que pueda ser activa en el cuerpo. Una vez que se produce el derivado activo, la vitamina D ayuda a regular el equilibrio del calcio, principalmente al promover la absorción intestinal de este último.

La proteína receptora nuclear para la 1,25-dihidroxivitamina D_3 no puede activar un gen a menos que forme un dímero con el receptor RXR, que se une a la forma activa del ácido retinoico (ácido 9-*cis* retinoico). Esto es similar a la manera en que el receptor de hormona tiroidea (para triyodotironina) debe dimerizarse con el receptor RXR para activar sus genes blanco (sección 11.2; figura 11-7). Esta superposición de receptores puede permitir "la comunicación incidental" entre las acciones de la hormona tiroidea, la vitamina D y la vitamina A. En vista de esto, no sorprende que la tiroxina, la vitamina A y la vitamina D tengan funciones que se superponen —las tres participan en la regulación de la expresión de gen y promueven la diferenciación (especialización) de tejidos.

Minerales (elementos)

Los minerales (elementos) se necesitan como cofactores para enzimas específicas, y para una amplia variedad de otras fun-

ciones cruciales. Los que se requieren a diario en cantidades relativamente grandes comprenden sodio, potasio, magnesio, calcio, fósforo y cloro (cuadro 19-2). Además, los siguientes **oligoelementos** se reconocen como esenciales: hierro, zinc, manganeso, fluoruro, cobre, molibdeno, cromo y selenio. Los oligoelementos se requieren en dosis diarias mucho más bajas que las de los elementos previamente mencionados (minerales; cuadro 19-2).

APLICACIÓN CLÍNICA

La función mejor conocida de la vitamina D es la regulación del equilibrio del calcio. Dado que promueve la absorción intestinal de Ca^{2+} y PO_4^{3-}, la vitamina D se necesita para la calcificación apropiada de los huesos. Aun así, un derivado de la vitamina D llamado *calcipotrieno* ahora se usa ampliamente para el tratamiento de la **psoriasis**, enfermedad de la piel caracterizada por inflamación y por proliferación excesiva de queratinocitos (las células de la epidermis que producen queratina). En este caso, el análogo de la vitamina D inhibe la proliferación y promueve la diferenciación de los queratinocitos. Los efectos beneficiosos también pueden ser promovidos por la capacidad de la 1,25-dihidroxivitamina D_3 para suprimir la inflamación por medio de diversos efectos sobre el sistema inmunitario, como inducir la formación de linfocitos T reguladores (células T_{reg}; sección 15.3).

Radicales libres y antioxidantes

Los electrones en un átomo están ubicados en orbitales; cada orbital contiene un máximo de dos electrones. Cuando un orbital tiene un electrón desapareado, la molécula que contiene el electrón desapareado se llama **radical libre**. Los radicales libres son muy reactivos en el cuerpo; oxidan (eliminan un electrón de) otros átomos, o a veces reducen (donan su electrón a) otros átomos. Los principales radicales libres se denominan **especies de oxígeno reactivas** si contienen oxígeno con un electrón desapareado, o **especies de nitrógeno reactivas** si contienen nitrógeno con un electrón desapareado. Las mitocondrias son una importante fuente de especies de oxígeno reactivas, producidas por la cadena de transporte de electrones como un subproducto de la respiración aeróbica (sección 5.2).

El electrón desapareado se simboliza con un punto en superíndice. Así, las especies de oxígeno reactivas incluyen el *radical superóxido* ($O^{\bullet}_2$), el *radical hidroxilo* ($HO^{\bullet}$) y otros. Las especies de oxígeno reactivas comprenden el *radical óxido nítrico* ($NO^{\bullet}$) y otros. Esos radicales libres se producen en muchas células del cuerpo, y desempeñan algunas funciones fisiológicas importantes. Por ejemplo, el radical superóxido y el radical óxido nítrico producidos en células fagocíticas, como los neutrófilos y los macrófagos, ayudan a estas células a destruir bacterias. Los radicales superóxido en las células fagocíticas pueden considerarse antibióticos no selectivos; matan muchas bacterias infecciosas (así como los neutrófilos), y quizá también lesionan células tisulares circundantes, puesto que estos radicales contribuyen a la reacción de inflamación. Además, los radicales superóxido promueven la proliferación celular (división mitótica) de fibroblastos, de modo que puede formarse tejido cicatrizal. De manera similar, se ha mostrado que los radicales superóxido estimulan la proliferación de linfocitos en el proceso de producción de clonas (capítulo 15). El radical óxido nítrico también tiene acciones fisiológicas; promueve la relajación del músculo liso vascular y, así, la vasodilatación (capítulo 14), de modo que puede fluir más sangre hacia el sitio de la inflamación. De este modo, los radicales libres desempeñan funciones fisiológicas útiles en el organismo (figura 19-1).

De cualquier modo, la producción excesiva de radicales libres puede dañar lípidos, proteínas y DNA y, por este medio, ejercer un **estrés oxidativo** sobre el cuerpo. El estrés oxidativo

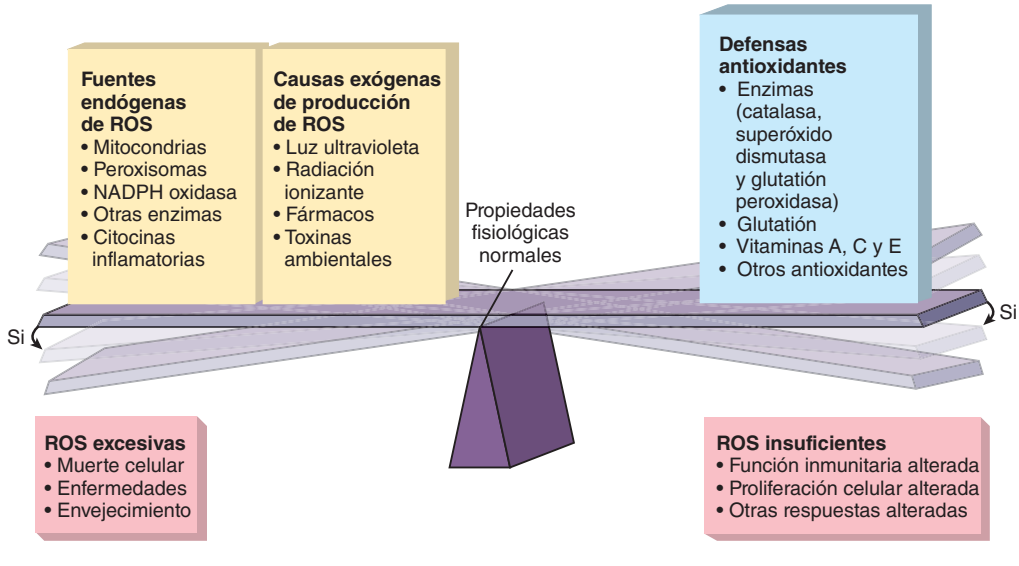


Figura 19-1 **Producción de especies de oxígeno reactivas (ROS) y defensa.** Las propiedades fisiológicas normales requieren que las especies de oxígeno reactivas (las que contienen oxígeno con un electrón desapareado) se mantengan en equilibrio.

tiene efectos perjudiciales de amplio alcance (figura 19-1). Promueve la muerte celular (apoptosis), contribuye al envejecimiento y a enfermedades degenerativas relacionadas con el envejecimiento, promueve el crecimiento maligno de cánceres, y contribuye a todas las enfermedades inflamatorias (como glomerulonefritis, artritis reumatoide y lupus eritematoso). Ha quedado implicado en la enfermedad cardiaca isquémica, la apoplejía, la hipertensión y diversas enfermedades neurológicas, entre ellas esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras. La amplia gama de enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo se deriva de la producción difundida de radicales superóxido en las mitocondrias de todas las células en las cuales se efectúa respiración aeróbica.

El cuerpo se protege a sí mismo contra el estrés oxidativo mediante diversos medios, tanto enzimáticos como no enzimáticos. Las enzimas que ayudan a prevenir una acumulación excesiva de oxidantes son la *superóxido dismutasa (SOD)*, *catalasa* y *glutatión peroxidasa*. La enzima SOD cataliza una reacción en la cual dos radicales superóxido forman *peróxido de hidrógeno* (H_2O_2) y O_2. El peróxido de hidrógeno, aunque no es un radical libre, se considera una especie de oxígeno reactiva porque puede generar el altamente reactivo radical hidroxilo. La eliminación del peróxido de hidrógeno se logra mediante la enzima *catalasa*. En esta reacción, dos moléculas de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) reaccionan para formar H_2O y O_2. Asimismo, la enzima *glutatión peroxidasa* cataliza una reacción donde el H_2O_2 reacciona con NADPH + H^+ para formar NADP y H_2O.

El cuerpo también se protege a sí mismo contra el estrés oxidativo por medio de mecanismos no enzimáticos (figura 19-1). Uno de los mecanismos protectores de mayor importancia es la acción de un tripéptido llamado **glutatión**. Cuando se encuentra en su estado reducido, el glutatión puede reaccionar con ciertos radicales libres y hacerlos inocuos. De este modo, se dice que el glutatión es el principal **antioxidante** celular. El *ácido ascórbico* (vitamina C) en la fase acuosa de las células, y el *α-tocoferol* (la principal forma de la vitamina E) en la fase lípida, ayudan en esta función antioxidante al captar electrones desapareados desde radicales libres. Se dice que esto "apaga" los radicales libres, aunque en la reacción las vitaminas C y E mismas ganan un electrón desapareado y, así, se convierten en radicales libres. Como quiera que sea, debido a sus estructuras químicas, son radicales libres más débiles que los que apagan. Se ha mostrado que muchas otras moléculas presentes en los alimentos (principalmente frutas y verduras) tienen propiedades antioxidantes, y se encuentran en proceso de investigación sobre las acciones y los beneficios potenciales de los antioxidantes para la salud.

✔ PUNTOS DE CONTROL

1. Explique cómo el ejercicio, la temperatura ambiente y la asimilación de alimentos influyen sobre el índice metabólico.

2a. Distinga entre los requerimientos calóricos y anabólicos de la dieta.

2b. Liste las vitaminas hidrosolubles y liposolubles. Describa algunas de sus funciones.

3. Identifique los radicales libres y las especies de oxígeno reactivas. Describa su importancia.

19.2 REGULACIÓN DEL METABOLISMO DE ENERGÍA

El plasma contiene glucosa, ácidos grasos, aminoácidos y otras moléculas circulantes que pueden ser usadas por los tejidos del organismo. La síntesis de reservas de energía de glucógeno y grasa después de una comida, y la utilización de estas reservas entre las comidas, están reguladas por la acción de hormonas.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

4. Identificar las reservas de energía y los sustratos de energía circulantes del cuerpo.
5. Describir las funciones del tejido adiposo y los peligros de la obesidad.
6. Explicar cómo diferentes neurotransmisores y hormonas regulan el hambre.
7. Describir los diferentes tipos de gastos calóricos, e identificar las hormonas que regulan el equilibrio metabólico.

Las moléculas que la respiración celular puede oxidar para obtener energía pueden derivarse de las **reservas de energía** del glucógeno, la grasa o la proteína. El glucógeno y la grasa funcionan principalmente como reservas de energía; en contraste, para las proteínas, esto representa una función secundaria, de emergencia. Aunque la proteína del cuerpo puede proporcionar aminoácidos para la obtención de energía, sólo puede hacerlo mediante la desintegración de proteínas necesarias para la contracción muscular, la fuerza estructural, la actividad enzimática y otras funciones. De manera alternativa, las moléculas que se usan para la respiración celular pueden derivarse de los productos de la digestión que se absorben a través del intestino delgado. Dado que estas moléculas —glucosa, ácidos grasos, aminoácidos y otras— son transportadas por la sangre hacia las células para uso en la respiración celular, pueden llamarse **sustratos energéticos circulantes** (figura 19-2).

Debido a diferencias del contenido de enzimas celular, diferentes órganos tienen diferentes *fuentes de energía preferidas*; este concepto se presentó en la sección 5.3. Por ejemplo, el encéfalo tiene un requerimiento casi absoluto de glucosa sanguínea como su fuente de energía. Así, un descenso de la concentración plasmática de glucosa hasta cifras por debajo de alrededor de 50 mg por 100 ml, puede "producir inanición" del encéfalo y tener consecuencias desastrosas. En contraste, los músculos esqueléticos usan ácidos grasos como su fuente de energía preferida. De modo similar, diversos órganos pueden usar en grados diferentes cuerpos cetónicos (derivados de los ácidos grasos), ácido láctico y aminoácidos como fuentes de energía. En circunstancias normales el plasma contiene concentraciones adecuadas de todos estos sustratos de energía circulantes para satisfacer las necesidades de energía del organismo.

Los términos que se relacionan con la formación de reservas de energía de glucógeno y grasa (*glucogénesis* y *lipogénesis*), y la producción de diferentes sustratos de energía circulantes

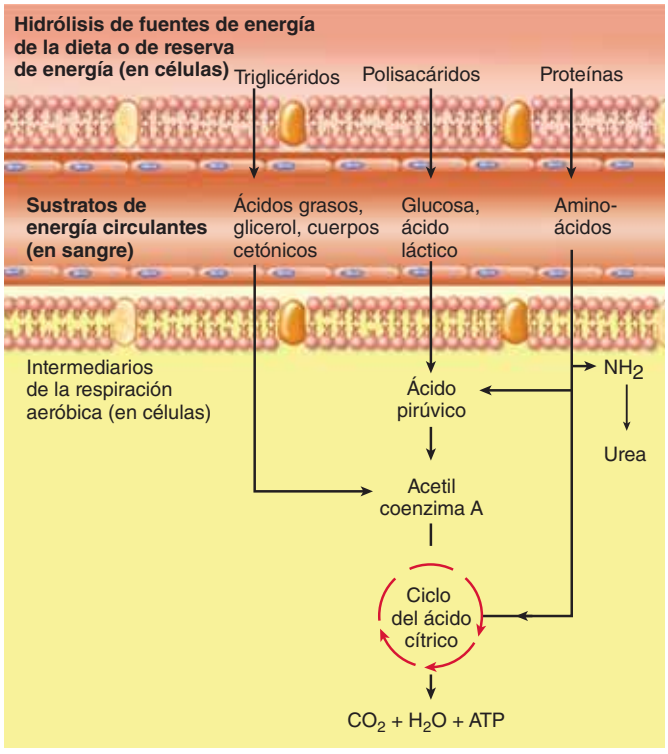


Figura 19-2 Diagrama de flujo de vías de energía en el cuerpo. Las moléculas indicadas en las partes superior e inferior de la figura son las que se encuentran dentro de las células, mientras que las moléculas en la parte media son las que circulan en la sangre.

(*glucogenólisis*, *lipólisis*, *gluconeogénesis* y *cetogénesis*), son útiles cuando se describe el metabolismo. Estos términos y procesos se presentaron en el capítulo 5, y pueden revisarse al consultar el cuadro 5-1. La regulación hormonal del metabolismo se describe en varias secciones de este capítulo.

Funciones reguladoras del tejido adiposo

Muchos científicos creen que es difícil que una persona pierda peso (o que suba de peso) porque el cuerpo tiene asas de retroalimentación negativa que actúan para "defender" un peso corporal particular, o más exactamente, la cantidad de tejido adiposo. Este sistema regulador se ha llamado *adipostato*. Cuando una persona come más de lo necesario para mantener el punto de ajuste del tejido adiposo, el índice metabólico de la persona aumenta, y el hambre disminuye. La homeostasis del peso corporal implica asas de retroalimentación negativa. El hambre y el metabolismo (al actuar por medio de alimentos y hormonas) afectan las células adiposas, de modo que en términos de retroalimentación negativa parece lógico que las células adiposas deban influir sobre el hambre y el metabolismo.

El **tejido adiposo blanco (grasa blanca)** es el principal sitio de almacenamiento de energía en el cuerpo. En los **adipocitos** (células grasas) de la grasa blanca, los triglicéridos se almacenan en una gota única, grande, dentro de cada célula. Los triglicéridos se forman durante periodos de abundancia, y se hidrolizan (en un proceso llamado *lipólisis*) mediante enzimas lipasa para liberar ácidos grasos libres y glicerol durante periodos de ayuno. Dado que la síntesis y la desintegración de grasa están controladas por hormonas que actúan sobre los adipocitos, estos últimos de manera tradicional se han considerado simplemente depósitos de almacenamiento de grasa pasivos. Sin embargo, evidencia reciente sugiere justo lo contrario; los adipocitos por sí mismos pueden secretar hormonas cruciales en la regulación del hambre y el metabolismo.

Desarrollo del tejido adiposo

Algunos adipocitos aparecen durante el desarrollo embrionario, pero después del nacimiento su número aumenta mucho debido tanto a división mitótica de los adipocitos como a la conversión de preadipocitos (derivados de los fibroblastos) en nuevos adipocitos. Esa diferenciación (especialización) es promovida por una concentración circulante alta de ácidos grasos, en particular de ácidos grasos saturados. Esto representa un buen ejemplo de un asa de retroalimentación negativa, en la cual un incremento de los ácidos grasos circulantes promueve procesos que finalmente ayudan a convertir los ácidos grasos en grasa almacenada.

La diferenciación de los adipocitos requiere la acción de varias proteínas receptoras nucleares —en la misma familia que los receptores para la hormona tiroidea, la vitamina A y la vitamina D— conocidas como **PPARγ**. (*PPAR* es un acrónimo de receptor activado por proliferadores de peroxisomas *[peroxisome proliferator activated receptor]*, y la γ es la letra griega gamma, que indica el subtipo de PPAR.) Del mismo modo que el receptor de hormona tiroidea es activado cuando se une a su ligando, el PPARγ se activa cuando está unido a su propio ligando específico, un tipo de prostaglandina. Cuando este ligando se une al receptor PPARγ, estimula la adipogénesis al promover el desarrollo de preadipocitos hacia adipocitos maduros. La proteína receptora nuclear PPARγ es un factor de transcripción que actúa como un "conmutador maestro" en la formación de adipocitos. Esto ocurre sobre todo en niños, porque el desarrollo de nuevos adipocitos es más limitado en adultos.

No obstante, incluso en adultos, la activación del PPARγ estimula la formación de nuevos adipocitos. Esto ocurre de manera predominante en el tejido subcutáneo, donde se producen adipocitos pequeños, más que en los adipocitos grandes característicos de la grasa visceral profunda. Tal activación del PPARγ y la formación resultante de nuevos adipocitos subcutáneos aumenta la sensibilidad del cuerpo a la insulina, lo que ayuda a disminuir la glucosa en sangre. No se entiende por completo de qué modo la activación de receptores PPARγ en los adipocitos puede producir aumento de la sensibilidad del hígado y de los músculos esqueléticos a la insulina. Empero, parte de la respuesta tal vez comprenda algunas hormonas recién descubiertas, secretadas por los adipocitos.

Funciones endocrinas del tejido adiposo

El tejido adiposo secreta moléculas reguladoras, llamadas en conjunto **adipocinas**, que regulan el hambre, el metabolismo y la sensibilidad a la insulina. Comprenden *adiponectina*, *leptina*, *resistina*, *factor de necrosis tumoral-α* y *proteínas de unión a retinol 4*; tales adipocinas son secretadas hacia la sangre, y actúan sobre órganos blanco distantes y, así, reúnen las condiciones necesarias para denominarse hormonas.

En la obesidad, los adipocitos agrandados secretan una adipocina que atrae monocitos que pueden convertirse en macrófagos. Como resultado, el contenido de macrófagos del tejido adiposo de una persona obesa puede ser de hasta 50%. El **factor de necrosis tumoral-α (TNF$_\alpha$)** es secretado por los macrófagos y puede reducir la capacidad de los músculos esqueléticos para eliminar glucosa de la sangre en respuesta a insulina (es decir, promueven la resistencia a la insulina). La secreción de TNF$_\alpha$, así como la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo (que también actúan sobre los músculos esqueléticos para promover la resistencia a la insulina), están aumentadas en presencia de obesidad y de diabetes mellitus tipo 2.

Otras tres adipocinas que se sabe que están aumentadas en la obesidad son la **leptina**, **resistina** y la **proteína de unión a retinol 4**. Hay evidencia de que estas hormonas también pueden contribuir a la sensibilidad reducida de los músculos esqueléticos y otros tejidos a la insulina en la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. En contraste, hay otra hormona de adipocitos —la **adiponectina**— que está disminuida en la obesidad y en la diabetes mellitus tipo 2. La adiponectina estimula la utilización de glucosa y la oxidación de ácidos grasos en las células musculares; por medio de estas acciones, la adiponectina tiene un efecto sensibilizante a la insulina, antidiabético.

La hormona de adipocitos *leptina*, secretada en proporción a la cantidad de grasa almacenada, tiene otra función importante. Actúa sobre el hipotálamo para ayudar a regular el hambre y la ingestión de alimentos. En otras palabras, actúa como una señal desde el tejido adiposo hacia el encéfalo, que ayuda al cuerpo a mantener una cierta magnitud de almacenamiento de grasa. Esta función se describirá con mayor detalle en breve.

PISTAS de investigación clínica

Lisa tuvo sobrepeso moderado y el médico recomendó que perdiera peso para ayudar a aliviar sus síntomas.

- ¿De qué modo su peso se relaciona con su sensibilidad a la insulina?

Adiposidad baja: inanición

La inanición y la malnutrición son las principales causas de capacidad inmunitaria disminuida en todo el mundo. Así, quienes sufren estas afecciones son más susceptibles a infecciones. Es interesante que a este respecto se han identificado receptores de leptina sobre la superficie de linfocitos T auxiliares, que ayudan a las respuestas inmunitarias tanto humorales como mediadas por células (figuras 15-17 y 15-18).

Las personas que sufren inanición tienen tejido adiposo reducido y, por ende, secreción de leptina disminuida. Esto puede contribuir a una declinación de la capacidad de los linfocitos T auxiliares para promover la respuesta inmunitaria y ello puede —al menos en parte— explicar la declinación de la competencia inmunitaria en quienes sufren inanición.

El hipotálamo —un blanco de la acción de la leptina reguladora del apetito— también está involucrado en la regulación del sistema reproductor (sección 20.2). Hay evidencia de que la leptina puede estar involucrada en la regulación del inicio de la pubertad y el ciclo menstrual (*menarquia*). Las adolescentes excesivamente delgadas entran a la pubertad a una edad más avanzada que la promedio y las mujeres muy delgadas pueden experimentar amenorrea (cese de los ciclos menstruales). Así, el funcionamiento apropiado de los sistemas inmunitario y reproductor requiere cantidades suficientes de tejido adiposo.

APLICACIÓN CLÍNICA

El consumo de alcohol (etanol) puede causar un **hígado graso**. La producción de grasa por los hepatocitos depende de disponibilidad aumentada de ácidos grasos en la célula, oxidación (catabolismo) suprimida de los ácidos grasos, y producción aumentada de las enzimas que producen grasa. Despierta interés que se encontró que el consumo crónico de alcohol en ratones aminora de manera significativa la secreción de *adiponectina* a partir de los adipocitos. Dado que la adiponectina estimula la oxidación de ácidos grasos, la supresión de la adiponectina podría incrementar la síntesis de grasa en el hígado, que contiene receptores de adiponectina, y es un blanco de esa hormona. De hecho, el daño hepático en estos ratones que consumieron alcohol se revirtió en gran parte cuando se les administró adiponectina recombinante. Dado que la concentración baja de adiponectina causa decremento de la oxidación de ácidos grasos, la concentración baja de adiponectina también se relaciona con resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y aterosclerosis (que se comentará en breve).

La **enfermedad de hígado graso no alcohólica** afecta a una tercera parte de los adultos, y se asocia con obesidad y resistencia a la insulina. La *esteatosis hepática* es la acumulación de cantidades anormales de triglicéridos en células hepáticas, una afección que muestra fuerte correlación con resistencia a la insulina; *esteatohepatitis* se refiere a la esteatosis acompañada por procesos inflamatorios que lesionan células del hígado. Esto puede progresar a *cirrosis* y cáncer hepático *(carcinoma hepatocelular)* en algunas personas, dependiendo de predisposición genética y otros factores.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **anorexia nerviosa** y la **bulimia nerviosa** son trastornos de la alimentación que afectan en su mayor parte a mujeres que están obsesivamente preocupadas acerca de su peso y su forma corporal. La anorexia es una afección en potencia mortal causada por la búsqueda compulsiva de delgadez excesiva. Puede haber frecuencia cardiaca y presión arterial gravemente bajas, decremento de la secreción de estrógeno y amenorrea, y depresión. Las anoréxicas tienen cambios neuroendocrinos congruentes con inanición; por ejemplo, hay osteopenia y osteoporosis (que se comenta en la sección 19.6), piel seca, anemia, hipotermia, intolerancia al frío, y otros síntomas. En la bulimia, la persona se entrega a atracones de comida grandes y descontrolados, seguidos por métodos para evitar el aumento de peso, como vómitos. La anorexia y la bulimia son más comunes en sociedades donde la delgadez es exaltada pero hay abundancia de alimentos.

Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, enfermedad de la vesícula biliar, y algunas enfermedades malignas (en particular cáncer endometrial y mamario). La distribución de la grasa en el cuerpo también es importante. El tejido adiposo blanco se divide en *grasa visceral* (la grasa en los mesentéricos y el epiplón mayor) y *grasa subcutánea*. Hay gran riesgo de enfermedad cardiovascular cuando una gran cantidad de grasa visceral produce una alta *proporción entre cintura y cadera*, o una "forma de manzana", en comparación con una "forma de pera". Los adipocitos de mayor tamaño de la grasa visceral, que producen la forma de manzana, son menos sensibles a la insulina que los adipocitos de menor tamaño de la grasa subcutánea y, así, plantean un mayor riesgo de diabetes mellitus.

El número de adipocitos aumenta durante la niñez y la adolescencia, pero un estudio reciente sugiere que el número por lo general permanece constante hasta la adultez (aunque hay un recambio de alrededor de 10%, en el cual se forman nuevos adipocitos para reemplazar los que se pierden). La obesidad durante la niñez se origina por incremento del número de adipocitos, así como de su tamaño, mientras que la obesidad en la mayoría de los adultos se produce por un aumento del tamaño de los adipocitos existentes. Cuando se pierde peso, el tamaño de los adipocitos disminuye, pero su número permanece constante.

De este modo, tiene importancia prevenir incrementos adicionales de peso en todas las personas que tienen sobrepeso, pero particularmente en niños. Puede lograrse pérdida de peso mediante una dieta con restricción calórica más alta en proteínas y más baja en carbohidratos y grasa saturada, combinada con un programa de ejercicio regular. El ejercicio prolongado de intensidad baja a moderada promueve la pérdida de peso porque en estas condiciones los músculos esqueléticos usan ácidos grasos como su fuente primaria de energía (figura 12-22). Aun así, una vez que se pierde peso a menudo se recupera debido a hambre aumentada y gasto de energía disminuido por el organismo.

La obesidad a menudo se diagnostica con el uso de una medición llamada **índice de masa corporal** (**BMI**, del inglés *body mass index*). Esta medición se calcula usando la fórmula que sigue:

$$\text{BMI} = \frac{w}{h^2}$$

donde

w = peso (*weight*) en kilogramos (libras divididas por 2.2)
h = estatura en metros (pulgadas divididas por 39.4)

Las agencias de salud han definido la obesidad de diferentes maneras. La Organización Mundial de la Salud clasifica a las personas con un BMI de 30 o más como con riesgo alto de las enfermedades propias de la obesidad. De acuerdo con los estándares establecidos por los *National Institutes of Health*, un BMI de 19 a 25 indica un peso sano (un BMI en el rango de 25.0 a 29.9 se describe como "sobrepeso"; un BMI de más de 30 es "obesidad"). Con todo, de acuerdo con un estudio reciente, la mortalidad más baja por todas las causas ocurrió en varones con un BMI dentro del rango de 22.5 a 24.9, y en mujeres con un BMI dentro del rango de 22.0 a 23.4. Encuestas recientes indican que más de 60% de los adultos en EUA tiene sobrepeso (con un BMI de más de 25) u obesidad (con un BMI de más de 30).

La obesidad muestra fuerte vínculo con la incidencia de diabetes mellitus tipo 2, que se comenta más adelante en este capítulo. La obesidad durante la niñez y la incidencia relacionada de diabetes mellitus tipo 2 durante la niñez, han aumentado de manera notoria durante los últimos años. Por ejemplo, en un estudio se demostró un incremento de 36% de la obesidad durante la niñez entre 1988 y 1994; otro estudio mostró un aumento de 10 veces de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 durante la niñez entre 1982 y 1994. De acuerdo con un estudio realizado por la Rand Corporation, ¡la obesidad es un mayor factor de riesgo en enfermedades crónicas que el tabaquismo o el consumo de bebidas alcohólicas!

APLICACIÓN CLÍNICA

La obesidad, en especial la que comprende grasa visceral, promueve la resistencia a la insulina, la tolerancia alterada a la glucosa y la diabetes mellitus tipo 2 (que se comenta más adelante). Los médicos han notado que la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2 a menudo se relacionan con otros problemas, entre ellos *hipertensión* y *dislipidemia*: concentración alta de triglicéridos, y concentración baja de HDL (lipoproteínas de alta densidad —el "colesterol bueno"—; sección 13.7), en sangre. Como podría esperarse a partir de esto, hay mayor riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. También hay prevalencia más alta de enfermedad renal crónica, quizá debido a la resistencia a la insulina y a las concentraciones altas de insulina que acompañan a la obesidad. A este conjunto de síntomas que rodean a la resistencia a la insulina y la obesidad se le ha llamado **síndrome metabólico**. Una persona tiene este síndrome cuando hay *obesidad central* (definida por una circunferencia de la cintura mayor que valores específicos, que difieren con el sexo y el grupo étnico), y otros dos estados en una lista que incluye los síntomas antes descritos e hipertensión. En un estudio se estimó que el síndrome metabólico aumenta el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria y apoplejía por un factor de tres. Además, se ha estimado que la prevalencia del síndrome metabólico es de hasta 40% entre personas de más de 40 años de edad. El síndrome metabólico se comenta en la sección 19.4 en el contexto de la diabetes tipo 2. El **síndrome de Goodpasture** ocurre cuando el sistema inmunitario propio de la persona sintetiza anticuerpos que atacan antígenos (moléculas que estimulan una respuesta inmunitaria) en las membranas basales de los glomérulos (unidades de filtración) de los riñones. Esto da lugar a una inflamación autoinmunitaria de los glomérulos, o *glomerulonefritis*, que puede producir insuficiencia renal aguda y otros problemas.

PISTAS de investigación clínica

Lisa tiene sobrepeso moderado.

- Si fuera obesa, ¿de cuáles enfermedades tendría riesgo aumentado?

Regulación del hambre e índice metabólico

En circunstancias ideales, deben comerse las clases y cantidades de alimentos que proporcionan suficientes vitaminas, minerales, aminoácidos esenciales y calorías. La ingestión

calórica apropiada mantiene las reservas de energía (principalmente grasa y glucógeno), y conserva un peso corporal que es óptimo para la salud.

El hambre y la conducta de consumo de alimentos están controlados al menos en parte por áreas del hipotálamo. Las lesiones (destrucción) en el área ventromedial del hipotálamo producen *hiperfagia*, o consumo excesivo de alimentos, y obesidad, en animales de experimentación. En contraste, las lesiones del hipotálamo lateral producen *hipofagia* y pérdida de peso.

Se encuentran en investigación los neurotransmisores en el cerebro que pueden estar involucrados en el control del consumo de alimentos y muchos han quedado implicados. Entre éstos figuran las endorfinas (la naloxona, que bloquea receptores de opioides, suprime el consumo excesivo de alimentos en ratas); noradrenalina (las inyecciones en el encéfalo de ratas causan consumo excesivo de alimentos), y la serotonina (las inyecciones intracraneales suprimen el consumo excesivo de alimentos en ratas); estos resultados pueden aplicarse a humanos. Por ejemplo, las píldoras de D-fenfluramina y de L-fenfluramina, para bajar de peso, trabajan para reducir el hambre al aumentar la concentración de serotonina en el encéfalo. Aun así, estos fármacos se han eliminado del mercado debido a su relación con problemas de las válvulas cardiacas.

Núcleo arqueado del hipotálamo

Se cree que neurotransmisores de diferentes regiones del cerebro, y reguladores hormonales transportados por la sangre, regulan el hambre al influir sobre un centro particular en el hipotálamo conocido como **núcleo arqueado**. Las neuronas del núcleo arqueado, a su vez, se proyectan hacia otras áreas del cerebro. Una de estas es el *núcleo paraventricular* del hipotálamo, un área asociada con hambre (la destrucción de este núcleo causa consumo excesivo de alimentos). Las neuronas en el núcleo arqueado también envían axones al *hipotálamo lateral,* un área conocida como "centro de la alimentación"; axones desde ahí se proyectan al núcleo accumbens del prosencéfalo (figura 8-21), que se cree que está involucrado en los aspectos gratificantes del consumo de alimentos.

En términos de la regulación del hambre, el núcleo arqueado contiene dos grupos de neuronas. Un grupo de neuronas suprime el hambre. Este grupo contiene neuronas *POMC* (*proopiomelanocortina*), que secretan un polipéptido grande que es convertido en una familia de moléculas *melanocortina,* incluso **MSH (hormona estimulante de melanocitos)**. La MSH actúa para disminuir el apetito al unirse a sus *receptores de melanocortina* en el hipotálamo. Hay evidencia de que algunos casos de obesidad congénita se originan por defectos en uno de estos receptores, el receptor de melanocortina-4. En esos casos la MSH es incapaz de activar sus receptores y suprimir el apetito. Por el contrario, fumar cigarrillos puede reducir el apetito porque la nicotina se une a receptores de ACh nicotínicos sobre neuronas POMC, lo cual estimula la liberación de MSH y la activación de receptores de melanocortina en el hipotálamo.

Otro grupo de neuronas en el núcleo arqueado libera dos neurotransmisores que promueven el hambre: el **neuropéptido Y** y **AgRP (proteína relacionada con agutí)**. El neuropéptido Y estimula el hambre de manera directa; la AgRP antagoniza el MSH en el receptor de melanocortina, lo que inhibe la acción supresora del apetito de la MSH. Cuando el consumo de alimentos da por resultado una abundancia de sustratos de energía circulantes (figura 19-2), la liberación de MSH produce una supresión del apetito y aumento del gasto de energía metabólico. Al mismo tiempo, las neuronas que liberan neuropéptido Y y AgRP (que aumentarían el apetito) quedan inhibidas. Por el contrario, cuando hay una reducción de los sustratos de energía circulantes, las neuronas que liberan MSH quedan suprimidas, mientras que las que liberan neuropéptido Y y AgRP son activadas para que aumenten el apetito (figura 19-3).

La activación de estas neuronas hipotalámicas y la liberación de sus neurotransmisores deben estar reguladas por señales provenientes de otras áreas del encéfalo (porque factores psicológicos, y el olor y el sabor de los alimentos, influyen sobre el apetito), y por señales provenientes del cuerpo. En particular, el hambre y el apetito responden a señales provenientes del tubo digestivo y del tejido adiposo. Como se ilustra en la figura 19-4, el hambre es estimulada por la hormona ghrelina e inhibida por las hormonas PYY, CCK, insulina y leptina.

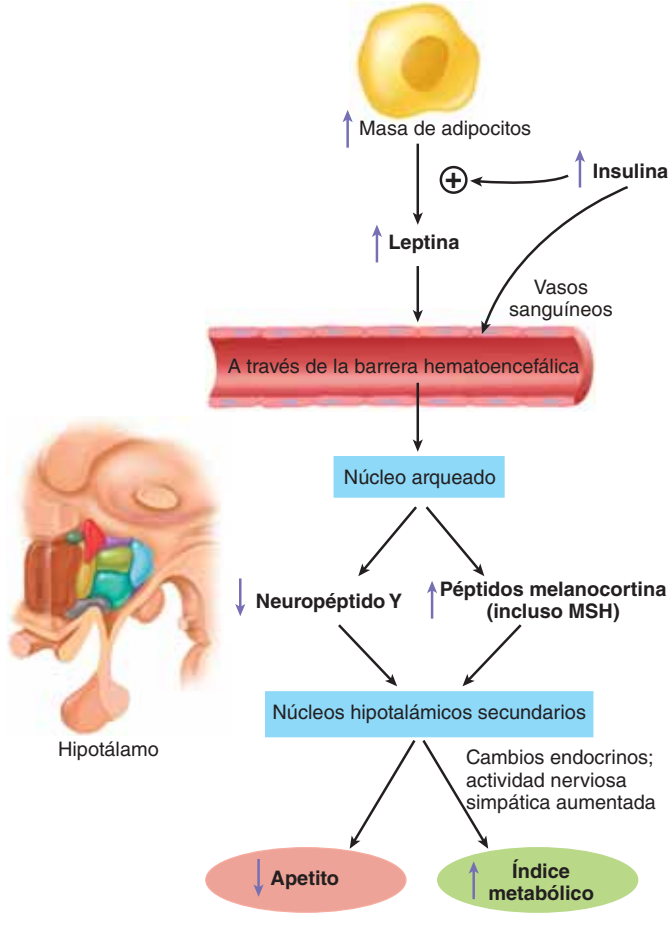


Figura 19-3 Acción de la leptina. La leptina cruza la barrera hematoencefálica para afectar neurotransmisores liberados por neuronas en el núcleo arqueado del hipotálamo. Esto influye sobre otros núcleos hipotalámicos que, a su vez, reducen el apetito y aumentan el índice metabólico. La figura también muestra que la insulina estimula células adiposas para que secreten leptina, y es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y de actuar de una manera similar a la leptina.

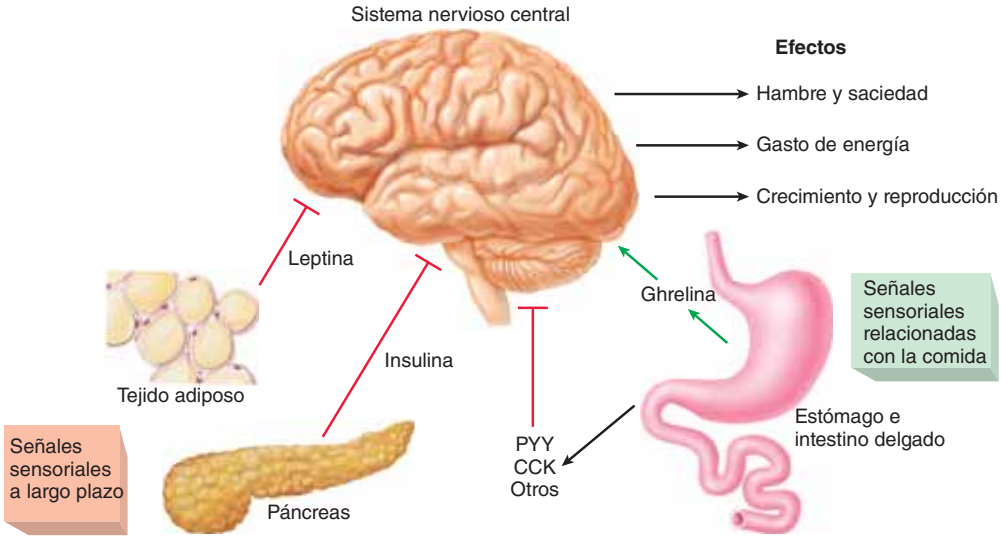


Figura 19-4 Señales hormonales que regulan la alimentación y los gastos de energía. La ghrelina (en color verde) es la única hormona que estimula el hambre; las otras hormonas (rojo) suprimen el apetito. El sistema nervioso central integra esta información sensorial con otra información (olfato, gusto y factores psicológicos) para ayudar a regular el hambre y la saciedad, los gastos de energía, así como el crecimiento y la reproducción.

Ghrelina, colecistocinina y PYY

Señales provenientes del estómago y el intestino delgado regulan el hambre y la *saciedad* (una sensación de "plenitud" y, así, una reducción del apetito) comida a comida. Esta emisión de señales se efectúa mediante la secreción de varias hormonas polipeptídicas, que antes se sabía que regulan la función digestiva al dirigirse a diferentes partes del tracto gastrointestinal. Más tarde se mostró que también regulan el apetito al dirigirse al núcleo arqueado del hipotálamo; éstas incluyen los polipéptidos *ghrelina, colecistocinina, polipéptido YY (PYY)* y varias otras.

La **ghrelina** es una importante señal de hambre secretada por el estómago. La secreción de ghrelina aumenta entre las comidas, cuando el estómago está vacío, y estimula el hambre. Este efecto de la ghrelina se produce por estimulación en el núcleo arqueado de las neuronas que liberan neuropéptido Y y AgRP. Conforme el estómago se llena durante una comida, la secreción de ghrelina disminuye con rapidez y, por eso, se reduce el hambre. No obstante, un estudio demostró concentraciones aumentadas de ghrelina en personas que hacen dieta y pierden peso. Si esta concentración aumentada de ghrelina incrementa el apetito, tal vez explique en parte por qué es tan difícil para la mayoría de las personas que hacen dieta mantener su pérdida de peso.

Otra hormona que regula el consumo de alimentos es la hormona intestinal **colecistocinina (CCK)**. La secreción de CCK aumenta durante una comida e inmediatamente después, y suprime el hambre (promueve la saciedad). De este modo, la CCK actúa de manera antagonista a la ghrelina; ayuda a reducir el apetito justo después de una comida.

La ghrelina y la CCK están involucradas en la regulación del hambre a corto plazo, comida a comida. Otra hormona, el **polipéptido YY (PYY)** secretado en mayores cantidades por el íleon y el colon, puede reducir el apetito de una manera más intermedia en el tiempo. Las hormonas de saciedad intestinales —incluso CCK, PYY y péptido tipo glucagon-1 (GLP-1)— suprimen el hambre al actuar sobre el núcleo arqueado del hipotálamo para estimular neuronas que liberan MSH, e inhibir neuronas que liberan neuropéptido Y.

Leptina e insulina

Las áreas del hipocampo que regulan el hambre también están influidas por un factor de saciedad (supresor del apetito) circulante secretado por el tejido adiposo. Este factor de saciedad, un polipéptido de 167 aminoácidos, es la hormona *leptina*. La leptina está involucrada en la regulación del hambre a plazo más largo que las hormonas del tubo digestivo. La secreción de leptina aumenta a medida que lo hace la cantidad de grasa almacenada, lo que suprime el apetito y, así, reduce la ingestión calórica adicional. De cualquier modo, más que regular el consumo de alimentos comida-a-comida, como las hormonas del tracto digestivo, la leptina ayuda a mantener la magnitud habitual de *adiposidad* (almacenamiento de grasa) del cuerpo. Además de suprimir el apetito (promover la saciedad), la leptina aumenta el índice metabólico y el gasto calórico del cuerpo (véase la sección que sigue).

La secreción de leptina aumenta en proporción a la cantidad de grasa almacenada, y actúa sobre el núcleo arqueado del hipotálamo para suprimir el apetito. Hace esto al inhibir neuronas que liberan neuropéptido Y y AgRP, mientras que estimula neuronas que liberan MSH (figura 19-3). El gen que codifica para la leptina de ser humano se ha clonado, y ahora se dispone de leptina recombinante para el tratamiento médico de la obesidad. Un pequeño número de personas que padecen obesidad congénita tiene deficiencia de leptina, y las inyecciones de leptina las han ayudado mucho; no obstante, la mayoría de las personas obesas no parece tener una deficiencia de leptina, y las inyecciones de leptina no les resultan muy beneficiosas. En lugar de eso, la concentración de leptina es alta en la mayoría de las personas obesas, lo que sugiere que su obesidad es promovida por una resistencia de su hipotálamo a los efectos supresores del apetito de la leptina. La resistencia a la acción de la leptina puede ocurrir por medio de diferentes mecanismos (incluso transporte reducido hacia el cerebro o emisión de señales de leptina alterada dentro de neuronas) que pueden tener importancia variable en la obesidad de diferentes personas.

Desde hace mucho tiempo se ha sospechado que la **insulina**, secretada por las células β de los islotes pancreáticos, es un factor de saciedad. Las células β secretan más insulina en per-

sonas obesas que en personas delgadas, porque se requiere más insulina para mantener la homeostasis de la glucosa en sangre a medida que la grasa almacenada aumenta. Dado que las cifras de insulina, al igual que la secreción de leptina, aumentan con la adiposidad creciente, la insulina podría actuar como la leptina para suprimir el apetito. Al igual que la leptina, la insulina puede cruzar la barrera hematoencefálica en proporción a su gradiente de concentración, y entrar al hipotálamo. Asimismo, al igual que la leptina, la insulina suprime la liberación de neuropéptido Y para suprimir el apetito (figura 19-3). Sin embargo, los efectos de la insulina sobre el hambre y la saciedad son complejos, y en la actualidad no está bien definida su importancia en la regulación de la conducta alimentaria.

En resumen, se cree que la leptina y la insulina proporcionan señales sensoriales para la regulación a largo plazo del hambre, y de manera indirecta del peso corporal, mientras que varias hormonas del tracto gastrointestinal proporcionan señales sensoriales que regulan el hambre a plazo más corto, de una manera relacionada con las comidas (figura 19-4).

Gastos calóricos

El gasto de energía calórica del cuerpo tiene tres componentes (figura 19-5):

1. El **BMR** es el gasto de energía de una persona relajada, en reposo, que está a una temperatura ambiente neutral (alrededor de 28 °C) y que no ha comido en 8 a 12 horas. Esto constituye la mayor parte (alrededor de 60%) del gasto calórico total en un adulto promedio.
2. La **termogénesis adaptativa** es la energía calórica que se gasta en respuesta a) a cambios de la temperatura ambiente y b) a la digestión y absorción de los alimentos. Esto constituye alrededor de 10% del gasto calórico total, aunque esta contribución puede cambiar en respuesta al frío y la dieta.
3. La **actividad física** aumenta el índice metabólico y el gasto de energía de los músculos esqueléticos. Esta contribución al gasto calórico total es muy variable, dependiendo del tipo y la intensidad de la actividad física (cuadro 19-1).

En la termogénesis adaptativa, un ambiente frío desencadena vasoconstricción cutánea y estremecimiento, lo que incrementa el índice metabólico y la producción de calor de los músculos esqueléticos. Puesto que estos últimos músculos comprenden alrededor de 40% del peso corporal total, su metabolismo tiene un profundo efecto sobre la temperatura corporal.

La producción de calor en ausencia de estremecimiento se llama **termogénesis sin estremecimiento**; que es la principal función del **tejido adiposo pardo (grasa parda)**, aunque los músculos esqueléticos y otros tejidos también están implicados. Los adipocitos pardos tienen gotitas de grasa de menor tamaño (a diferencia de la gota grande de grasa en los adipocitos blancos), y tienen muchas mitocondrias, que les imparten su color pardo. La grasa parda es abundante en lactantes, que pueden perder calor con rapidez debido a su proporción alta entre el área de superficie y el volumen, y tienen insuficiente músculo esquelético para la termogénesis por estremecimiento. Aunque alguna vez se creyó que los adultos carecían de grasa parda, esta última se descubrió en ellos —ubicada principalmente en la región supraclavicular del cuello (una localización diferente que en lactantes)— mediante estudios de tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography* [PET]) efectuados en medicina nuclear. Esto se debe a que la grasa parda, al igual que los tumores, puede ser muy activa desde el punto de vista metabólico, y captar glucosa marcada con material radiactivo (^{18}F-fluorodesoxiglucosa).

La termogénesis sin estremecimiento en tejido adiposo pardo se debe a la presencia de *proteína desacoplante 1 (uncoupling protein 1 [UCP1])* en sus mitocondrias. Estas proteínas proporcionan canales en la membrana mitocondrial interna que permite a los protones (H^+) moverse a favor de su gradiente electroquímico, desde el espacio intermembranoso hacia la matriz de la mitocondria. Como resultado, se reduce la capacidad de la ATP sintasa para producir ATP en la fosforilación oxidativa (figura 5-11). Dado que el ATP tiene un efecto inhibidor sobre la respiración aeróbica (capítulo 5), la formación reducida de ATP aumenta el metabolismo del tejido adiposo pardo, lo que genera cantidades aumentadas de calor. Hay cierta evidencia de que los músculos también pueden contribuir a la termogénesis sin estremecimiento.

Reportes recientes demostraron que la actividad del tejido adiposo pardo es estimulada por exposición de la persona al frío, y por el sistema simpático-adrenal (por medio de la estimulación de receptores β_3-adrenérgicos sobre los adipocitos pardos). Hay más grasa parda en mujeres que en varones y más

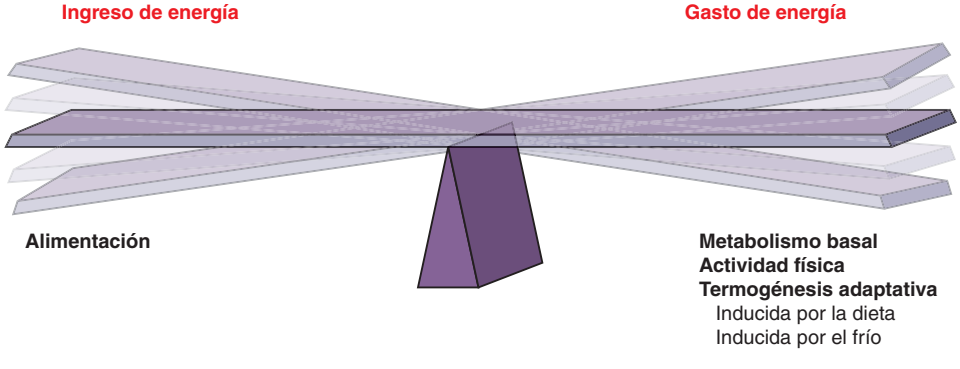


Figura 19-5 **La homeostasis del peso corporal depende del equilibrio calórico.** La energía es captada hacia el cuerpo al comer, y la energía se gasta en el metabolismo basal (el BMR), el ejercicio y la termogénesis adaptativa. Esta última incluye calorías gastadas por la dieta (la digestión y absorción de alimento) y la producción de calor metabólico inducida por el frío.

en personas delgadas que en las que tienen sobrepeso u obesidad. Más aún, las personas delgadas que tienen un BMI más bajo tienen más grasa parda, y las personas con un BMI más alto tienen menos grasa parda (aunque aún hay algo de grasa parda en la mayoría de las personas obesas). Esto sugiere que las calorías gastadas por la grasa parda en la termogénesis sin estremecimiento podría afectar de manera significativa el peso corporal. Hay investigación en proceso acerca de esta relación, y de posibles maneras de explotarla para tratar obesidad y diabetes tipo 2.

La dieta también es un regulador importante de la termogénesis adaptativa; produce lo que se llama **efecto térmico de los alimentos**. La inanición disminuye el índice metabólico hasta 40%, y la alimentación lo aumenta hasta alrededor de 25 a 40% en adultos promedio, con incrementos correspondientes de la producción de calor. Esta termogénesis inducida por la dieta es provocada más fuertemente por carbohidratos y grasas de la dieta (pero no por proteínas) por medio de la activación del sistema nervioso simpático, que estimula músculos y receptores β_3-adrenérgicos en tejido adiposo pardo.

El encéfalo regula la termogénesis adaptativa, lo que se logra en su mayor parte por activación del *sistema simpático-adrenal*, donde la inervación simpática de los músculos esqueléticos y de la grasa parda, junto con los efectos de la adrenalina circulante, causan aumento del metabolismo en estos tejidos. La secreción de tiroxina, controlada por el encéfalo mediante la TRH (hormona liberadora de tirotropina, que estimula la secreción de TSH a partir de la parte anterior de la hipófisis; figura 11-16), también se necesita para la termogénesis adaptativa. Aunque la secreción de tiroxina se requiere para la termogénesis adaptativa, las concentraciones de tiroxina no aumentan en respuesta al frío o a los alimentos, lo que sugiere que el papel de las hormonas tiroideas es principalmente permisivo. Con todo, en la inanición, las concentraciones de tiroxina disminuyen, lo que sugiere que esta declinación puede contribuir a la lentificación del índice metabólico durante la inanición.

Durante la inanición, el tejido adiposo disminuye su secreción de leptina, tal disminución se necesita para el decremento de la secreción de TRH que ocurre en la inanición. Así, la declinación de la leptina puede ser la causa de la declinación de la secreción de tiroxina. También hay evidencia de que la disminución de la leptina durante la inanición puede causar una declinación de la estimulación nerviosa simpática de la grasa parda. Por medio de ambos mecanismos, la concentración disminuida de leptina que ocurre durante la inanición podría causar una lentificación del índice metabólico; este efecto ayudaría a conservar la energía durante la inanición. Por el contrario, las respuestas opuestas cuando la concentración de leptina es alta, ayudarían a aumentar el índice metabólico y frenarían el crecimiento de tejido adiposo (figura 19-3).

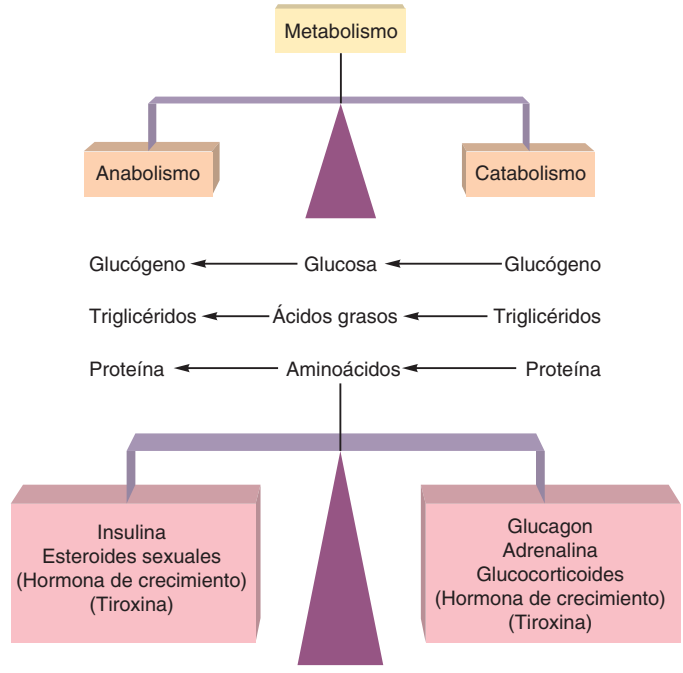


Figura 19-6 **Regulación del equilibrio metabólico.** El balance del metabolismo puede inclinarse hacia anabolismo (síntesis de reservas de energía) o catabolismo (utilización de reservas de energía) mediante las acciones combinadas de diversas hormonas. La hormona de crecimiento y la tiroxina tienen efectos tanto anabólicos como catabólicos, de modo que estas hormonas se muestran en paréntesis a ambos lados de la balanza.

Regulación hormonal del metabolismo

La absorción de transportadores de energía desde el intestino no es continua; aumenta hasta cifras altas durante un periodo de 4 horas después de cada comida (el **estado absortivo**), y disminuye progresivamente hacia cero entre las comidas, después de que cada estado absortivo ha finalizado (en el **estado posabsortivo**, o **de ayuno**). A pesar de esta fluctuación, la concentración plasmática de glucosa y otros sustratos de energía no permanece alta después de los periodos de absorción, ni normalmente disminuye por debajo de una cierta cifra durante periodos de ayuno. Tras la absorción de productos de digestión desde el intestino, los sustratos de energía se sacan de la sangre y se depositan como reservas de energía a partir de las cuales pueden hacerse retiros durante periodos de ayuno (figura 19-6). Esto asegura una concentración plasmática adecuada de sustratos de energía para sostener el metabolismo tisular en todo momento.

El índice de depósito y retiro de sustratos de energía hacia las reservas de energía y desde estas últimas, y la conversión de un tipo de sustratos de energía en otro, están regulados por hormonas. El equilibrio entre el anabolismo y catabolismo está determinado por los efectos antagonistas de la insulina, el glucagon, la hormona de crecimiento, tiroxina y otras hormonas (figura 19-6). Por ejemplo, durante el ayuno prolongado hay secreción aumentada de glucagon y secreción disminuida de insulina (sección 19.3). También hay secreción reducida de tiroxina (que lentifica el índice metabólico); secreción aumentada de hormona de crecimiento (que causa la liberación de ácidos grasos a partir de tejido adiposo); secreción aumentada de ACTH y cortisol (que también promueve la liberación de sustratos de energía circulantes, y la secreción disminuida de esteroides sexuales (que reduce las probabilidades de embarazo). En el cuadro 19-4 se resumen los efectos metabólicos específicos de estas hormonas, y en la figura 19-7 se ilustran algunas de sus acciones.

Cuadro 19-4 | Regulación endocrina del metabolismo

Hormona	Glucosa en sangre	Metabolismo de carbohidrato	Metabolismo de proteína	Metabolismo de lípidos
Insulina	Disminuida	↑ Formación de glucógeno ↓ Glucogenólisis ↓ Gluconeogénesis	↑ Síntesis de proteína	↑ Lipogénesis ↓ Lipólisis ↓ Cetogénesis
Glucagon	Aumentada	↓ Formación de glucógeno ↑ Glucogenólisis ↑ Gluconeogénesis	Ningún efecto directo	↑ Lipólisis ↑ Cetogénesis
Hormona de crecimiento	Aumentada	↑ Glucogenólisis ↑ Gluconeogénesis ↓ Utilización de glucosa	↑ Síntesis de proteína	↓ Lipogénesis ↑ Lipólisis ↑ Cetogénesis
Glucocorticoides (hidrocortisona)	Aumentada	↑ Formación de glucógeno ↑ Gluconeogénesis	↓ Síntesis de proteína	↓ Lipogénesis ↑ Lipólisis ↑ Cetogénesis
Adrenalina	Aumentada	↓ Formación de glucógeno ↑ Glucogenólisis ↑ Gluconeogénesis	Ningún efecto directo	↑ Lipólisis ↑ Cetogénesis
Hormonas tiroideas	No tiene efecto	↑ Utilización de glucosa	↑ Síntesis de proteína	Ningún efecto directo

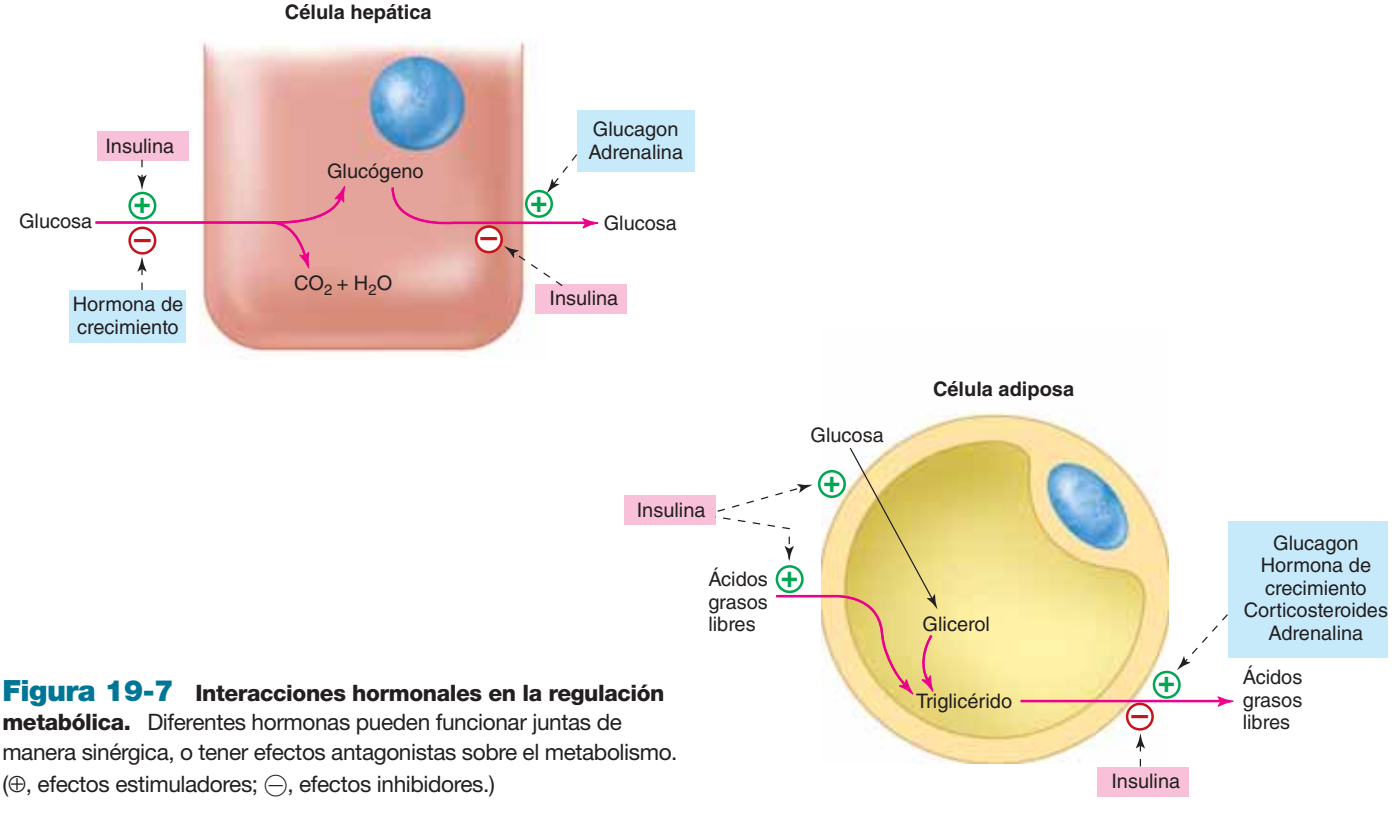


Figura 19-7 Interacciones hormonales en la regulación metabólica. Diferentes hormonas pueden funcionar juntas de manera sinérgica, o tener efectos antagonistas sobre el metabolismo. (⊕, efectos estimuladores; ⊖, efectos inhibidores.)

PUNTOS DE CONTROL

4. Distinga entre las reservas de energía y los sustratos de energía circulantes. Identifique las moléculas en cada categoría.
5. Explique las funciones del tejido adiposo y los peligros de la obesidad.
6. Identifique las regiones del cerebro involucradas en el hambre. Describa la regulación del hambre por neurotransmisores y hormonas específicos.
7. Identifique las hormonas que aumentan o disminuyen la glucosa en sangre, así como las que estimulan la lipogénesis o la lipólisis.

19.3 REGULACIÓN DE ENERGÍA POR LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

La secreción de insulina es estimulada por un aumento de la concentración plasmática de glucosa, y la insulina disminuye la glucosa en sangre mientras que promueve la síntesis de glucógeno y grasa. El decremento de la concentración plasmática de glucosa estimula la secreción de glucagon, y el glucagon promueve el aumento de la glucosa en sangre debido a glucogenólisis en el hígado.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

8. **Explicar cómo están reguladas las secreciones de insulina y glucagon, y cómo cambian durante los estados absortivo y posabsortivo.**
9. **Explique cómo el hígado produce glucosa y por qué el hígado, no así los músculos esqueléticos, puede secretar glucosa hacia la sangre.**

Dispersas en un "mar" de tejido exocrino pancreático (los ácinos), hay islas de células que secretan hormona (figura 18-27). Estos islotes pancreáticos (islotes de Langerhans) contienen tres tipos de células que secretan distintas hormonas. Las más numerosas son las *células* β, que secretan la hormona **insulina**. Alrededor de 60% de cada islote consta de células β. Las *células* α forman aproximadamente 25% de cada islote, y secretan la hormona **glucagon**. El tipo de célula menos numeroso, las *células* δ, producen **somatostatina**, cuya composición es idéntica a la de la somatostatina producida por el hipotálamo y el intestino.

La insulina es la principal hormona que mantiene la homeostasis de la concentración plasmática de glucosa; una importante función de apoyo la desempeña el glucagon. Esta homeostasis se requiere porque el encéfalo utiliza la glucosa plasmática como su fuente de energía primaria, y de hecho el encéfalo utiliza alrededor de 60% de la glucosa en sangre cuando la persona está en reposo. La concentración plasmática de glucosa es mantenida relativamente constante incluso durante el ejercicio, cuando el metabolismo de glucosa del músculo esquelético puede aumentar 10 veces. Esto es posible porque las hormonas de los islotes pancreáticos regulan la capacidad del hígado para producir glucosa (a partir de glucógeno y moléculas no carbohidrato almacenados) y secretarla hacia la sangre.

Regulación de la secreción de insulina y glucagon

La secreción de insulina y glucagon está regulada en gran parte por las concentraciones plasmáticas de glucosa y, en menor grado, de aminoácidos. Estas concentraciones aumentan durante la absorción de una comida (el *estado absortivo*) y disminuyen durante periodos de ayuno (el *estado posabsortivo*). Como resultado, la secreción de insulina y glucagon cambia durante estos estados, y ayuda a mantener la homeostasis de la concentración plasmática de glucosa (figura 11-31).

Los blancos de la acción de la insulina son principalmente las células de los músculos esquelético y cardiaco, tejido adiposo y el hígado. En estas células, las vesículas intracelulares que contienen proteínas transportadoras GLUT4 para glucosa son estimuladas por la insulina para que se fusionen con la membrana plasmática de modo que los transportadores GLUT4 estén en la superficie celular (figura 11-30). Esto permite la entrada de glucosa hacia sus células blanco mediante difusión facilitada. Como resultado, la insulina promueve la producción de moléculas de glucógeno y grasa que almacenan energía. Ambas acciones disminuyen la concentración plasmática de glucosa. La insulina también inhibe la desintegración de grasa, induce la producción de enzimas formadoras de grasa, e inhibe la desintegración de proteínas musculares. De este modo, la insulina promueve el anabolismo conforme regula la concentración de glucosa en sangre.

Los mecanismos que regulan la secreción de insulina y glucagon y las acciones de estas hormonas normalmente evitan que la concentración plasmática de glucosa aumente por arriba de 170 mg por 100 ml después de una comida, o que disminuyan por debajo de alrededor de 50 mg por 100 ml entre las comidas. Esta regulación es importante porque la glucosa anormalmente alta en sangre puede dañar ciertos tejidos (como puede ocurrir en la diabetes mellitus) y la glucosa anormalmente baja en sangre puede dañar el encéfalo. Esto puede ocurrir porque la glucosa entra a las neuronas mediante difusión facilitada impulsada por la concentración de glucosa más alta en el plasma. Cuando la concentración plasmática baja de glucosa reduce este gradiente de difusión, el cerebro puede no obtener suficiente glucosa para satisfacer sus necesidades metabólicas. Lo anterior puede dar por resultado debilidad, mareo, cambios de personalidad y, finalmente, coma y muerte.

Efectos de la glucosa y los aminoácidos

La concentración plasmática de glucosa en ayuno está en el rango de 65 a 105 mg/dl. Durante la absorción de una comida, la concentración plasmática de glucosa por lo general aumenta hasta una cifra de 140 a 150 mg/dl. Este aumento de la concentración plasmática de glucosa actúa sobre las células β de los

islotes, donde lleva al cierre de canales de K^+; lo anterior produce una despolarización, que abre canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje. El aumento resultante de la concentración citoplasmática de Ca^{2+} estimula la exocitosis de vesículas que contienen insulina (figura 19-8). De este modo, un incremento de la glucosa plasmática lleva a un aumento de la secreción de insulina; al mismo tiempo, inhibe la secreción de glucagon desde las células α de los islotes. Dado que la insulina disminuye la concentración plasmática de glucosa (al estimular la captación celular de glucosa plasmática), y el glucagon actúa de manera antagonista para aumentar la glucosa plasmática (al estimular la glucogenólisis en el hígado), estos cambios de la secreción de insulina y glucagon ayudan a mantener la homeostasis durante la absorción de una comida de carbohidratos.

Durante el estado posabsortivo (en ayuno), la concentración plasmática de glucosa disminuye. Como resultado, la secreción de insulina se reduce y la secreción de glucagon aumenta (figura 11-31). Estos cambios de la secreción de hormona ayudan a la captación celular de glucosa en sangre hacia órganos como los músculos, el hígado y el tejido adiposo. Una secreción alta de glucagon, en presencia de cifras bajas de insulina, también estimula la glucogenólisis y, así, promueve la liberación de glucosa desde el hígado. Por ende, se completa un asa de retroalimentación negativa, lo que ayuda a retrasar el descenso de la concentración plasmática de glucosa que ocurre durante el ayuno.

La **prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral** (figura 19-12) es una medición de la capacidad de las células β para secretar insulina, y de la capacidad de la insulina para disminuir la glucosa en sangre. En este procedimiento, una persona bebe una solución de glucosa y periódicamente se obtienen muestras de sangre para mediciones de la glucosa plasmática. En una persona normal, el aumento de la glucosa en sangre producido por beber esta solución se revierte hasta cifras normales en el transcurso de 2 horas después de la ingestión de glucosa. En contraste, en una persona con diabetes mellitus la concentración plasmática de glucosa permanece en 200 mg/dl o más alta 2 horas después de la exposición a glucosa por vía oral.

La secreción de insulina también es estimulada por aminoácidos particulares derivados de las proteínas de la dieta; por consiguiente, las comidas altas en proteína estimulan la secreción de insulina; si la comida es alta en proteína y baja en carbohidratos, también se estimulará la secreción de glucagon. La secreción aumentada de glucagon actúa para aumentar la glucosa en sangre, mientras que el incremento de insulina promueve la entrada de aminoácidos hacia células tisulares.

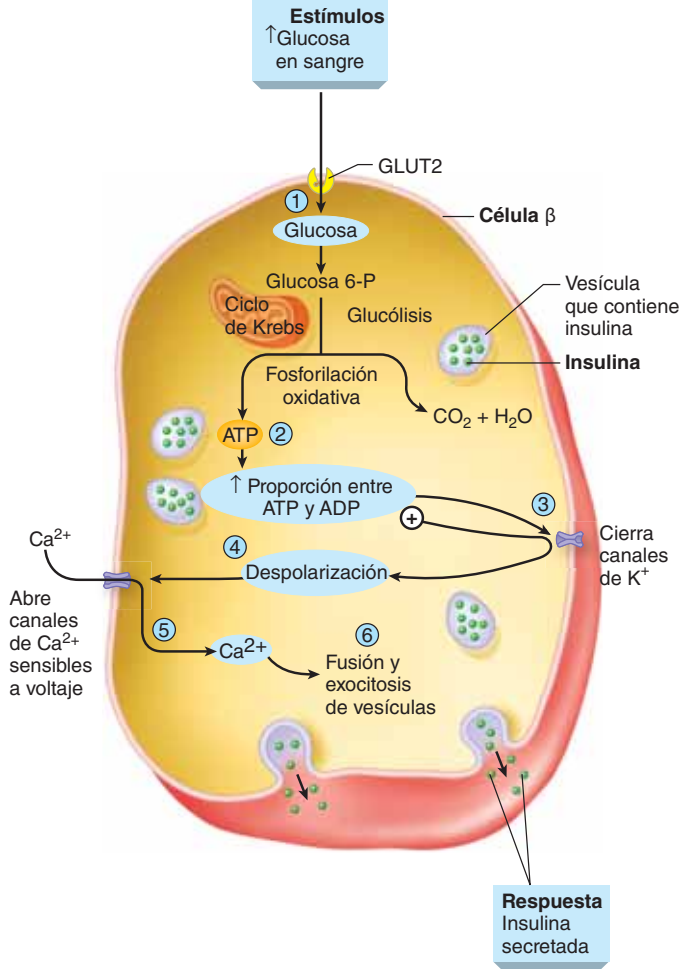


Figura 19-8 Regulación de la secreción de insulina. 1) Un aumento de la glucosa en sangre hace que entre más glucosa a las células β de los islotes de Langerhans, lo que da por resultado 2) aumento de la producción de ATP. 3) Esto cierra canales de K^+, de modo que los iones K^+ no pueden abandonar la célula. 4) Esto produce una despolarización, que 5) abre canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje, lo que permite la entrada de Ca^{2+} hacia el citoplasma. 6) El Ca^{2+} estimula vesículas intracelulares que contienen insulina para que se fusionen con la membrana plasmática y liberen la insulina mediante exocitosis.

Efectos de nervios del sistema nervioso autónomo

Los islotes de Langerhans reciben inervación tanto parasimpática como simpática. La división parasimpática del sistema nervioso autónomo se activa durante las comidas y estimula tanto la función gastrointestinal como la secreción de insulina a partir de las células β de los islotes. En contraste, la división simpática inhibe la secreción de insulina pero estimula la de glucagon a partir de las células α de los islotes. El glucagon y la adrenalina a continuación trabajan juntos para producir una *hiperglucemia por estrés* (debida a la hidrólisis de hidrógeno hacia glucosa, y la secreción de glucosa desde el hígado) cuando se activa el sistema simpático-adrenal.

Efectos de las hormonas intestinales

De manera sorprendente, la secreción de insulina aumenta con mayor rapidez cuando la glucosa se toma por vía oral que cuando se inyecta por vía intravenosa. Esto se debe a que, cuando la glucosa se toma por vía oral, el intestino secreta hormonas que estimulan la secreción de insulina antes de que incluso se haya absorbido la glucosa. Así, la secreción de insulina empieza a aumentar "en anticipación" a un incremento de la glucosa en sangre. Dos hormonas intestinales que son potentes estimuladores de la secreción de insulina son el *polipéptido tipo glucagon 1 (GLP-1)*, secretado por el íleon, y el *polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (glucose-dependent insulinotropic poly-*

peptide [GIP]), secretado por el duodeno (sección 18.6). Estas y quizá otras hormonas intestinales estimulan la secreción aumentada de insulina antes de que haya un incremento de la glucosa en sangre por el alimento digerido, lo que evita un aumento excesivo de la concentración de glucosa en sangre después de una comida alta en carbohidratos.

Insulina y glucagon: estado absortivo

La disminución de la glucosa plasmática por la insulina es, en cierto sentido, un efecto secundario de la acción primaria de esta hormona. La insulina es la principal hormona que promueve el anabolismo en el cuerpo. Durante la absorción de los productos de la digestión hacia la sangre, la insulina promueve la captación celular de glucosa plasmática, y su incorporación hacia moléculas que reservan energía: de glucógeno en el hígado y los músculos, y de triglicéridos en las células adiposas (figura 11-31). Asimismo, la insulina promueve la captación celular de aminoácidos y su incorporación hacia proteínas. De este modo, los depósitos de moléculas grandes de reserva de energía aumentan mientras que las concentraciones plasmáticas de glucosa y aminoácidos disminuyen. Cabe hacer notar que los músculos esqueléticos son los blancos primarios de la acción de la insulina y son la causa de la mayor parte de la captación de glucosa plasmática estimulada por insulina.

Un varón no obeso de 70 kg tiene aproximadamente 10 kg (alrededor de 82 500 kcal) de grasa almacenada. Dado que 250 g de grasa pueden proporcionar los requerimientos de energía para un día, este combustible de reserva es suficiente para alrededor de 40 días. El glucógeno es menos eficiente como una reserva de energía y se almacena menos en el cuerpo; hay aproximadamente 100 g (400 kcal) de glucógeno almacenados en el hígado, y 375 a 400 g (1 500 kcal) en los músculos esqueléticos. La insulina promueve la captación celular de glucosa hacia el hígado y los músculos, y la conversión de glucosa en glucosa 6-fosfato. En el hígado y los músculos, ésta puede cambiarse hacia glucosa 1-fosfato, que se usa como el precursor de glucógeno. Una vez que las reservas de glucógeno se han llenado, la ingestión continua de calorías excesivas da por resultado la producción de grasa más que de glucógeno.

La secreción alta de insulina durante el estado absortivo, cuando la concentración de glucosa en sangre está aumentando, también inhibe la secreción de más glucosa hacia la sangre por el hígado. La insulina puede inhibir de manera directa la producción de glucosa por el hígado, pero hay evidencia que también apoya una acción indirecta por medio del sistema nervioso central. En éste, la insulina actúa sobre el hipotálamo (en particular el núcleo arqueado) para inhibir la estimulación por el nervio vago de la secreción de glucosa por el hígado. En contraste, durante el estado posabsortivo, cuando la glucosa en sangre y la secreción de insulina están disminuyendo (lo que se comenta a continuación), el hígado queda liberado de esta inhibición, y secreta glucosa hacia la sangre.

Insulina y glucagon: estado posabsortivo

La concentración plasmática de glucosa se mantiene sorprendentemente constante durante el estado de ayuno, o posabsortivo, debido a la secreción de glucosa por el hígado. Esta glucosa se deriva de los procesos de glucogenólisis y gluconeogénesis, que son promovidos por una secreción alta de glucagon junto con secreción baja de insulina.

El glucagon estimula la hidrólisis de glucógeno hepático, o **glucogenólisis,** y la insulina la suprime. Así, durante periodos de ayuno, cuando la secreción de glucagon es alta y la de insulina es baja, el glucógeno hepático se usa como una fuente de glucosa sanguínea adicional. Esto da por resultado la liberación de glucosa libre a partir de glucosa 6-fosfato mediante la acción de una enzima llamada *glucosa 6-fosfatasa* (figura 5-5). Sólo el hígado tiene esta enzima; por ende, sólo el hígado puede usar su glucógeno almacenado como una fuente de glucosa sanguínea adicional. El hígado tiene alrededor de 100 g de glucógeno almacenado, mientras que los músculos esqueléticos tienen alrededor de 400 g de glucógeno. Aun así, los músculos sólo pueden usar para sí mismos su glucógeno almacenado, porque carecen de la enzima glucosa-6 fosfatasa necesaria para formar glucosa libre para secreción hacia la sangre.

Los 100 g de glucógeno almacenado en el hígado no durarían mucho tiempo durante el ayuno o el ejercicio prolongado si ésta fuera la única fuente de glucosa para la sangre. De cualquier modo, la secreción baja de insulina durante el ayuno, junto con la secreción alta de glucagon, promueven la **gluconeogénesis** —la formación de glucosa a partir de moléculas que no son carbohidrato—. La insulina baja permite la liberación de aminoácidos desde músculos esqueléticos, mientras que el glucagon y el cortisol (este último una hormona suprarrenal) estimulan la producción en el hígado de enzimas que convierten los aminoácidos en ácido pirúvico y este último en glucosa. Durante el ayuno y el ejercicio prolongados, es posible que la gluconeogénesis en el hígado usando aminoácidos provenientes de músculos sea la única fuente de glucosa sanguínea.

La secreción de glucosa desde el hígado durante el ayuno compensa la concentración baja de glucosa en sangre, y ayuda a proporcionar al encéfalo la glucosa que necesita. Como quiera que sea, puesto que la secreción de insulina es baja durante el ayuno, los músculos esqueléticos no pueden utilizar la glucosa sanguínea como una fuente de energía. En lugar de eso, los músculos esqueléticos —al igual que el corazón, el hígado y los riñones— usan ácidos grasos libres como su principal fuente de combustible. Esto ayuda a "preservar" glucosa para el encéfalo.

Los ácidos grasos libres se ponen a disposición mediante la acción del glucagon. En presencia de concentración baja de insulina, el glucagon activa una enzima en células adiposas llamada *lipasa sensible a hormona.* Esta enzima cataliza la hidrólisis de triglicéridos almacenados, y la liberación de ácidos grasos libres y glicerol hacia la sangre. El glucagon también activa enzimas en el hígado que convierten parte de estos ácidos grasos en cuerpos cetónicos, que se secretan hacia la sangre (figura 19-9). Varios órganos en el cuerpo pueden usar cuerpos cetónicos, así como ácidos grasos, como una fuente de acetil CoA en la respiración aeróbica.

Mediante la estimulación de la **lipólisis** (la desintegración de grasa) y de la **cetogénesis** (la formación de cuerpos cetónicos), las concentraciones alta de glucagon y baja de insulina durante el ayuno proporcionan sustratos de energía circulantes para uso por los músculos, el hígado y otros órganos. Por medio de la glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas, estos cambios hormonales ayudan a proporcionar concentraciones de glucosa sanguínea suficientes para sostener el metabolismo del

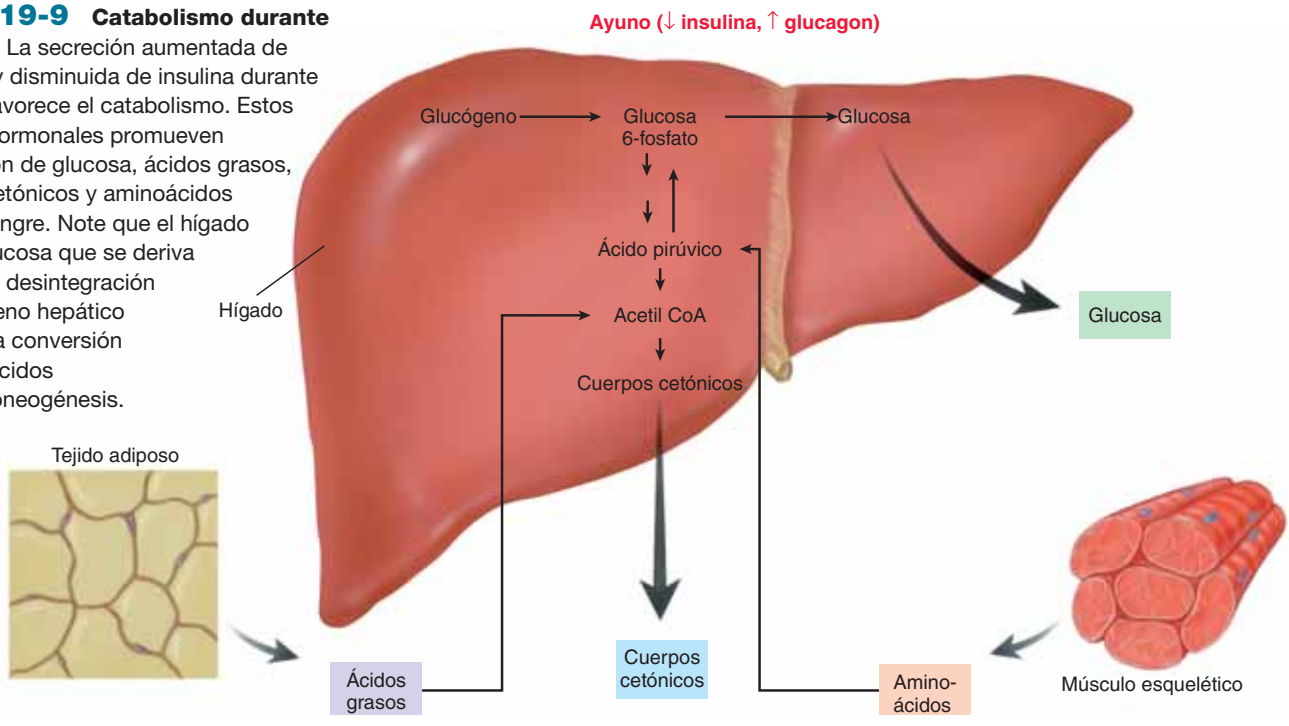


Figura 19-9 Catabolismo durante el ayuno. La secreción aumentada de glucagon y disminuida de insulina durante el ayuno favorece el catabolismo. Estos cambios hormonales promueven la liberación de glucosa, ácidos grasos, cuerpos cetónicos y aminoácidos hacia la sangre. Note que el hígado secreta glucosa que se deriva tanto de la desintegración de glucógeno hepático como de la conversión de aminoácidos en la gluconeogénesis.

encéfalo. Al servir como sustratos de energía para los músculos y otros órganos, los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos preservan la glucosa en sangre para uso por el cerebro. Los ácidos grasos libres también reducen la actividad de enzimas glucolíticas en músculos, lo cual disminuye la capacidad de los músculos para utilizar glucosa para obtener energía, de modo que hay más disponible para el cerebro. Estos cambios, junto con la glucosa proporcionada por glucogenólisis y gluconeogénesis promovidas por cifras altas de glucagon/bajas de insulina, sostienen el metabolismo del cuerpo durante condiciones de ayuno (y de ejercicio) (figura 19-10).

PUNTOS DE CONTROL

8a. Describa cómo las secreciones de insulina y glucagon cambian durante periodos de absorción y periodos de ayuno. ¿Cómo se producen estos cambios de la secreción de hormonas?

8b. Explique cómo la insulina regula la síntesis de grasa en células adiposas. Asimismo, explique cómo la insulina y el glucagon regulan el metabolismo de grasa durante periodos de absorción y de ayuno.

8c. Defina los términos *glucogenólisis*, *gluconeogénesis* y *cetogénesis*. ¿De qué modo la insulina y el glucagon afectan cada uno de estos procesos durante periodos de absorción y de ayuno?

9. Describa dos vías causadas por el hígado para producir glucosa para secreción hacia la sangre. ¿Por qué los músculos esqueléticos no pueden secretar glucosa hacia la sangre?

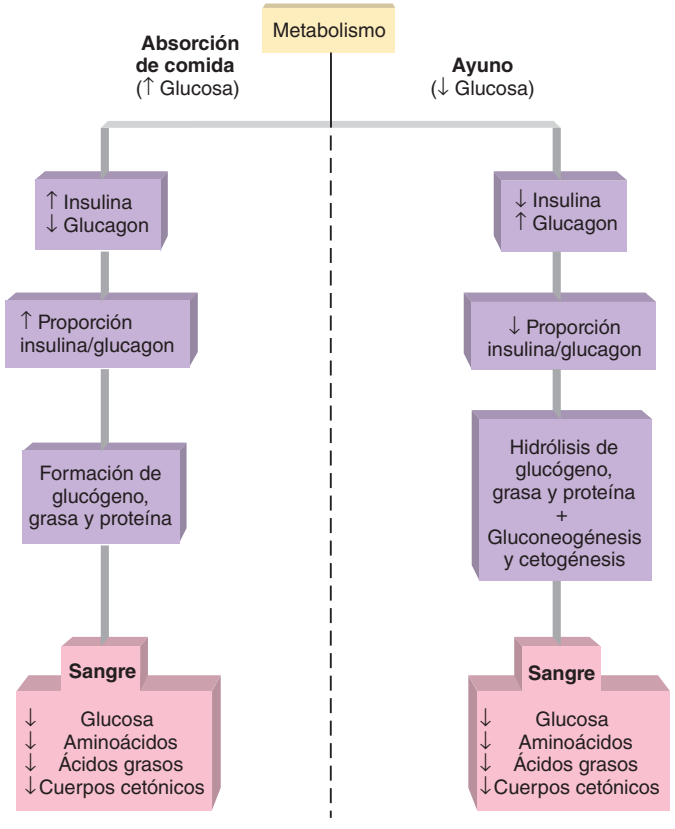


Figura 19-10 Efecto de la alimentación y el ayuno sobre el metabolismo. El balance metabólico se inclina hacia el anabolismo por la alimentación (absorción de una comida) y hacia el catabolismo por el ayuno. Esto ocurre debido a una relación inversa entre la secreción de insulina y la secreción de glucagon. Durante la absorción de alimento la secreción de insulina aumenta y la de glucagon disminuye, mientras que ocurre lo opuesto durante el ayuno.

19.4 DIABETES MELLITUS E HIPOGLUCEMIA

La secreción o acción insuficiente de la insulina produce alteraciones metabólicas características de la diabetes mellitus. Una persona con diabetes tipo 1 requiere inyecciones de insulina; alguna otra con diabetes tipo 2 puede controlar esta enfermedad mediante otros métodos. Una persona con hipoglucemia reactiva secreta cantidades excesivas de insulina.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

10. Distinguir entre diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.
11. Explicar la resistencia a la insulina y la tolerancia alterada a la glucosa, y describir la hipoglucemia.

La glucosa en sangre alta, o hiperglucemia, crónica, es el dato característico de la **diabetes mellitus**. El nombre de esta enfermedad se deriva del hecho de que la glucosa "se derrama" hacia la orina cuando la concentración de glucosa en sangre es demasiado alta (mellitus se deriva de la palabra del latín que significa "melosa" o "dulce"). El término general *diabetes* proviene de la palabra griega que significa "sifón" y alude a la micción frecuente relacionada con esta enfermedad. La hiperglucemia propia de la diabetes mellitus se produce por secreción insuficiente de insulina por las células β de los islotes pancreáticos, o por la incapacidad de la insulina secretada para estimular la captación celular de glucosa desde la sangre. En resumen, la diabetes mellitus sobreviene por la secreción o acción insuficiente de la insulina. También hay secreción alta de glucagon, porque la insulina es menos capaz de permitir una concentración plasmática alta de glucosa para suprimir la secreción de glucagon. La evidencia sugiere que el glucagon (por medio de su estimulación de la glucogenólisis hepática) contribuye de manera significativa a la hiperglucemia de personas con diabetes mellitus tipo 2 (lo que se comentará en breve).

Hay dos formas principales de diabetes mellitus. En la **diabetes tipo 1** (o *insulinodependiente*), las células β quedan destruidas progresivamente, y secretan poca insulina o ninguna. Así, se requieren inyecciones de insulina exógena para sostener la vida de la persona (puesto que la insulina es un polipéptido, se digeriría si se tomara por vía oral; no obstante, la FDA ha aprobado el uso de un inhalador que contiene un polvo fino de insulina para el control de la diabetes tipo 1 en adultos). Diversos científicos recientemente han logrado transformar algunas células acinares pancreáticas (figura 18-27) en células β secretoras de insulina en roedores, un procedimiento que ofrece cierta esperanza de un posible tratamiento futuro para la diabetes tipo 1, padecimiento que explica un 5% de la población diabética.

Un 95% de las personas que tienen diabetes padece **diabetes tipo 2** *(no insulinodependiente)*. La diabetes tipo 1 alguna vez se conoció como *diabetes juvenil* porque esta enfermedad por lo general se diagnostica en personas de menos de 20 años de edad. La diabetes tipo 2 también se ha llamado *diabetes de inicio en la madurez,* porque por lo general se diagnostica en personas de más de 40 años de edad. Sin embargo, la incidencia de la diabetes tipo 2 en niños está aumentando (debido a un incremento de la frecuencia de obesidad), de modo que ya no se prefieren estos términos. Las dos formas de diabetes mellitus se mencionan en el cuadro 19-5. (Cabe hacer notar que sólo se comparan las etapas tempranas de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2; algunas personas con diabetes tipo 2 grave también pueden requerir inyecciones de insulina para controlar la hiperglucemia.)

La diabetes es la principal causa de insuficiencia renal y de amputaciones de extremidades, y es la segunda causa principal de ceguera. Además, dado que la diabetes tipo 2 se relaciona con *síndrome metabólico* (que se comentó en el recuadro de Aplicación clínica en la página 671), en el cual hay triglicéridos altos y colesterol de HDL bajo, en sangre, hay aumento del riesgo de aterosclerosis. Así, la diabetes también es un contribuidor importante a enfermedad del corazón y apoplejía.

Diabetes mellitus tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmunitaria (sección 15.6) y, al igual que otras enfermedades autoinmunitarias, la susceptibilidad a ella se relaciona con genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6. Dado que la tasa de concordancia para diabetes tipo 1 entre gemelos idénticos es de sólo 40 a 60%, y puesto que la inciden-

Cuadro 19-5 | Comparación de las diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2

Característica	Tipo 1	Tipo 2
Edad de inicio habitual	Menos de 20 años	Más de 40 años
Aparición de síntomas	Rápida	Lenta
Porcentaje de población diabética	Alrededor de 5%	Alrededor de 95%
Aparición de cetoacidosis	Frecuente	Rara
Relación con obesidad	Rara	Frecuente
Células β de los islotes (al principio de la enfermedad)	Destruidas	No destruidas
Secreción de insulina	Disminuida	Normal o aumentada
Autoanticuerpos contra células de los islotes	Presentes	No hay
Relacionada con antígenos del MHC particulares*	Sí	Poco clara
Tratamiento	Inyecciones de insulina	Dieta y ejercicio; estimuladores de la sensibilidad a la insulina por vía oral

* Se comenta en la sección 15.3.

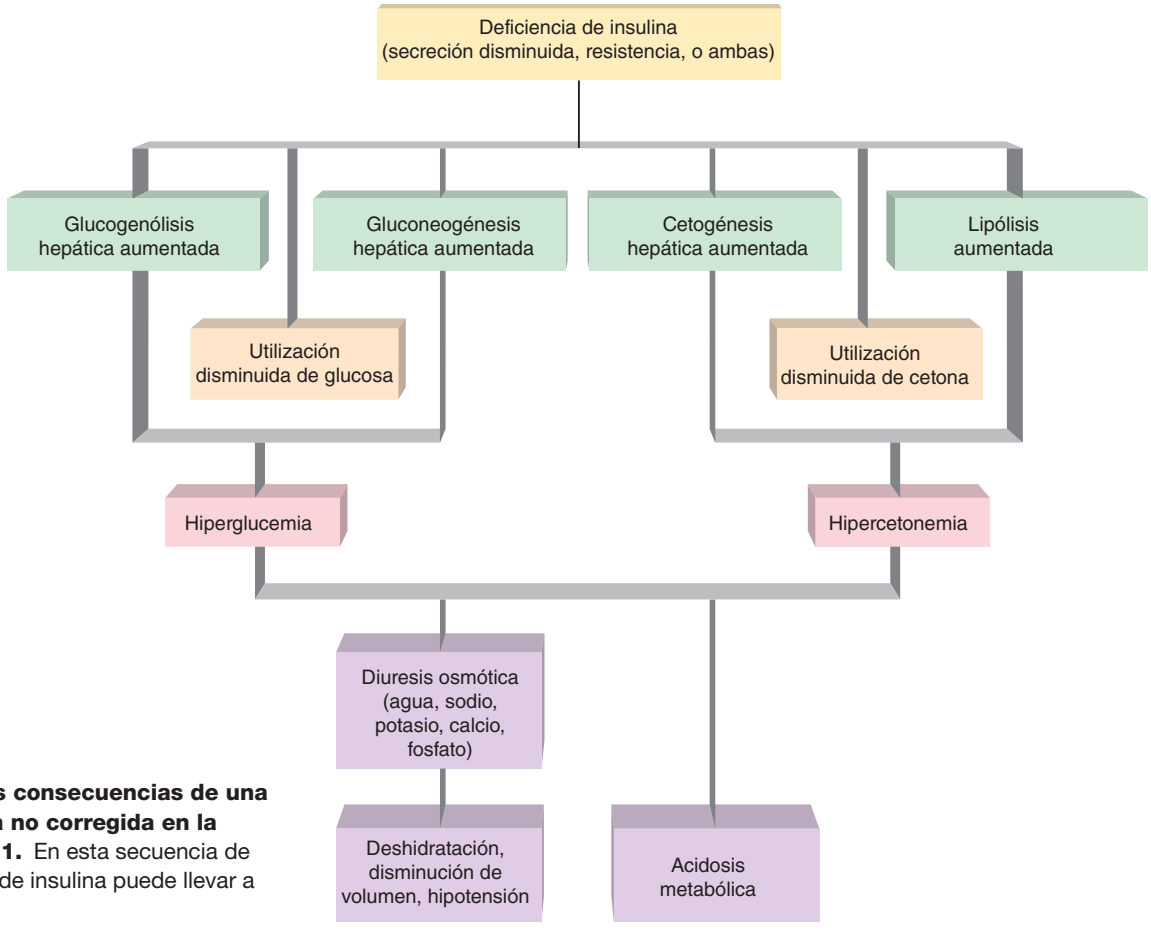


Figura 19-11 Las consecuencias de una deficiencia de insulina no corregida en la diabetes mellitus tipo 1. En esta secuencia de eventos, una deficiencia de insulina puede llevar a coma y muerte.

cia de diabetes tipo 1 ha estado aumentando (por un estimado de 5.3% anualmente en Estados Unidos), factores ambientales deben estar desempeñando un papel desencadenante en personas que tienen susceptibilidad genética. Entre los factores ambientales que pueden desencadenar un ataque autoinmunitario de las células β en los islotes pancreáticos destacan virus y bacterias. Se cree que linfocitos T autorreactivos —células T auxiliares y asesinas— son los más importantes en la destrucción progresiva de las células β secretoras de insulina, aunque aparecen autoanticuerpos en etapas tempranas de la evolución de la enfermedad, y ayudan al diagnóstico.

La eliminación de las células β secretoras de insulina causa hiperglucemia y la aparición de glucosa en la orina. Sin insulina, la glucosa no puede entrar a las células adiposas; así, el índice de síntesis de grasa se rezaga respecto al índice de desintegración de grasa y se liberan grandes cantidades de ácidos grasos libres desde las células adiposas.

En una persona con diabetes tipo 1 no controlada, muchos de los ácidos grasos liberados desde células adiposas se convierten en cuerpos cetónicos en el hígado. Esto puede dar por resultado una concentración alta de cuerpos cetónicos en la sangre (cetosis), y si la reserva amortiguadora de bicarbonato se neutraliza, también puede suscitar *cetoacidosis*. Durante este tiempo, la glucosa y los cuerpos cetónicos excesivos que se excretan en la orina actúan como diuréticos osmóticos y causan la excreción excesiva de agua en la orina (sección 17.6). Esto puede producir deshidratación grave, que, junto con la cetoacidosis y las alteraciones relacionadas del equilibrio de electrólitos, pueden llevar a coma y muerte (figura 19-11).

Además de la falta de insulina, las personas con diabetes tipo 1 tienen una secreción anormalmente alta de glucagon a partir de las células α de los islotes. El glucagon estimula la glucogenólisis en el hígado y, así, influye en el aumento de la concentración de glucosa en sangre. Asimismo, el glucagon estimula la producción de enzimas en el hígado que convierten los ácidos grasos en cuerpos cetónicos. La gama completa de síntomas de la diabetes tal vez se produzca por secreción alta de glucagon, así como por la falta de insulina. La falta de insulina puede ser en gran parte la causa de hiperglucemia y de la liberación de grandes cantidades de ácidos grasos hacia la sangre. La secreción alta de glucagon puede contribuir a la hiperglucemia, y ser en gran parte la causa de la aparición de cetoacidosis.

PISTAS de investigación clínica

Lisa no tuvo glucosuria, pero se quejó de micción frecuente y sed continua.

- ¿Podría Lisa tener glucosuria en algunos momentos y no en otros?
- De ser así, ¿cómo podría esto relacionarse con su micción frecuente y sed continua?
- ¿Podría Lisa tener cetonuria y esto contribuir a sus síntomas?

Diabetes mellitus tipo 2

Los efectos producidos por la insulina, o por cualquier hormona, dependen de la concentración de esa hormona en la sangre, y de la sensibilidad del tejido blanco a cantidades dadas de la hormona; por ejemplo, la capacidad de respuesta a la insulina varía en condiciones normales. El ejercicio aumenta la sensibilidad a la insulina en tanto que la obesidad disminuye la sensibilidad a la insulina de los tejidos blanco; por ende, los islotes de una persona obesa no diabética deben secretar cantidades altas de insulina para mantener la concentración de glucosa en sangre dentro del rango normal. Por el contrario, las personas no diabéticas que son delgadas y que hacen ejercicio con regularidad requieren cantidades más bajas de insulina para mantener la concentración apropiada de glucosa en sangre.

Las personas con diabetes tipo 2 tienen sensibilidad anormalmente baja del tejido a la insulina, o **resistencia a la insulina**. En quienes tienen diabetes tipo 2, las células β de los islotes no secretan cantidades adecuadas de insulina para compensar la resistencia a la insulina; este fracaso parece depender de procesos inflamatorios en los islotes. Empero, la concordancia de gemelos idénticos con diabetes tipo 2 es de 70%, y el riesgo de que cualquiera presente diabetes también es de casi 70% si ambos padres la padecen. Esto demuestra un fuerte componente hereditario en la diabetes mellitus tipo 2.

La obesidad aumenta la expresión de esta tendencia genética hacia diabetes. Esto es en particular cierto si la obesidad involucra una "forma de manzana", con adipocitos grandes en el momento mayor (grasa visceral). Se cree que la resistencia a la insulina se produce por cifras plasmáticas aumentadas de ácidos grasos libres y por adipocinas (véase antes) liberadas por adipocitos. La resistencia a la insulina disminuye la capacidad de la insulina para estimular el músculo esquelético, hígado y tejido adiposo para que extraigan glucosa de la sangre. Asimismo, la insulina tiene menor capacidad de inhibir la producción de más glucosa sanguínea por el hígado. Cuando hay una deficiencia de insulina, la secreción de glucagon es alta y contribuye también de manera significativa a la hiperglucemia propia de la diabetes tipo 2 al estimular la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas. De este modo, la resistencia a la insulina propia de la diabetes tipo 2 aumenta la glucosa en sangre mediante el incremento de la secreción hepática de glucosa, y decremento de la captación de glucosa hacia músculos esqueléticos y tejido adiposo.

Las personas prediabéticas pueden tener *alteración de la tolerancia a la glucosa,* que se define (en una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral) como una concentración plasmática de glucosa de 140 a 200 mg/dl a las 2 horas después de la ingestión de glucosa. Como se mencionó, un valor aquí de más de 200 mg/dl indica diabetes. Dado que la tolerancia alterada a la glucosa se acompaña de concentraciones más altas de insulina (figura 19-12), se sugiere un estado de resistencia a la insulina.

Las personas obesas parecen tener un aumento de la masa de células β en sus islotes pancreáticos para compensar su resistencia a la insulina. Las que van a adquirir diabetes tienen una susceptibilidad genética a insuficiencia de las células β en estas condiciones, donde de la función anormal y la apoptosis de células β finalmente lleva a una incapacidad de secreción de insulina para compensar la resistencia a la insulina. Así, en la diabetes tipo 2 por lo general es hereditaria y aparece con lentitud, y ocurre más a menudo en personas que tienen sobrepeso. En casos tempranos, menos graves, puede acompañarse de patrones altos y anormales de secreción de insulina. En casos más tardíos y más graves la secreción de insulina se reduce por apoptosis de células β y otras causas de insuficiencia de células β.

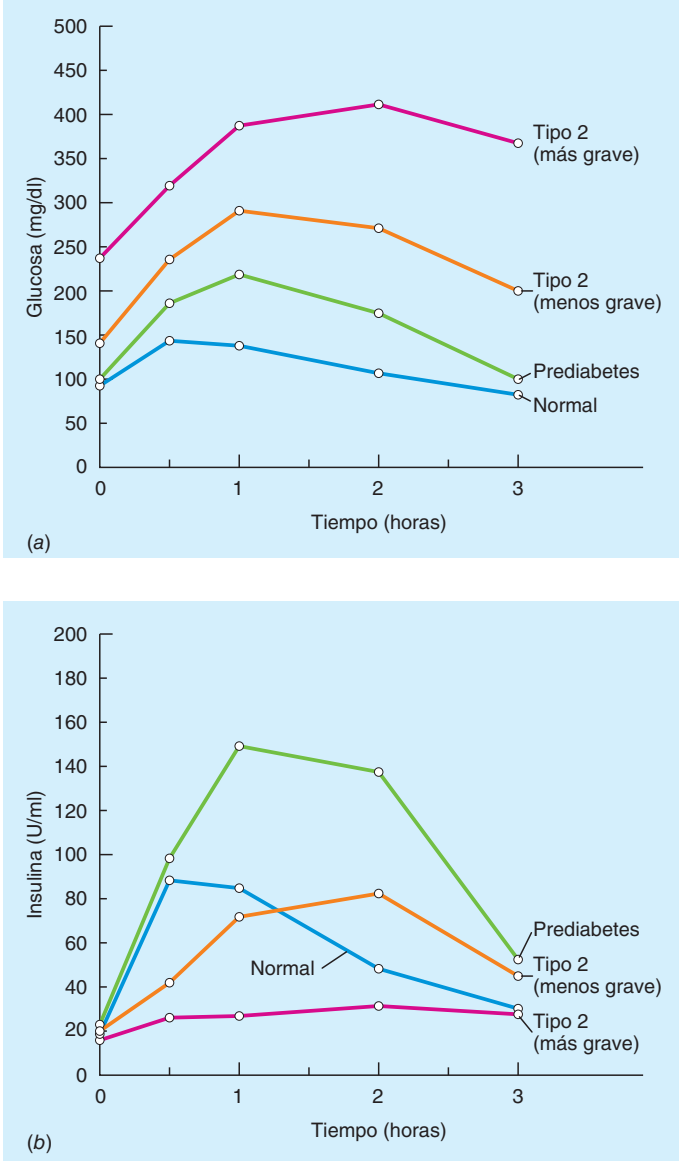


Figura 19-12 Tolerancia a la glucosa por vía oral en la prediabetes y en la diabetes tipo 2. Prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral, que muestra *a*) las concentraciones de glucosa en sangre y *b*) los valores de insulina después de la ingestión de una solución de glucosa. Los valores se muestran para personas normales, prediabéticas y diabéticas tipo 2 (no insulinodependientes). Los prediabéticos (los que demuestran "resistencia a la insulina") a menudo muestran alteración de la tolerancia a la glucosa sin hiperglucemia en ayunas. Datos tomados de Simeon I. Taylor et al., "Insulin Resistance of Insulin Deficiency: Which is the Primary Cause of NIDDM?" in *Diabetes*, vol. 43, June 1994, p. 735.

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

PISTAS de investigación clínica

Lisa tuvo una concentración de glucosa en sangre en ayuno de 150 mg/dl, y una medición de 220 mg/dl a las 2 horas en la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral.

- ¿Qué indica su medición de glucosa en sangre en ayuno?
- ¿Que indican sus resultados en la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral?

Como se mencionó, alrededor de 95% de los diabéticos tiene diabetes tipo 2. La incidencia de diabetes tipo 2 se ha triplicado durante los últimos 30 años debido al incremento de la obesidad. De hecho, las personas con un BMI (sección 19.2) de 30 tienen riesgo cinco veces mayor de presentar diabetes tipo 2 que las personas con un BMI de 25 o menos. Dado que la obesidad disminuye la sensibilidad a la insulina, las personas que tienen predisposición genética a resistencia a la insulina pueden presentar diabetes mellitus tipo 2 cuando aumentan de peso. Lógicamente, entonces, la pérdida de peso que lleva a disminución del tamaño de los adipocitos debe disminuir la resistencia a la insulina y reducir los síntomas de diabetes tipo 2. Esto recibe apoyo por estudios clínicos que demuestran que la dieta y el ejercicio pueden controlar los síntomas de la mayoría de las personas que tienen diabetes tipo 2.

El ejercicio es beneficioso de dos maneras. En primer lugar, al aumentar el gasto de calorías, ayuda a una persona a perder peso y disminuye el tamaño de los adipocitos, lo que hace que sean más sensibles; en segundo lugar, mejora la sensibilidad de las fibras de músculo esquelético a la insulina. Esto último se debe en parte a que la contracción muscular durante el ejercicio, independiente de la insulina, aumenta la cantidad de transportadores GLUT4 en la membrana plasmática, que se necesitan para la difusión facilitada de glucosa hacia las fibras de músculo esquelético. El ejercicio también aumenta la capacidad de la insulina para estimular la captación y utilización de glucosa por el músculo esquelético de otras maneras, lo que hace que los músculos esqueléticos sean más capaces de extraer glucosa de la sangre.

Algunos estudios han demostrado que, en la mayoría de las personas con alteración de la tolerancia a la glucosa (que son prediabéticas), el inicio de diabetes tipo 2 puede prevenirse mediante cambios del estilo de vida. Estos cambios comprenden ejercicio y reducción de peso, junto con aumento de la ingestión de fibra, una ingestión reducida de grasa total y una ingestión reducida de grasa saturada. En un estudio reciente, estos cambios del estilo de vida disminuyeron el riesgo de diabetes 58% después de cuatro años.

Durante los años que preceden a la aparición de hiperglucemia en la diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina relacionada con obesidad puede generar un incremento compensador del número de células β en los islotes. Esto produce una secreción alta de insulina, pero puede haber tolerancia alterada a la glucosa pese a la insulina aumentada. La resistencia a la insulina puede asociarse con hipertensión y dislipidemia (y, así, con riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares) (véase el recuadro de Aplicación clínica sobre el *síndrome metabólico,* página 671). El síndrome metabólico en presencia de obesidad quizá se origine por inflamación; el número de macrófagos en el tejido adiposo aumenta en proporción a la obesidad, al igual que marcadores de inflamación en la sangre, como *proteína C reactiva*. En la obesidad, el tejido adiposo (incluso adipocitos y macrófagos) secreta varias citocinas proinflamatorias, entre ellas factor de necrosis tumoral α (TNF_α), interleucina-1, y resistina, que también reducen la sensibilidad de tejidos blanco (tejido adiposo, hígado y músculos) a la insulina. En contraste, el tejido adiposo de personas delgadas libera una adipocina antiinflamatoria —adiponectina— que incrementa la sensibilidad a la insulina y protege contra el síndrome metabólico.

Las personas con diabetes tipo 2 por lo general no presentan cetoacidosis. Empero, la hiperglucemia en sí puede ser peligrosa a largo plazo. En EUA la diabetes es la principal causa de ceguera, insuficiencia renal y amputación de las extremidades inferiores. Las personas con diabetes suelen tener problemas circulatorios que aumentan la tendencia a presentar gangrena, y que incrementan el riesgo de aterosclerosis. No se entienden bien las causas de daño de la retina y del cristalino de los ojos, y de los vasos sanguíneos. Con todo, se cree que estos problemas dependen de una exposición a largo plazo de glucosa sanguínea alta, que daña tejidos por medio de diversos mecanismos.

La prueba de **hemoglobina glicada (hemoglobina A1c)** es una medida de la concentración promedio de glucosa en sangre durante algunos meses y no requiere ayuno durante toda la noche. Una medición de A1c de alrededor de 5% es normal, mientras que una A1c de 5.7 a 6.4% indica prediabetes. Una concentración de A1c por arriba de 6.5% indica diabetes; el control de la diabetes se considera bueno si la medición de A1c se mantiene en 7% o menos.

APLICACIÓN CLÍNICA

Si la dieta y el ejercicio no son lo bastante eficaces para tratar la diabetes mellitus tipo 2 de una persona, quizá se necesiten medicamentos por vía oral, entre los cuales se comprenden **sulfonilurea**, que estimula la secreción de insulina, y **metformina** y las **tiazolidinedionas**, que reducen la resistencia a la insulina de las células blanco. La metformina reduce la hiperglucemia al estimular la glucólisis y la oxidación de ácidos grasos, lo que promueve la acción de la insulina en el hígado y reduce la secreción de glucosa por el mismo. Las tiazolidinedionas comprenden la *pioglitazona* y la *rosiglitazona*; esta última ha sido retirada recientemente del mercado debido a su asociación con aumento del riesgo de infarto de miocardio.

Muchos científicos ahora creen que vías inflamatorias dentro del tejido adiposo, el hígado y los músculos causan resistencia a la insulina. Las tiazolidinedionas aumentan la sensibilidad de tejidos blanco a la insulina al activar los receptores nucleares PPARγ tanto en adipocitos como en macrófagos, lo que altera la secreción de citocinas proinflamatorias a partir de macrófagos, y de adipocinas a partir de adipocitos. Estos fármacos disminuyen la secreción de citocinas y de adipocinas que promueven la resistencia a la insulina (TNFα, interleucina-1 y resistina), y aumentan la secreción de adiponectina, que reduce la resistencia a la insulina.

PISTAS de investigación clínica

El médico recomendó a Lisa que hiciera dieta y ejercicio; dijo que, de ser necesario, le recetaría píldoras.

- ¿Qué enfermedad cree el médico que es la causa de los síntomas de Lisa?
- ¿Cómo podrían ayudar la dieta y el ejercicio?
- ¿Qué píldoras podría recetar el médico y cómo funcionan?

Hipoglucemia

Una persona con diabetes tipo 1 depende de inyecciones de insulina para prevenir hiperglucemia y cetoacidosis. Si se inyecta insulina insuficiente, la persona puede entrar en un coma como resultado de la cetoacidosis, el desequilibrio de electrólitos, y la deshidratación que aparecen. Aun así, una sobredosis de insulina *(choque por insulina)* también puede producir un coma como resultado de la hipoglucemia (concentración anormalmente baja de glucosa en sangre) producida. Los signos y síntomas físicos de coma diabético e hipoglucémico son suficientemente distintos como para permitir que el personal del hospital distinga entre estos dos tipos.

Los síntomas menos graves de hipoglucemia por lo general se producen por secreción excesiva de insulina a partir de los islotes de Langerhans después de una comida de carbohidratos. Esta **hipoglucemia reactiva** causada por una respuesta exagerada de las células β a un incremento de la glucosa en sangre, se observa más a menudo en adultos que tienen predisposición genética a la diabetes tipo 2. Por esta razón, las personas con hipoglucemia reactiva deben limitar su ingestión de carbohidratos y comer comidas pequeñas a intervalos frecuentes, en lugar de 2 o 3 comidas por día.

Los síntomas de hipoglucemia reactiva comprenden temblor, hambre, debilidad, visión borrosa y confusión mental. De cualquier modo, la aparición de algunos de estos síntomas no necesariamente indica hipoglucemia reactiva y una concentración dada de glucosa en sangre no siempre produce estos síntomas. El diagnóstico de hipoglucemia reactiva es controvertido, pero un criterio aceptado es una concentración de glucosa en sangre de menos de 70 mg/dl cuando una persona está experimentando síntomas de hipoglucemia, y un alivio de estos síntomas por un aumento de la glucosa en sangre después de una comida de carbohidrato. Por ejemplo, en la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral, la hipoglucemia reactiva se muestra cuando el aumento inicial de la glucosa en sangre producido por la ingestión de una solución de glucosa desencadena secreción excesiva de insulina, de modo que la concentración de glucosa en sangre disminuye por debajo de lo normal en el transcurso de 5 horas (figura 19-13). Esta prueba ya no se usa debido al peligro de que desencadene síntomas de hipoglucemia.

PUNTOS DE CONTROL

10a. Explique cómo se producen cetoacidosis y deshidratación en una persona con diabetes tipo 1.

10b. Describa las causas de la hiperglucemia en una persona con diabetes tipo 2. ¿De qué modo la pérdida de peso ayuda a controlar esta afección?

11. Explique el significado de los términos *resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa*, e *hipoglucemia reactiva*.

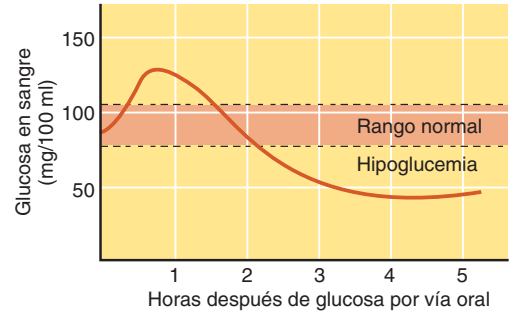


Figura 19-13 **Hipoglucemia reactiva.** Una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral idealizada en una persona con hipoglucemia reactiva. La concentración de glucosa en sangre disminuye por debajo del rango normal en el transcurso de 5 horas luego de la ingestión de glucosa, como resultado de secreción excesiva de insulina. Dado que esto puede ser peligroso, la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral ya no se usa para el diagnóstico de hipoglucemia reactiva.

19.5 REGULACIÓN METABÓLICA POR HORMONAS SUPRARRENALES, TIROXINA Y HORMONA DE CRECIMIENTO

La adrenalina, el cortisol, la tiroxina y la hormona de crecimiento estimulan el catabolismo de carbohidratos y lípidos. La tiroxina y la hormona de crecimiento promueven la síntesis de proteína, el crecimiento del cuerpo, y el desarrollo apropiado del sistema nervioso central.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

12. Explicar cómo las catecolaminas, los glucocorticoides y las hormonas tiroideas regulan el metabolismo.

13. Explicar cómo la hormona de crecimiento regula el metabolismo.

Los efectos anabólicos de la insulina son antagonizados por el glucagon, como se describió, y por las acciones de varias otras hormonas. Las hormonas de las suprarrenales, la tiroides y la parte anterior de la hipófisis (de manera específica la hormona de crecimiento) antagonizan la acción de la insulina sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos. De cualquier modo, las acciones de la insulina, la tiroxina y la hormona de crecimiento pueden actuar de manera sinérgica en la estimulación de la síntesis de proteína.

Hormonas suprarrenales

La glándula suprarrenal consta de dos partes que funcionan como glándulas separadas que secretan hormonas diferentes y están reguladas por diferentes sistemas de control (sección 11.4). La **médula suprarrenal** secreta hormonas catecolamina —adre-

nalina y cantidades menores de noradrenalina— en respuesta a la estimulación nerviosa simpática. La **corteza suprarrenal** secreta hormonas corticosteroides, que se agrupan en dos categorías funcionales: **mineralocorticoides**, como la aldosterona, que actúa sobre los riñones para regular el equilibrio de Na^+ y K^+ (sección 17.5), y **glucocorticoides**, como la hidrocortisona (cortisol), que participan en la regulación metabólica.

Efectos metabólicos de las catecolaminas

Los efectos metabólicos de las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) son similares a los del glucagon. Estimulan la glucogenólisis y la liberación de glucosa a partir del hígado, así como la lipólisis y la liberación de ácidos grasos a partir del tejido adiposo. Estas acciones ocurren en respuesta al glucagon durante el ayuno, cuando la glucosa baja en sangre estimula la secreción de glucagon, y en respuesta a las catecolaminas durante la reacción de lucha o huida al estrés. Este último efecto proporciona sustratos de energía circulantes en anticipación de la necesidad de actividad física intensa. El glucagon y la adrenalina tienen mecanismos de acción similares, donde ambos están mediados por el cAMP (figura 19-14).

Los nervios simpáticos, al actuar por medio de la liberación de noradrenalina, pueden estimular **receptores β_3-adrenérgicos** en el tejido adiposo pardo (parece haber pocos receptores β_3 en la grasa blanca ordinaria de humanos, y ninguno en otros tejidos). Como se mencionó en este capítulo, la grasa parda es un tejido especializado que contiene una *proteína desacoplante* que disocia el transporte de electrones desde la producción de ATP. Como resultado, la grasa parda puede tener un índice muy alto de gasto de energía (no restringido por la retroalimentación negativa por el ATP) que es estimulado por la adrenalina.

Efectos metabólicos de los glucocorticoides

La hidrocortisona (cortisol) y otros glucocorticoides son secretados por la corteza suprarrenal en respuesta a la estimulación por ACTH. La secreción de ACTH desde la parte anterior de la hipófisis ocurre como parte del síndrome de adaptación general en respuesta al estrés (sección 11.4). Puesto que el ayuno prolongado o el ejercicio prolongado ciertamente reúnen las condiciones necesarias para que se les denomine factores que

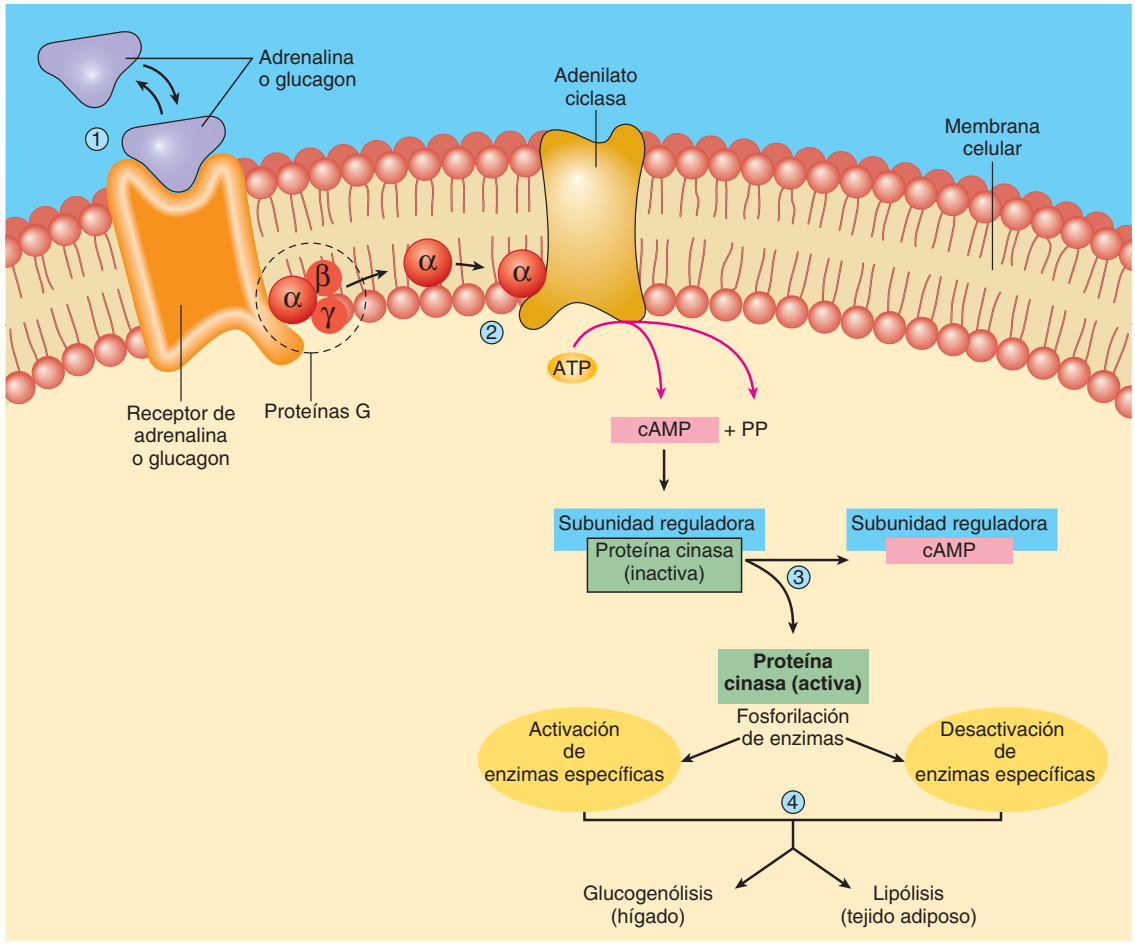


Figura 19-14 **Cómo la adrenalina y el glucagon afectan el metabolismo.** 1) La hormona se une a su receptor, lo que hace que las proteínas G se disocien. 2) La subunidad α se difunde a través de la membrana para activar la adenilato ciclasa, que cataliza la producción de cAMP como un segundo mensajero. 3) El cAMP se une a la subunidad reguladora de la proteína cinasa, y la elimina, lo que activa esta enzima. 4) La activación y desactivación de diferentes enzimas por la proteína cinasa promueve la glucogenólisis en el hígado y la lipólisis en el tejido adiposo.

generan estrés, la ACTH —y, así, la secreción de glucocorticoide— es estimulada en estas condiciones. La secreción aumentada de glucocorticoides durante ayuno o el ejercicio prolongado apoya los efectos de la secreción aumentada de glucagon y disminuida de insulina a partir de los islotes pancreáticos.

Al igual que el glucagon, la hidrocortisona promueve la lipólisis y la cetogénesis; también estimula la síntesis de enzimas hepáticas que promueven la gluconeogénesis. Aunque la hidrocortisona estimula la síntesis de enzima (proteínas) en el hígado, promueve la desintegración de proteína en los músculos. La desintegración de proteínas musculares aumenta las cifras de aminoácidos en sangre, lo que proporciona los sustratos necesarios para gluconeogénesis por el hígado. La liberación de sustratos de energía circulantes —aminoácidos, glucosa, ácidos grasos y cuerpos cetónicos— hacia la sangre en respuesta a hidrocortisona (figura 19-15) ayuda a compensar un estado de ayuno o el ejercicio prolongado.

Tiroxina

Los folículos tiroideos secretan **tiroxina**, también llamada **tetrayodotironina (T_4)**, en respuesta a la estimulación por la hormona estimulante de la tiroides (TSH) proveniente de la parte anterior de la hipófisis. La tiroides también secreta cantidades más bajas de **triyodotironina (T_3)** en respuesta a la estimulación por TSH. Casi todos los órganos del cuerpo son blancos de la acción de la tiroxina. La tiroxina en sí no es la forma activa de la hormona dentro de las células blanco; la tiroxina es una prehormona que debe convertirse primero en triyodotironina (T_3) dentro de las células blanco para ser activa (figura 11-6). Al actuar por medio de su conversión en T_3, la tiroxina 1) regula el índice de respiración celular, y 2) contribuye al crecimiento y desarrollo apropiados, en particular en etapas tempranas de la niñez.

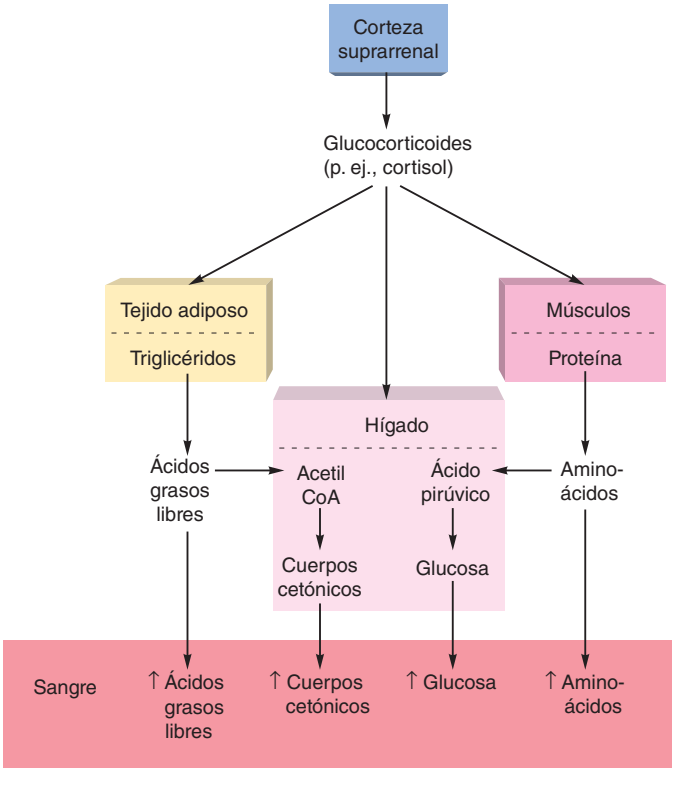


Figura 19-15 Efectos metabólicos de los glucocorticoides. Las reacciones catabólicas de los glucocorticoides ayudan a aumentar la concentración sanguínea de glucosa y de otras moléculas transportadoras de energía.

La tiroxina (por medio de su conversión en T_3) estimula el índice de respiración celular en casi todas las células del cuerpo, efecto que se cree que se debe a una disminución de las concentraciones celulares de ATP. Este efecto es producido por la síntesis de proteínas desacoplantes (como en la grasa parda, que se comentó antes). El ATP ejerce una inhibición por producto terminal (sección 4.2) de la respiración celular, de modo que cuando las concentraciones de ATP disminuyen, el índice de respiración celular aumenta.

Gran parte de la energía liberada durante la respiración celular escapa en forma de calor, y las proteínas desacoplantes aumentan la proporción de energía de los alimentos que escapa como calor. Dado que la tiroxina estimula la producción de proteínas desacoplantes y el índice de respiración celular, las acciones de la tiroxina aumentan la producción de calor metabólico. Los *efectos* productores de calor, o *calorigénicos* de la tiroxina se requieren para la adaptación al frío. Evidencia reciente sugiere que la tiroxina tiene un efecto permisivo sobre la capacidad del tejido adiposo pardo para generar calor en respuesta a estimulación nerviosa simpática. Por medio de este efecto permisivo, la tiroxina contribuye a la termogénesis adaptativa, así como al BMR.

El BMR tiene dos componentes, uno que es independiente de la acción de la tiroxina, y otro que está regulado por la tiroxina. De esta manera, la tiroxina actúa para "ajustar" el BMR. Así, el BMR puede usarse como un indicio de la función tiroidea. De hecho, esas mediciones se usaban en clínica para evaluar el estado de la tiroides antes de la creación de las cuantificaciones químicas directas de T_4 y T_3 en la sangre. Una persona hipotiroidea puede tener un consumo basal de O_2 alrededor de 30% más bajo que lo normal, mientras que una persona hipertiroidea puede tener un consumo basal de O_2 hasta 50% más alto que lo normal.

Una secreción normal de tiroxina se requiere para el crecimiento y el desarrollo apropiados del sistema nervioso central en niños; ésta es la razón por la cual el hipotiroidismo en niños puede causar cretinismo. Los síntomas de hipotiroidismo e hipertiroidismo en adultos se comparan en el cuadro 11-8.

La secreción normal de tiroxina se requiere para mantener un equilibrio del anabolismo y el catabolismo. Por razones que no se entienden por completo, tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo causan desintegración de proteína y emaciación muscular.

Hormona de crecimiento

La parte anterior de la hipófisis secreta la **hormona de crecimiento**, también denominada **somatotropina,** en cantidades mayores que las de cualquier otra de sus hormonas. Como su nombre lo indica, la hormona de crecimiento estimula el crecimiento en niños y adolescentes. La secreción alta continua de hormona de crecimiento en adultos, particularmente en las condiciones de ayuno y otras formas de estrés, implica que esta hormona puede tener importantes efectos metabólicos incluso después de que han concluido los años del crecimiento.

Regulación de la secreción de hormona de crecimiento

La secreción de hormona de crecimiento es inhibida por la somatostatina, que es producida por el hipotálamo y secretada hacia el sistema porta hipotálamo-hipofisario (sección 11.3). Además, también hay una hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), que estimula la secreción de hormona de crecimiento. Así, la hormona de crecimiento parece ser singular entre las hormonas de la parte anterior de la hipófisis por cuanto su secreción está controlada tanto por una hormona liberadora como por una hormona inhibidora provenientes del hipotálamo. La secreción de hormona de crecimiento sigue un patrón circadiano ("alrededor de un día"), que aumenta durante el sueño y disminuye durante periodos de vigilia.

La secreción de hormona de crecimiento es estimulada por un incremento de la concentración plasmática de aminoácidos y por un descenso de la concentración plasmática de glucosa. Estos eventos ocurren durante la absorción de una comida alta en proteína, cuando se absorben aminoácidos. La secreción de hormona de crecimiento también está aumentada durante el ayuno prolongado, cuando la glucosa plasmática es baja, y la concentración plasmática de aminoácidos es aumentada por la desintegración de proteína muscular.

Factores de crecimiento tipo insulina

Los **factores de crecimiento tipo insulina** (**IGF**, *insulin-like growth factors*), producidos por muchos tejidos, son polipéptidos que tienen estructura similar a la de la proinsulina (figura 3-23). Tienen efectos parecidos a los de la insulina, y sirven como mediadores para algunas de las acciones de la hormona de crecimiento. El término **somatomedinas** a menudo se usa para referirse a dos de estos factores, designados *IGF-1* y *IGF-2*, porque median las acciones de la somatotropina (hormona de crecimiento). El hígado produce IGF-1, y lo secreta, en respuesta a la estimulación por la hormona de crecimiento, y este IGF-1 secretado funciona entonces como una hormona por derecho propio; viaja en la sangre hasta el tejido blanco. Un blanco importante es el cartílago, donde el IGF-1 estimula la división y el crecimiento celulares. El IGF-1 también funciona como un regulador autocrino (capítulo 11), porque los condrocitos (células de cartílago) mismos producen IGF-1 en respuesta a estimulación por hormona de crecimiento. Así, las acciones del IGF-1 que promueven el crecimiento, al actuar como una hormona y como un regulador autocrino, median de manera directa los efectos de la hormona de crecimiento sobre el cartílago y sirven como el principal regulador del crecimiento óseo. Estas acciones son apoyadas por el IGF-2, que tiene más acciones parecidas a las de la insulina. La acción de la hormona de crecimiento en la estimulación de la lipólisis en el tejido adiposo y en el decremento de la utilización de glucosa al parecer no está mediada por las somatomedinas (figura 19-16).

Efectos de la hormona de crecimiento sobre el metabolismo

El hecho de que la secreción de hormona de crecimiento está aumentada durante el ayuno, y durante la absorción de una comida de proteína, refleja la compleja naturaleza de la acción de esta hormona. La hormona de crecimiento tiene efectos tanto anabólicos como catabólicos; promueve la síntesis de proteína (anabolismo), y a este respecto es similar a la insulina. También estimula el catabolismo de grasa y la liberación de ácidos grasos a partir del tejido adiposo durante periodos de ayuno (el estado posabsortivo). Un aumento de la concentración plasmática de ácidos grasos inducido por hormona de crecimiento origina índices disminuidos de glucólisis en muchos órganos. Esta inhibición de la glucólisis por los ácidos grasos, quizá junto con una acción más directa de la hormona de crecimiento, da por resultado decremento de la utilización de glucosa por los tejidos. Así, la hormona de crecimiento actúa para aumentar la concentración de glucosa en sangre, y por esa razón se dice que tiene un efecto "diabetógeno".

La hormona de crecimiento estimula la captación celular de aminoácidos y la síntesis de proteína en muchos órganos del cuerpo. Estas acciones son útiles cuando se ingiere una comida rica en proteína; los aminoácidos se eliminan de la sangre y se usan para formar proteínas, y la concentración plasmática de glucosa y ácidos grasos aumenta para proporcionar fuentes de energía alternativas (figura 19-16). El efecto anabólico de la

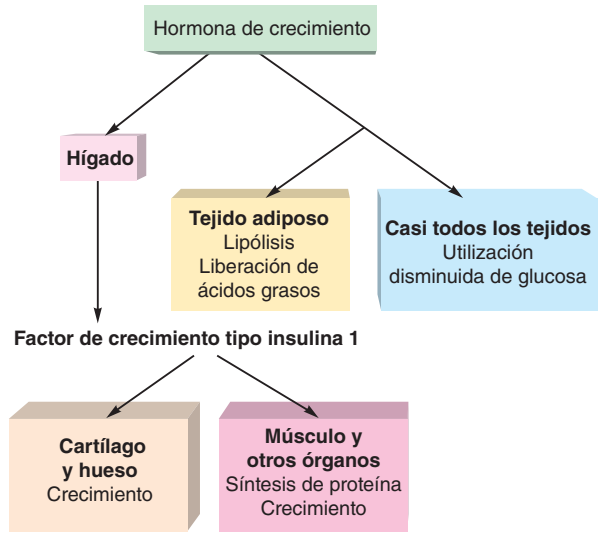


Figura 19-16 Efectos metabólicos de la hormona de crecimiento. Los efectos promotores de crecimiento, o anabólicos, de la hormona de crecimiento, están mediados de manera indirecta mediante estimulación de la producción de factor de crecimiento tipo insulina 1 (también llamado somatomedina C) por el hígado.

APLICACIÓN CLÍNICA

Una dieta suficiente, en particular respecto a proteínas, se requiere para la producción de IGF-1. Esto ayuda a explicar la observación común de que muchos niños son significativamente más altos que sus padres, que quizá no tuvieron una dieta suficiente durante su juventud. Los niños con malnutrición proteínica (**kwashiorkor**) tienen índices de crecimiento bajos y concentración baja de IGF-1 en la sangre, pese al hecho de que su secreción de hormona de crecimiento puede estar anormalmente alta. Cuando se proporciona a estos niños una dieta suficiente, la concentración de IGF-1 aumenta y los índices de crecimiento son estimulados.

hormona de crecimiento tiene importancia particular durante los años de crecimiento, cuando contribuye a incrementos de la longitud de los huesos y de la masa de muchos tejidos blandos.

Efectos de la hormona de crecimiento sobre el crecimiento del cuerpo

Los efectos estimuladores de la hormona de crecimiento sobre el crecimiento del esqueleto dependen de estimulación de mitosis en las placas de cartílago de crecimiento epifisarias en los huesos largos de niños y adolescentes. Dicha acción está mediada por las somatomedinas, IGF-1 e IGF-2, que estimulan los condrocitos para que se dividan y secreten más matriz de cartílago. Parte de este cartílago de crecimiento se convierte en el hueso, lo que permite que el hueso se alargue. Este crecimiento del esqueleto cesa cuando los discos epifisarios se convierten en hueso después del brote de crecimiento durante la pubertad, a pesar de la secreción continua de hormona de crecimiento durante toda la adultez.

Una secreción excesiva de hormona de crecimiento en niños puede producir **gigantismo**; esos niños pueden crecer hasta 2.44 m de alto, y al mismo tiempo mantener proporciones corporales normales. No obstante, una secreción excesiva de hormona de crecimiento que ocurre después de que los discos epifisarios se han sellado no puede producir aumentos de la estatura. En adultos, la secreción excesiva de hormona de crecimiento origina el alargamiento de la mandíbula y deformidades en los huesos de la cara, las manos y los pies. Esta afección, llamada **acromegalia**, se acompaña del crecimiento de tejidos blandos y de piel áspera (figura 19-17). Es interesante que los atletas que toman complementos de hormona de crecimiento para aumentar su masa muscular también pueden experimentar cambios corporales que semejan los de acromegalia.

Una secreción insuficiente de hormona de crecimiento durante los años del crecimiento da por resultado **enanismo**. Una variante interesante de esta afección es el *enanismo de Laron*, en el cual hay insensibilidad genética a los efectos de la hormona de crecimiento. Esta insensibilidad se relaciona con una reducción del número de receptores de hormona de crecimiento en las células blanco. La ingeniería genética ha puesto a disposición IGF-1 recombinante, que a últimas fechas fue aprobado por la FDA para el tratamiento médico del enanismo de Laron.



Figura 19-17 Progresión de la acromegalia en una mujer. Los rasgos toscos y la desfiguración son evidentes a los 33 años de edad y graves a los 52 años.

APLICACIÓN CLÍNICA

Antes de que quedara disponible la **hormona de crecimiento recombinante** (producida mediante células sometidas a procesos de ingeniería genética), el aporte de hormona de crecimiento era muy limitado porque sólo podía obtenerse a partir de la hipófisis de cadáveres. Ahora que se dispone de hormona de crecimiento recombinante, los niños con estatura corta idiopática (que no tienen enanismo hipofisario) pueden recibir inyecciones de hormona de crecimiento. En un estudio reciente, esos niños, inyectados cada semana durante 10 años, alcanzaron una estatura de adulto que fue significativamente más alta que la predicha antes del tratamiento. Sin embargo, el uso de tratamiento con hormona de crecimiento para este propósito es muy controvertido desde los puntos de vista médico y ético.

PUNTOS DE CONTROL

12a. Describa los efectos de la adrenalina y los glucocorticoides sobre el metabolismo de los carbohidratos y lípidos. ¿Cuál es la importancia de estos efectos como una respuesta al estrés?

12b. Explique las acciones de la tiroxina sobre el índice metabólico basal. ¿Por qué las personas con hipotiroidismo tienden a aumentar de peso, y por qué son menos resistentes al estrés por frío?

13a. Describa los efectos de la hormona de crecimiento sobre el metabolismo de lípidos, glucosa y aminoácidos.

13b. Explique cómo la hormona de crecimiento estimula el crecimiento del esqueleto.

19.6 REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO DE CALCIO Y FOSFATO

Una concentración normal de Ca^{2+} en sangre tiene importancia crucial para la contracción de músculos y el mantenimiento de permeabilidad de membrana adecuada. La hormona paratiroidea promueve un aumento del Ca^{2+} en sangre al estimular la resorción de los cristales de fosfato de calcio desde el hueso, y la excreción renal de fosfato. La 1,25-dihidroxivitamina D_3 promueve la absorción intestinal de calcio y fosfato.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

14. Describir la regulación hormonal del calcio en la sangre y explicar cómo esto afecta el sistema esquelético.

15. Explicar cómo se forma la 1,25-dihidroxivitamina D_3 y describir sus acciones.

Las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato están afectadas por la formación y resorción óseas, la absorción intestinal de Ca^{2+} y PO_4^{3-}, y la excreción urinaria de estos iones. Estos procesos están regulados por la hormona paratiroidea, la 1,25-dihidroxivitamina D_3, y la calcitonina, como se resume en el cuadro 19-6.

Depósito y resorción óseos

El esqueleto, además de proporcionar apoyo al cuerpo, sirve también como una reserva grande de calcio y fosfato en la forma de cristales llamados *hidroxiapatita*, que tienen la fórmula $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. El fosfato de calcio en estos cristales de hidroxiapatita se deriva de la sangre por la acción de las células formadoras de hueso, u **osteoblastos**. Los osteoblastos secretan una matriz orgánica compuesta en su mayor parte de proteína colágeno, que se endurece por depósitos de hidroxiapatita. Este proceso se llama **depósito óseo**. La **resorción ósea** (disolución de hidroxiapatita), producida por la acción de los **osteoclastos** (figura 19-8*a*), da por resultado el regreso de calcio y fosfato óseos hacia la sangre.

La formación de nuevos osteoclastos a partir de sus células precursoras es un proceso muy regulado. Las células precursoras de osteoclastos producen una proteína receptora de superficie conocida por su acrónimo, *RANK (receptor activator of NF-κB)*. Los osteoblastos producen el ligando para este receptor, conocido como *ligando RANK*, o *RANKL*, que se une a RANK y estimula el desarrollo de osteoclastos y la activación de los mismos. Si bien los osteoblastos promueven el desarrollo de osteoclastos por medio de la secreción de RANKL, también secretan una molécula llamada *osteoprotegerina* que interfiere con la capacidad de RANKL para unirse a RANK y, así, bloquea el desarrollo de osteoclastos. Despierta interés que en la actualidad se está probando un nuevo fármaco para el tratamiento de la osteoporosis, que es un anticuerpo monoclonal contra RANKL, que actúa (al igual que la osteoprotegerina) para evitar que RANKL se una a RANK.

La resorción ósea empieza cuando el osteoclasto se fija a la matriz ósea y forma una "membrana arrugada" (figura 19-18*b*). La matriz ósea contiene tanto un componente inorgánico (los cristales de fosfato de calcio) como un componente orgánico (el colágeno y otras proteínas) y, así, el osteoclasto debe secretar productos que disuelven el fosfato de calcio y digieren las proteínas en la matriz ósea. La disolución del fosfato de calcio se logra mediante transporte de H^+ por una bomba de H^+-ATPasa en la membrana arrugada, lo que acidifica la matriz ósea (hasta un pH de alrededor de 4.5) inmediatamente adyacente al osteoclasto. Un canal para el Cl^- permite que el Cl^- siga al H^+, lo que preserva la neutralidad eléctrica. El H^+ se deriva del ácido carbónico, y el Cl^- es obtenido mediante una bomba de transporte activo de Cl^-/HCO_3^- en el lado opuesto del osteoclasto (figura 19-18*b*).

El componente proteínico de la matriz ósea se digiere mediante enzimas, principalmente una llamada catepsina K, liberada por los osteoclastos. El osteoclasto entonces puede moverse a otro sitio y empezar de nuevo el proceso de resorción, o ser eliminado. Despierta interés que hay evidencia de que el estrógeno, a veces administrado para tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, funciona en parte al estimular la apoptosis (suicidio celular) de osteoclastos.

La formación y resorción del hueso ocurren constantemente a índices determinados por la actividad relativa de los osteoclastos y los osteoblastos. El crecimiento óseo durante los pri-

Cuadro 19-6 | Regulación endocrina del equilibrio de calcio y fosfato

Hormona	Efecto sobre el intestino	Efecto sobre los riñones	Efecto sobre el hueso	Enfermedades relacionadas
Hormona paratiroidea (PTH)	Ningún efecto directo	Estimula la resorción de Ca^{2+}; inhibe la resorción de PO_4^{3-}	Estimula la resorción	Osteítis fibrosa quística con hipercalcemia debida a exceso de PTH
1,25-dihidroxivitamina D_3	Estimula la absorción de Ca^{2+} y PO_4^{3-}	Estimula la resorción de Ca^{2+} y PO_4^{3-}	Estimula la resorción	Osteomalacia (adultos) y raquitismo (niños) debido a deficiencia de 1,25-dihidroxivitamina D_3
Calcitonina	Ninguno	Inhibe la resorción de Ca^{2+} y PO_4^{3-}	Estimula el depósito	Ninguna

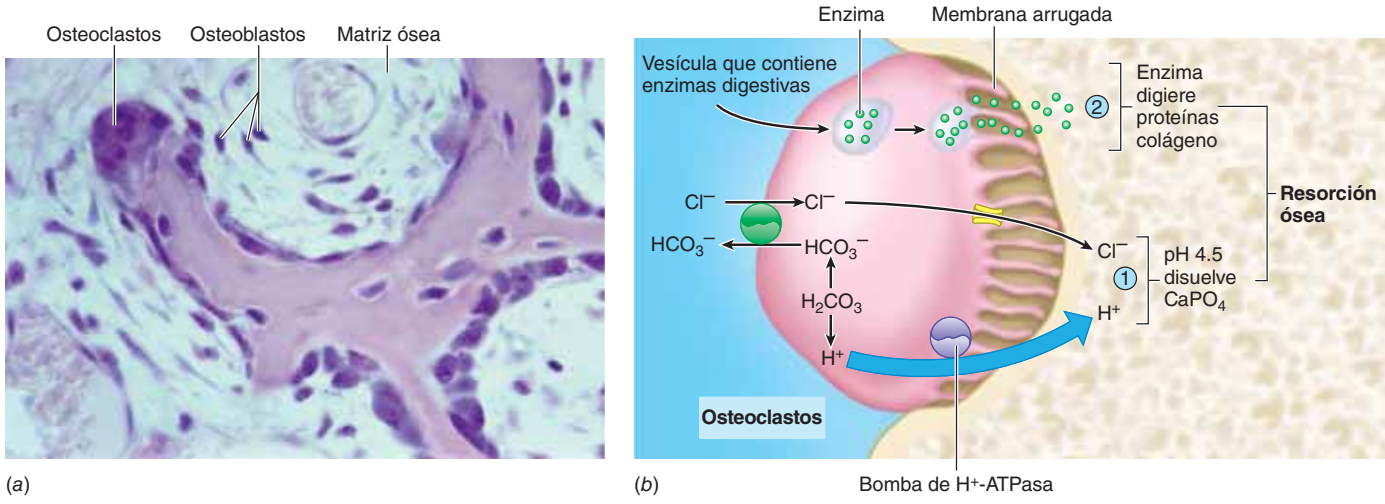


Figura 19-18 **Resorción de hueso por osteoclastos.** *a*) Microfotografía que muestra osteoclastos y matriz ósea. *b*) Figura que describe el mecanismo de la resorción ósea. 1) El hueso primero se desmineraliza mediante la disolución de $CaPO_4$ desde la matriz debido a la secreción de ácido por el osteoclasto. 2) Después de eso, el componente orgánico de la matriz (principalmente colágeno) es digerido mediante la secreción de moléculas de enzima (una enzima llamada catepsina K) por el osteoclasto.

meros dos decenios de la vida ocurre porque la formación ósea procede a un índice más rápido que la resorción ósea. La actividad constante de los osteoblastos y los osteoclastos permite que el hueso se remodele durante toda la vida. El depósito de los dientes, por ejemplo, puede modificarse mediante aparatos de ortodoncia, que causan resorción ósea sobre el lado que carga la presión, y formación ósea sobre el lado opuesto de los alvéolos dentales. La masa ósea máxima ocurre entre los 30 y los 39 años de edad, y después empieza a declinar. Para los 50 o 60 años de edad, el índice de resorción ósea a menudo excede el índice de depósito de hueso.

A pesar de los índices cambiantes de formación y resorción óseas, las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato se mantienen mediante control hormonal de la absorción intestinal y la excreción urinaria de estos iones. Estos mecanismos de control hormonal son muy eficaces para mantener las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato dentro de límites estrechos. Por ejemplo, el calcio plasmático en circunstancias normales se mantiene alrededor de 2.5 milimolar, o 5 miliequivalentes (mEq) por litro (un mEq es igual a un milimol multiplicado por la valencia del ion; en este caso $\times 2$).

El mantenimiento de la concentración plasmática normal de calcio es importante debido a la amplia variedad de efectos que el calcio tiene en el cuerpo. Por ejemplo, el calcio se necesita para la coagulación de la sangre y para diversas funciones de emisión de señales celulares, las cuales incluyen el papel del calcio como un segundo mensajero de la acción de hormonas (capítulo 11), como una señal para la liberación de neurotransmisor a partir de axones en respuesta a potenciales de acción (capítulo 7), y como el estímulo para la contracción muscular en respuesta a la excitación eléctrica (capítulo 12).

El calcio también se necesita para mantener permeabilidad apropiada de membrana. Una concentración plasmática de calcio anormalmente baja aumenta la permeabilidad de las membranas celulares al Na^+ y otros iones. Por consiguiente, la hipocalcemia aumenta la excitabilidad de nervios y músculos, y puede dar por resultado espasmo muscular (tetania).

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

El índice de depósito de hueso es igual al índice de resorción de hueso en personas sanas sobre la tierra. Con todo, en la **microgravedad** (en esencia, ingravidez) del espacio los astronautas han sufrido una pérdida lenta y progresiva de calcio desde los huesos de las piernas y la columna vertebral que cargan peso. Por razones que en la actualidad no se entienden, se pierden alrededor de 100 mg de calcio por día, lo que ha reducido la densidad mineral ósea hasta 20% en algunos astronautas que han estado varios meses en el espacio. Esta pérdida no puede contrarrestarse simplemente al dar calcio a los astronautas, porque la hipercalcemia puede causar cálculos renales y otros problemas. Las máquinas para hacer ejercicio que se han usado en el espacio han ayudado a evitar la pérdida de masa muscular en los astronautas, pero han sido ineficaces para contrarrestar el problema de la resorción ósea.

Regulación hormonal del hueso

Hormona paratiroidea y calcitonina

Siempre que la concentración plasmática de Ca^{2+} empieza a disminuir, las glándulas paratiroides son estimuladas para que secreten cantidades aumentadas de **hormona paratiroidea (PTH)**, que actúa para aumentar el Ca^{2+} sanguíneo de regreso a cifras normales. Como podría predecirse a partir de esta acción de la PTH, las personas en quienes se extirpan las glándulas paratiroides (como puede ocurrir de manera accidental durante extirpación quirúrgica de la tiroides) experimentarán hipocalcemia. La *hipocalcemia* (concentraciones plasmáticas bajas de calcio) es una afección clínica común con muchas causas potenciales, entre ellas la secreción insuficiente de hormona paratiroidea o activación insuficiente de sus receptores, vitamina

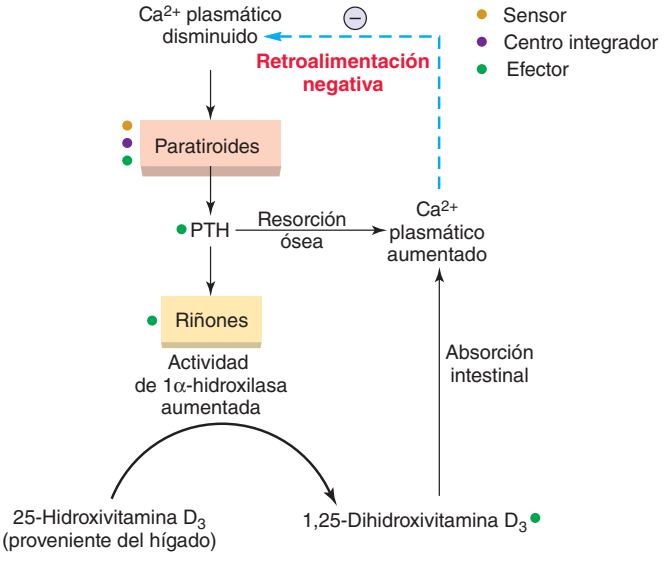


Figura 19-19 Control por retroalimentación negativa de la secreción de hormona paratiroidea. Un decremento del Ca^{2+} plasmático estimula de manera directa la secreción de hormona paratiroidea (PTH). La producción de 1,25-dihidroxivitamina D_3 también aumenta cuando el Ca^{2+} es bajo porque la PTH estimula el paso de hidroxilación final en la formación de este compuesto en los riñones.

D insuficiente, magnesio insuficiente (necesario para la secreción y la acción de la PTH), y otras. La hipocalcemia puede causar contracciones musculares, espasmos, tetania grave, anormalidades cardiacas y otros síntomas.

La hormona paratiroidea ayuda a aumentar la concentración de Ca^{2+} en sangre por medio de tres mecanismos (figura 19-19):

1. La PTH estimula los osteoclastos para que resorban hueso, lo que añade Ca^{2+} y PO_4^{3-} a la sangre; es el mecanismo de acción primario de la PTH.
2. La PTH estimula los riñones para que reabsorban Ca^{2+}, pero actúa para disminuir la reabsorción renal de PO_4^{3-}. Esto aumenta las concentraciones de Ca^{2+} en sangre sin promover el depósito de cristales de fosfato de calcio en el hueso.
3. La PTH estimula los riñones para que produzcan la enzima (1α-hidroxilasa) necesaria para convertir la 25-hidroxivitamina D_3 en la hormona activa, 1,25-dihidroxivitamina D_3 (figura 19-21). Esa forma activa de la vitamina D promueve entonces la absorción de Ca^{2+} y PO_4^{3-} desde los alimentos y las bebidas a través del epitelio intestinal.

Experimentos efectuados durante el decenio de 1960-1969 revelaron que el calcio alto en sangre en perros podía disminuirse mediante una hormona secretada a partir de la glándula tiroides: la **calcitonina**, misma que es secretada por las *células parafoliculares,* o *células C,* de la tiroides, y tiene un efecto opuesto al de la hormona paratiroidea y la 1,25-dihidroxivitamina D_3 (sección 11.5). Aunque su importancia fisiológica en seres humanos es cuestionable, su acción farmacológica (como un medicamento) puede ser útil —inhibe la resorción de hueso—. La calcitonina inyectada o en aerosol nasal puede ayudar a personas que presentan fracturas vertebrales por estrés debidas a osteoporosis (que se comentan en el siguiente recuadro de Aplicación clínica).

Estrógeno y testosterona

Otra hormona necesaria para la regulación del sistema esquelético es el **estrógeno**. Tanto en varones como en mujeres, el estrógeno se necesita para que los discos epifisarios (las placas de crecimiento de cartílago) se sellen (se conviertan en hueso). En las mujeres este estrógeno proviene de los ovarios mediante la circulación, pero en varones se forma dentro de los discos epifisarios a partir de la **testosterona** circulante. (El estradiol se deriva de la testosterona; figura 11-2.) Asimismo, la mineralización ósea apropiada, y la prevención de osteoporosis, requieren la acción de estrógeno en el hueso. Los varones están menos propensos a la osteoporosis que las mujeres posmenopáusicas porque los varones pueden formar estrógeno (derivado de andrógenos circulantes) en los huesos, mientras que en las mujeres, la secreción de estrógeno a partir de los ovarios declina en la menopausia. Además, la testosterona secretada por los testículos puede tener un efecto directo sobre el hueso para inhibir la resorción.

El estrógeno promueve la mineralización ósea en parte porque estimula las acciones de los osteoblastos. Como se mencionó, los osteoblastos secretan matriz ósea nueva, y producen también moléculas —ligando RANK (RANKL) y osteoprotegerina— que regulan la producción de osteoclastos. El estrógeno afecta esta regulación y por ese medio suprime la formación de nuevos osteoclastos y promueve la apoptosis (suicidio celular) de osteoclastos existentes. En resumen, el estrógeno promueve la mineralización ósea al estimular el depósito óseo por osteoblastos e inhibir la resorción ósea por osteoclastos.

Efectos de otras hormonas

Las personas con hipertiroidismo están más propensas a osteoporosis. Dado que tanto los osteoblastos como los osteocitos tienen receptores para T_3 (triyodotironina, derivada de la tiroxina; figuras 11-6 y 11-7), las hormonas tiroideas parecerían estar implicadas. Aun así, el posible papel de las hormonas tiroideas en la fisiología ósea se entiende poco.

La leptina (véase antes) es una hormona secretada por adipocitos y que actúa sobre el hipotálamo para reducir el hambre y (mediante estimulación de la actividad simpático-adrenal) aumentar el índice metabólico. La leptina también influye sobre la actividad de osteoblastos. Si bien su regulación del hueso es compleja, su efecto neto parece ser estimulación de la proliferación de osteoblastos. Se cree que este efecto es indirecto; la leptina actúa sobre el hipotálamo para aumentar la actividad de nervios simpáticos, y los nervios simpáticos estimulan osteoblastos por medio de la unión de noradrenalina a receptores β_2-adrenérgicos. Este efecto de la leptina ayuda a explicar por qué las personas que son obesas por lo general tienen huesos más gruesos, mientras que las que tienen malnutrición (como las personas con anorexia) tienen huesos más delgados.

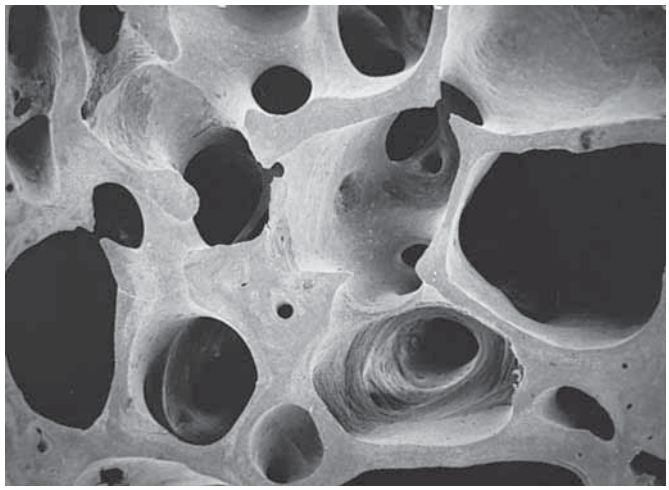
La insulina promueve el crecimiento óseo al suprimir un inhibidor del desarrollo de osteoblastos. La insulina también parece estimular osteoblastos para que secreten una hormona conocida como *osteocalcina.* Los científicos mostraron que cuando se libera osteocalcina activa hacia la sangre, estimula las células β de los islotes pancreáticos para que secreten insulina. Esto representa un mecanismo de retroacción positiva previamente desconocido que regula tanto el hueso como la secreción de insulina, y enlaza las exposiciones sobre la regulación del metabolismo y el hueso en este capítulo.

Como se describió, las hormonas sexuales promueven el crecimiento óseo; de hecho, la pérdida de estas hormonas causa una reducción de la masa ósea. Un informe reciente sugiere que el hueso puede, a su vez, influir en el sistema reproductor. Se mostró que la osteocalcina proveniente de osteoblastos estimula las células de Leydig de los testículos para que secreten testosterona (sección 20.3) en ratones. Aún no se entiende la importancia fisiológica de este efecto en los seres humanos.

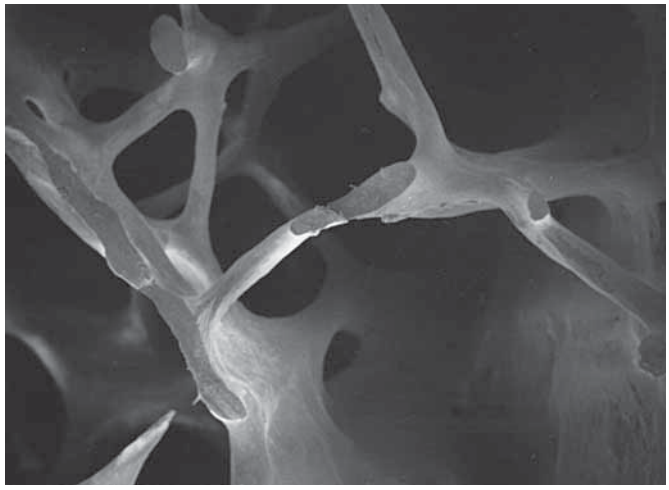
APLICACIÓN CLÍNICA

El trastorno óseo más frecuente en ancianos es la **osteoporosis**, que se caracteriza por pérdidas paralelas de mineral y matriz orgánica desde el hueso, lo que reduce la masa y densidad óseas (figura 19-20) e incrementa el riesgo de fracturas. Aunque no se entienden bien las causas de la osteoporosis, la pérdida de hueso relacionada con la edad ocurre con mayor rapidez en mujeres que en varones (la osteoporosis es casi 10 veces más común en mujeres después de la menopausia que en varones a edades comparables), lo que sugiere que el descenso de la secreción de estrógeno en la menopausia contribuye a esta afección. La supresión de esteroides sexuales causa incremento de la formación de osteoclastos, lo que produce un desequilibrio entre la resorción y el depósito óseos. Las mujeres premenopáusicas que tienen un porcentaje muy bajo de grasa corporal y amenorrea también pueden tener osteoporosis.

Los médicos recomiendan que las adolescentes que están alcanzando su masa ósea máxima, coman alimentos ricos en calcio, como la leche y otros productos lácteos; esto puede reducir la progresión de osteoporosis cuando lleguen a edad avanzada. Además, para mujeres antes de la menopausia se recomiendan complementos de calcio y otros cambios de la dieta. A veces se administra terapia de reemplazo de estrógeno a mujeres posmenopáusicas, pero esta práctica se ha reducido a favor de tratamientos alternativos para osteoporosis que pueden ser más seguros. En la actualidad, un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (*SERM [selective estrogen receptor modulator*]; capítulo 11, página 325), conocido como *raloxifeno*, está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis. Los *bisfosfonatos* son los fármacos de uso más frecuente. Estos fármacos se unen a la fase de mineral hidroxiapatita, y funcionan en el borde en cepillo de los osteoclastos, donde alteran la fijación del osteoclasto al hueso; también son llevados hacia el osteoclasto, y promueven la apoptosis. Ambas acciones disminuyen la resorción ósea. En ciertos casos, la hormona calcitonina (por lo general derivada de salmón), sea como una inyección o como un aerosol nasal, también se usa para tratar la osteoporosis.



(*a*)



(*b*)

Figura 19-20 Micrografías electrónicas de barrido de hueso. Estos especímenes de biopsia se obtuvieron a partir de la cresta iliaca. Compare el grosor del hueso en *a*) un espécimen normal, y *b*) un espécimen de una persona con osteoporosis.
Tomada de L. G. Raisz, S.W. Dempster, et al., "Mechanisms of Disease" in *New England Journal of Medicine*, Vol. 218 (13):818. Copyright © 1988 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados. © David W. Dempster, PhD, 2000.

1,25-Dihidroxivitamina D_3

La producción de **1,25-dihidroxivitamina D_3** empieza en la piel, donde la vitamina D_3 se produce a partir de su molécula precursora (7-dehidrocolesterol) bajo la influencia de la luz ultravioleta en la luz solar. En regiones ecuatoriales del globo terráqueo, la exposición a la luz solar puede permitir la producción cutánea suficiente de vitamina D_3. De cualquier modo, en latitudes más al norte o al sur la exposición al sol durante el invierno quizá no permita producción suficiente de vitamina D_3. Cuando la piel no sintetiza cantidades suficientes de vitamina D_3, este compuesto debe ingerirse en la dieta —es por eso que se le llama vitamina—. La producción de vitamina D en la piel proporciona la mayor parte de la vitamina D de una persona; las fuentes de vitamina D en los alimentos —entre ellas leche enriquecida, huevos y pescado— sólo proporcionan un promedio de 10 a 20% (en ausencia de complementos de vitamina D). Sea que este compuesto se secrete hacia la sangre desde la piel, o entre a la sangre después de ser absorbido a partir del intestino, la vitamina D_3 funciona como una *prehormona;* para que tenga actividad biológica, debe modificarse químicamente (sección 11.1).

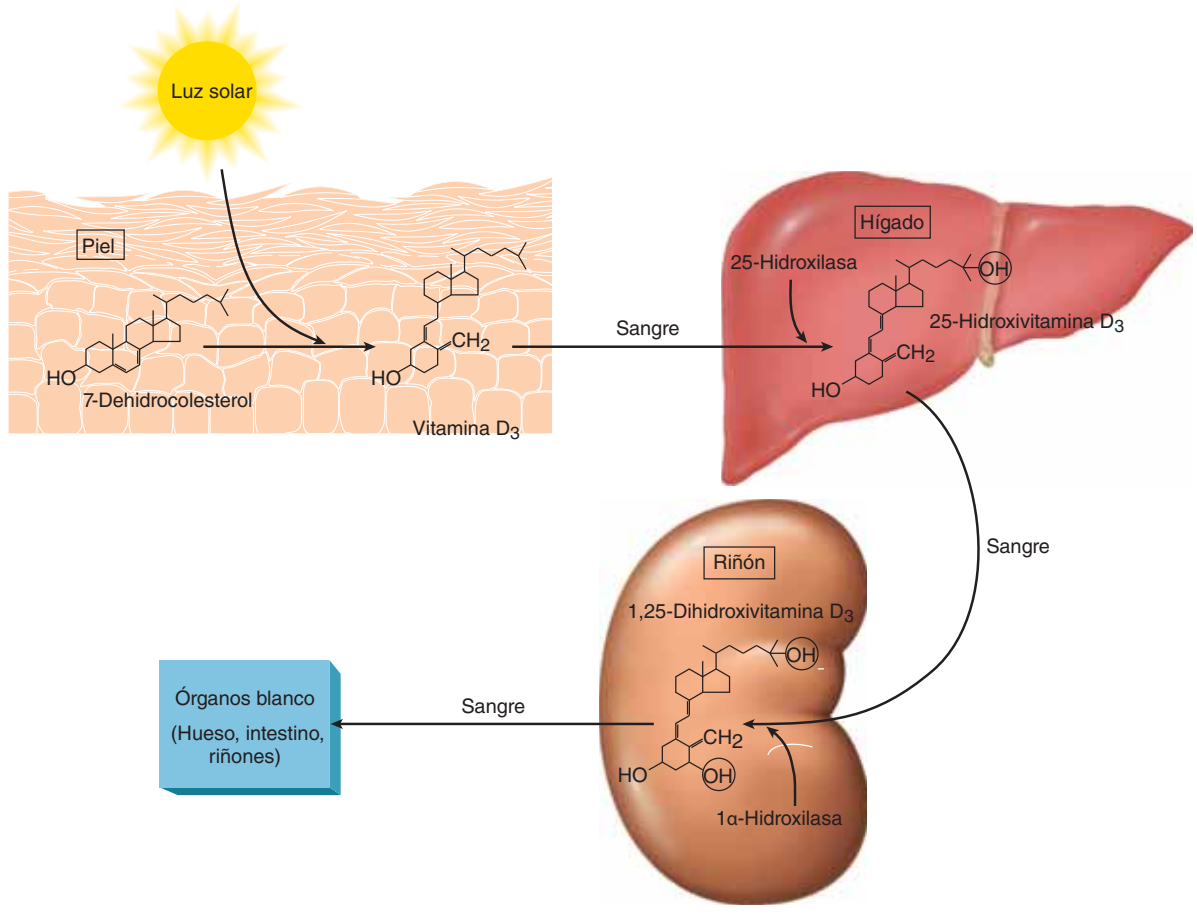


Figura 19-21 **Producción de 1,25-dihidroxivitamina D_3.** Esta hormona se produce en los riñones a partir del precursor inactivo 25-hidroxivitamina D_3 (formado en el hígado). Esta última molécula se produce a partir de vitamina D_3 secretada por la piel.

Una enzima en el hígado añade un grupo hidroxilo (OH) al carbono número 25, que convierte la vitamina D_3 en 25-hidroxivitamina D_3. No obstante, para que se active, debe añadirse otro grupo hidroxilo al carbono número 1. La hidroxilación del primer carbono se logra mediante una enzima en los riñones, que convierte la molécula en 1,25-dihidroxivitamina D_3 (figura 19-21). La actividad de esta enzima en los riñones es estimulada por la hormona paratiroidea (figura 19-19). Así, la secreción aumentada de PTH, estimulada por Ca^{2+} bajo en sangre, se acompaña de incremento de la producción de 1,25-dihidroxivitamina D_3.

La hormona 1,25-dihidroxivitamina D_3 ayuda a aumentar las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato al estimular 1) la absorción intestinal de calcio y fosfato, 2) la resorción de calcio y fosfato a partir de los huesos, y 3) la resorción renal de calcio y fosfato de modo que se excreta menos en la orina. Note que la 1,25-dihidroxivitamina D_3, no así la hormona paratiroidea, estimula de manera directa la absorción intestinal de calcio y fosfato, y promueve la resorción de fosfato en los riñones. El efecto de aumentar de manera simultánea las concentraciones de Ca^{2+} y PO_4^{3-} en sangre da por resultado la tendencia aumentada de estos dos iones a precipitarse como cristales de hidroxiapatita en el hueso.

La 1,25-dihidroxivitamina D_3 se necesita para la mineralización apropiada de hueso —de hecho, cantidades inadecuadas de esta molécula causan la desmineralización propia de la osteomalacia y el raquitismo. Aun así, la 1,25-dihidroxivitamina D_3 también estimula la resorción ósea al promover la formación de osteoclastos. Esta paradoja aparente puede resolverse al considerar cuándo predomina cada acción. Cuando la ingestión de calcio es suficiente, la 1,25-dihidroxivitamina D_3 estimula la absorción intestinal de Ca^{2+} y de PO_4^{3-} y, así, promueve el depósito de hueso. Sólo cuando la ingestión de calcio es insuficiente el efecto directo de la 1,25-dihidroxivitamina D_3 sobre la resorción ósea se hace importante y aumenta el Ca^{2+} en sangre para mantener la homeostasis.

La 1,25-dihidroxivitamina D_3 también se forma como un regulador autocrino/paracrino en la piel, las mamas, en el colon, la próstata y algunas de las células del sistema inmunitario; éstas convierten la 25-hidroxivitamina D_3 (proveniente del hígado) en el regulador activo, que permanece dentro de los tejidos o el órgano que lo producen. Como un regulador autocrino o paracrino dentro de estos tejidos y órganos, la 1,25-dihidroxivitamina D_3 promueve la diferenciación celular e inhibe la proliferación celular (lo que protege contra el cáncer), y auxilia a la función del sistema inmunitario (al ayudar a defender contra infecciones). En la actualidad hay aplicaciones clínicas disponibles que utilizan estas funciones de la vitamina D (como el tratamiento para la enfermedad cutánea hiperproliferativa *psoriasis*, como se comenta en la página 667), y en el futuro es posible que surjan nuevas aplicaciones clínicas.

APLICACIÓN CLÍNICA

Además de la osteoporosis, varios otros trastornos óseos se relacionan con equilibrio anormal de calcio y fosfato. En la **osteomalacia** (en adultos) y en el **raquitismo** (en niños), la ingestión insuficiente de vitamina D da por resultado calcificación insuficiente de la matriz orgánica en los huesos. La secreción excesiva de hormona paratiroidea da por resultado **osteítis fibrosa quística**, en la cual la actividad excesiva de osteoclastos causa resorción de los componentes tanto mineral como orgánico del hueso, que entonces quedan reemplazados por tejido fibroso.

Control del equilibrio de calcio y fosfato por retroalimentación negativa

La secreción de hormona paratiroidea está controlada por las concentraciones plasmáticas de calcio. Su secreción es estimulada por concentraciones bajas de calcio, e inhibida por concentraciones altas de calcio. Dado que la hormona paratiroidea estimula el paso de hidroxilación final en la formación de la 1,25-dihidroxivitamina D_3, un aumento de la hormona paratiroidea da por resultado un incremento de la producción de 1,25-dihidroxivitamina D_3. Así, el calcio bajo en la sangre puede corregirse mediante los efectos del incremento de la hormona paratiroidea y de la 1,25-dihidroxivitamina D_3 (figura 19-22).

Es posible que las concentraciones plasmáticas de calcio disminuyan mientras que las cifras de fosfato permanecen normales. En este caso, la secreción aumentada de hormona paratiroidea y la producción de 1,25-dihidroxivitamina D_3 que sobrevienen podrían aumentar de manera anormal las concentraciones de fosfato mientras que actúan para restituir las concentraciones normales de calcio. Esto se evita mediante la inhibición de la resorción de fosfato en los riñones por la hormona paratiroidea, de modo que se excreta más fosfato en la orina (figura 19-22). De esta manera, el calcio en sangre puede aumentar hasta cifras normales sin incrementar de manera excesiva las concentraciones de fosfato en sangre.

La secreción de calcitonina es estimulada por concentraciones plasmáticas altas de calcio, y actúa para disminuir las cifras de calcio al 1) inhibir la actividad de osteoclastos, lo que disminuye la resorción ósea, y 2) estimular la excreción urinaria de calcio y fosfato al inhibir su reabsorción en los riñones (figura 19-23).

Aunque es atractivo pensar que el equilibrio de calcio está regulado por los efectos de hormonas antagonistas, la importancia de la calcitonina en la fisiología humana aún no está clara. Los pacientes en quienes se ha extirpado quirúrgicamente la glándula tiroides (como para cáncer tiroideo) *no* tienen hipercalcemia, como podría esperarse si la calcitonina se necesitara para disminuir la concentración de calcio en sangre. Sin embargo, la capacidad de dosis farmacológicas muy grandes de calcitonina para inhibir la actividad de osteoclastos y la resorción ósea, es útil en clínica en el tratamiento de *enfermedad de Paget*, en la cual la actividad de osteoclastos causa ablandamiento de hueso. A veces también se usa para tratar osteoporosis, como se describió.

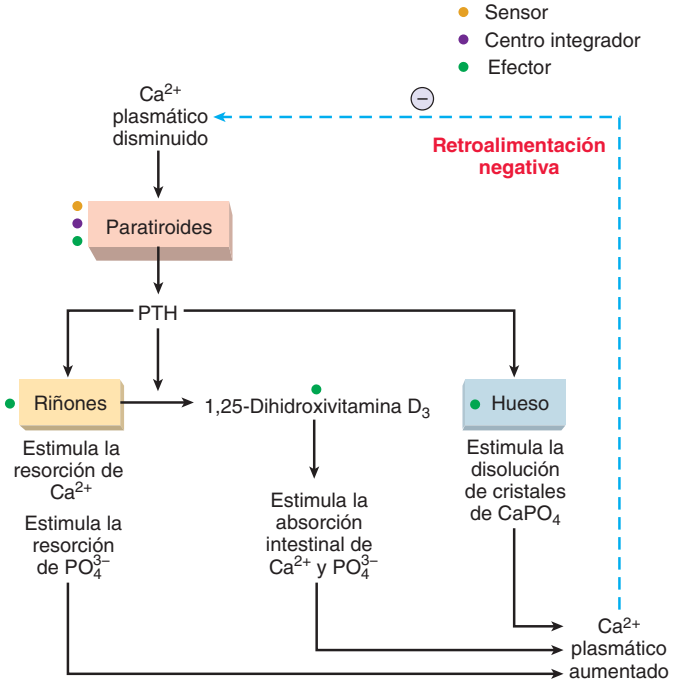


Figura 19-22 Homeostasis de las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+}. Un asa de retroalimentación negativa devuelve a lo normal concentraciones bajas de Ca^{2+} en sangre, sin aumentar de manera simultánea las concentraciones sanguíneas de fosfato por arriba de lo normal.

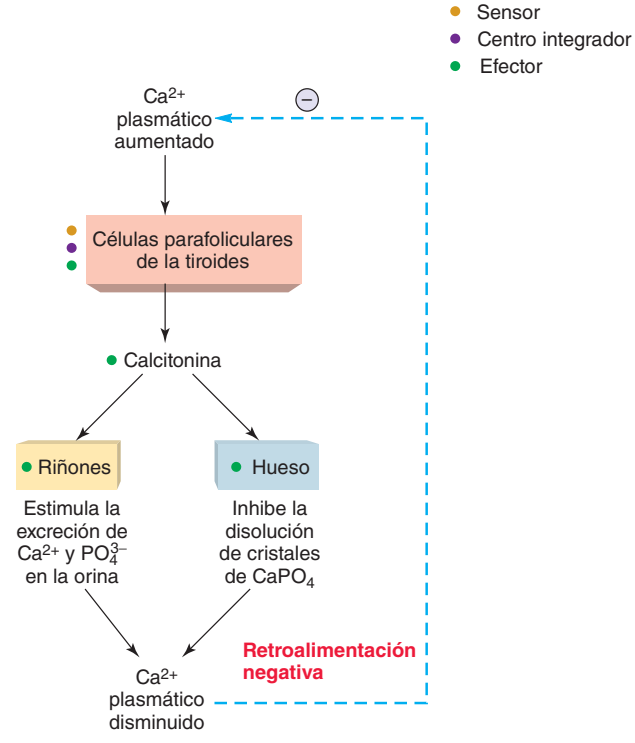


Figura 19-23 Control por retroalimentación negativa de la secreción de calcitonina. La acción de la calcitonina es antagonista a la de la hormona paratiroidea.

PUNTOS DE CONTROL

14. Describa los mecanismos de regulación de la secreción de hormona paratiroidea y calcitonina.

15a. Liste los pasos involucrados en la formación de la 1,25-dihidroxivitamina D_3. Diga cómo influye la hormona paratiroidea sobre esta formación.

15b. Describa las acciones de la hormona paratiroidea, la 1,25-dihidroxivitamina D_3, y la calcitonina, en el intestino, el sistema esquelético y los riñones. Explique cómo estas acciones afectan las concentraciones de calcio en sangre.

15c. Explique los diferentes efectos de la 1,25-dihidroxivitamina D_3 sobre los huesos, de acuerdo con el hecho de si la ingestión de calcio es suficiente o insuficiente.

connect
ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0—simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN de investigación clínica

Las micciones frecuentes de Lisa (poliuria) probablemente están causando su sed y otros síntomas. Estos síntomas, combinados con su antecedente familiar de una madre y un tío con diabetes, sugieren que Lisa podría tener diabetes mellitus. De hecho, la poliuria, polifagia (consumo frecuente de alimentos), y la polidipsia (consumo frecuente de líquidos) (las "tres P") son síntomas fundamentales de diabetes mellitus. La hiperglucemia en ayuno (concentración de glucosa en sangre de 150 miligramos/dl) confirma el diagnóstico de diabetes mellitus. Esta glucosa en la sangre en ayuno anormalmente alta es demasiado baja como para dar por resultado glucosuria. Lisa podría tener glucosuria después de las comidas, lo que sería la causa de su poliuria. La prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral confirma más el diagnóstico de diabetes mellitus, y las observaciones de que esta enfermedad parece haber empezado a mediana edad y de que no se acompaña de cetosis ni de cetonuria sugieren que es diabetes mellitus tipo 2. Si éste es el caso, Lisa podría aumentar su sensibilidad tisular a la insulina mediante dieta y ejercicio. Si no es suficiente, ella puede reducir la resistencia a la insulina con medicinas vía oral como metformina o tiazolidinedionas.

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 19 sobre *Hiperglucemia prolongada* e *Hipocalcemia* en el sitio de Connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.

RESUMEN

19.1 Requerimientos nutricionales 661

A. El alimento proporciona moléculas que se usan en la respiración celular para obtener energía.
1. El índice metabólico está influido por la actividad física, la temperatura y el consumo de alimentos. El BMR se mide como el índice de consumo de oxígeno cuando esas influencias están estandarizadas y son mínimas.
2. La energía proporcionada en los alimentos, y la energía consumida por el cuerpo se miden en unidades de kilocalorías.
3. Cuando la ingestión calórica es mayor que el gasto de energía durante un periodo, las calorías excesivas se almacenan principalmente como grasa.

B. Las vitaminas y los elementos sirven principalmente como cofactores y coenzimas.
1. Las vitaminas se dividen en liposolubles (A, D, E y K) e hidrosolubles.
2. Muchas vitaminas hidrosolubles se necesitan para la actividad de las enzimas involucradas en la respiración celular.
3. Las vitaminas liposolubles A y D tienen funciones específicas, pero comparten mecanismos de acción similares; activan receptores nucleares y regulan la expresión genética.

19.2 Regulación del metabolismo de energía 668

A. Los tejidos del cuerpo pueden usar sustratos de energía circulantes, entre ellos glucosa, ácidos grasos, cuerpos cetónicos, ácido láctico, aminoácidos y otros, para la respiración celular.
1. Diferentes órganos tienen diferentes fuentes de energía preferidas.
2. Los sustratos de energía circulantes pueden obtenerse a partir de los alimentos o a partir de las reservas de energía de glucógeno, grasa y proteína en el cuerpo.

B. La conducta de consumo de alimentos está regulada, al menos en parte, por el hipotálamo.
1. Las lesiones del área ventromedial del hipotálamo producen hiperfagia, mientras que las del hipotálamo lateral producen hipofagia.
2. Diversos neurotransmisores han quedado implicados en el control de la conducta de consumo de alimentos; éstos incluyen las endorfinas, noradrenalina, serotonina, colecistocinina y neuropéptido Y.

C. Las células adiposas, o adipocitos, son los blancos de la regulación hormonal, y ellas mismas son de naturaleza endocrina.
1. En niños, los ácidos grasos saturados circulantes promueven la división y diferenciación celulares de nuevos

adipocitos. Esta actividad comprende el enlace de ligandos de ácido graso y prostaglandina con un receptor nuclear conocido como PPARγ.
2. Los adipocitos secretan leptina, que regula la ingestión de alimentos y el metabolismo, y TNF_{α}, que ayuda a regular la sensibilidad de los músculos esqueléticos a la insulina.

D. El control del equilibrio de energía en el cuerpo está regulado por los efectos anabólicos y catabólicos de diversas hormonas.

19.3 Regulación de energía por los islotes pancreáticos 677

A. Un aumento de la concentración plasmática de glucosa estimula la secreción de insulina e inhibe la de glucagon.
1. Los aminoácidos estimulan la secreción tanto de insulina como de glucagon.
2. La secreción de insulina también es estimulada por la inervación parasimpática de los islotes y por la acción de hormonas intestinales como el péptido inhibidor gástrico (*gastric inhibitory peptide* [GIP]).

B. Durante la absorción intestinal de una comida, la insulina promueve la captación de glucosa sanguínea hacia músculo esquelético y otros tejidos.
1. Esto disminuye la concentración de glucosa en sangre, y aumenta las reservas de energía de glucógeno, grasa y proteína.
2. Los músculos esqueléticos son los principales órganos que extraen glucosa de la sangre en respuesta a la estimulación por insulina.

C. Durante periodos de ayuno, la secreción de insulina disminuye y la de glucagon aumenta.
1. El glucagon estimula la glucogenólisis en el hígado, la gluconeogénesis, la lipólisis y la cetogénesis.
2. Estos efectos ayudan a mantener concentraciones adecuadas de glucosa en sangre para el encéfalo, y proporcionan fuentes de energía alternativas para otros órganos.

19.4 Diabetes mellitus e hipoglucemia 681

A. La diabetes mellitus y la hipoglucemia reactiva representan trastornos de los islotes de Langerhans.
1. La diabetes mellitus ocurre cuando las células β quedan destruidas; la falta de insulina y la secreción excesiva de glucagon resultantes producen los síntomas de esta enfermedad.
2. La diabetes mellitus tipo 2 ocurre como un resultado de una insensibilidad relativa de los tejidos a la insulina, y secreción insuficiente de insulina; esta enfermedad se agrava por obesidad, y mejora con el ejercicio.
3. La hipoglucemia reactiva ocurre cuando los islotes secretan cantidades excesivas de insulina en respuesta a un aumento de la concentración de glucosa en sangre.

19.5 Regulación metabólica por hormonas suprarrenales, tiroxina y hormona de crecimiento 685

A. Las hormonas suprarrenales involucradas en la regulación de la energía comprenden adrenalina proveniente de la médula suprarrenal, y glucocorticoides (principalmente hidrocortisona) provenientes de la corteza suprarrenal.
1. Los efectos de la adrenalina son similares a los del glucagon. La adrenalina estimula la glucogenólisis y la lipólisis, y activa el metabolismo aumentado de grasa parda.
2. Los glucocorticoides promueven la desintegración de proteína muscular y la conversión de aminoácidos en glucosa en el hígado.

B. La tiroxina estimula el índice de respiración celular en casi todas las células del cuerpo.
1. La tiroxina establece el BMR, que es el índice al cual el cuerpo consume energía (y oxígeno) en condiciones de reposo.
2. La tiroxina también promueve la síntesis de proteína, y se necesita para el crecimiento y desarrollo apropiados del cuerpo, en particular del sistema nervioso central.

C. La secreción de hormona de crecimiento está regulada por hormonas liberadoras e inhibidoras provenientes del hipotálamo.
1. La secreción de hormona de crecimiento es estimulada por una comida de proteína, y por una disminución de la glucosa, como ocurre durante el ayuno.
2. La hormona de crecimiento estimula el catabolismo de lípidos, e inhibe la utilización de glucosa.
3. La hormona de crecimiento también estimula la síntesis de proteína y, así, promueve el crecimiento del cuerpo.
4. Los efectos anabólicos de la hormona de crecimiento, incluso la estimulación del crecimiento óseo durante la niñez, se producen de manera indirecta mediante polipéptidos llamados factores de crecimiento tipo insulina, o somatomedinas.

19.6 Regulación del equilibrio de calcio y fosfato 690

A. El cuerpo contiene calcio y fosfato en la forma de cristales de hidroxiapatita. Esto sirve como un aporte de reserva de calcio y fosfato para la sangre.
1. La formación y resorción de hueso se producen por la acción de osteoblastos y osteoclastos, respectivamente.
2. Las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato también quedan afectadas por la absorción desde el intestino, y por la excreción urinaria de estos iones.

B. La hormona paratiroidea estimula la resorción ósea y la reabsorción de calcio en los riñones. Así, esta hormona actúa para aumentar la concentración de calcio en sangre.
1. La secreción de hormona paratiroidea es estimulada por una disminución de las concentraciones de calcio en sangre.
2. La hormona paratiroidea también inhibe la resorción de fosfato en los riñones, de modo que se excreta más fosfato en la orina.

C. La 1,25-dihidroxivitamina D_3 se deriva de la vitamina D mediante reacciones de hidroxilación en el hígado y los riñones.
1. La hormona paratiroidea estimula el último paso de hidroxilación.
2. La 1,25-dihidroxivitamina D_3 estimula la absorción intestinal de calcio y fosfato, la resorción de hueso, y la reabsorción renal de fosfato.

D. Un aumento de la hormona paratiroidea, acompañado de la producción aumentada de 1,25-dihidroxivitamina D_3, ayuda a mantener concentraciones sanguíneas apropiadas de calcio y fosfato en respuesta a una disminución de las concentraciones de calcio.

E. Las células parafoliculares de la glándula tiroides secretan calcitonina.
1. Un aumento de las concentraciones de calcio en sangre estimula la secreción de calcitonina.
2. La calcitonina, al menos a concentraciones farmacológicas, actúa para disminuir el calcio en la sangre al inhibir la resorción ósea y estimular la excreción urinaria de calcio y fosfato.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

Haga coincidir estos incisos:

1. Absorción de una comida de carbohidratos
2. Ayuno

a. Aumento de la insulina; aumento del glucagon.
b. Disminución de la insulina; aumento del glucagon.
c. Aumento de la insulina; disminución del glucagon.
d. Disminución de la insulina; disminución del glucagon.

Haga coincidir estos incisos:

3. Hormona de crecimiento
4. Tiroxina
5. Hidrocortisona

a. Síntesis aumentada de proteína; respiración celular aumentada.
b. Catabolismo de proteína en los músculos; gluconeogénesis en el hígado.
c. Síntesis de proteína en los músculos; decremento de la utilización de glucosa.
d. Disminución de la glucosa en sangre; aumento de la síntesis de grasa.

6. Una disminución de la concentración de glucosa en sangre promueve
   a. lipogénesis disminuida.
   b. lipólisis aumentada.
   c. glucogenólisis aumentada.
   d. todas las anteriores.
7. La glucosa puede ser secretada hacia la sangre por
   a. el hígado.
   b. los músculos.
   c. el hígado y los músculos.
   d. el hígado, los músculos y el cerebro.
8. El índice metabólico basal está determinado principalmente por
   a. hidrocortisona.
   b. insulina.
   c. hormona de crecimiento.
   d. tiroxina.
9. Las somatomedinas se requieren para los efectos anabólicos de
   a. hidrocortisona.
   b. insulina.
   c. hormona de crecimiento.
   d. tiroxina.
10. La absorción intestinal aumentada de calcio es estimulada de manera directa por
    a. hormona paratiroidea.
    b. 1,25-dihidroxivitamina D_3.
    c. calcitonina.
    d. todas las anteriores.
11. Un aumento de las concentraciones de calcio en sangre estimula de manera directa
    a. la secreción de hormona paratiroidea.
    b. la secreción de calcitonina.
    c. la formación de 1,25-dihidroxivitamina D_3.
    d. todas las anteriores.
12. En reposo, alrededor de 12% de las calorías totales consumidas se usa para
    a. síntesis de proteína.
    b. transporte celular.
    c. las bombas de Na^+/K^+.
    d. replicación de DNA.
13. ¿Cuál de estas hormonas estimula el anabolismo de proteínas y el catabolismo de grasa?
    a. Hormona de crecimiento.
    b. Tiroxina.
    c. Insulina.
    d. Glucagon.
    e. Adrenalina.
14. Si una persona come 600 kcal de proteína en una comida, ¿cuál de estas afirmaciones será *falsa*?
    a. La secreción de insulina aumentará.
    b. El índice metabólico estará aumentado sobre las condiciones basales.
    c. Las células tisulares usarán algunos de los aminoácidos para la síntesis de proteínas corporales.
    d. Las células tisulares obtendrán el valor de 600 kcal de energía.
    e. La producción de calor y el consumo de oxígeno del cuerpo estarán aumentados sobre las condiciones basales.
15. La cetoacidosis en la diabetes mellitus no tratada se debe a
    a. pérdida excesiva de líquido.
    b. hipoventilación.
    c. consumo excesivo de alimentos y obesidad.
    d. catabolismo de grasa excesivo.
16. ¿Cuál de estas afirmaciones acerca de la leptina es *falsa*?
    a. Es secretada por adipocitos.
    b. Aumenta el gasto de energía del cuerpo.
    c. Estimula la liberación de neuropéptido Y en el hipotálamo.
    d. Promueve sensaciones de saciedad, lo que disminuye la ingestión de alimento.
17. Una persona con resistencia a la insulina tiene
    a. decremento de la secreción hepática de glucosa, y aumento de la captación de glucosa sanguínea por el músculo esquelético.
    b. decremento de la secreción hepática de glucosa, y disminución de la captación de glucosa sanguínea por el músculo esquelético.
    c. aumento de la secreción hepática de glucosa, e incremento de la captación de glucosa sanguínea por el músculo esquelético.
    d. aumento de la secreción hepática de glucosa, y decremento de la captación de glucosa sanguínea por el músculo esquelético.
18. ¿Cuál de los que siguen *no* es una adipocina?
    a. leptina.
    b. adiponectina.
    c. ghrelina.
    d. factor de necrosis tumoral α.

Pruebe su entendimiento

19. Compare los efectos metabólicos del ayuno con el estado de diabetes mellitus tipo 1 no controlada. Explique las similitudes hormonales de estos estados.
20. Los glucocorticoides estimulan la desintegración de proteína en músculos, pero promueven la síntesis de proteína en el hígado. Explique la importancia de estos diferentes efectos.

21. Describa cómo la tiroxina afecta la respiración celular. ¿Por qué una persona que es hipotiroidea tiene una tendencia a subir de peso y menos tolerancia al frío?
22. Compare y contraste los efectos metabólicos de la tiroxina y la hormona de crecimiento.
23. ¿Por qué la vitamina D se considera tanto una vitamina como una prehormona? Explique por qué tomar cantidades controladas de vitamina D podría ayudar a personas que padecen osteoporosis.
24. Defina el término *resistencia a la insulina.* Explique las relaciones entre resistencia a la insulina, obesidad, ejercicio y diabetes mellitus no dependiente de insulina.
25. Describa la naturaleza química y el origen de las somatomedinas. Explique la importancia fisiológica de estos factores de crecimiento.
26. Explique cómo la secreción de insulina y la de glucagon están influidas por a) el ayuno; b) una comida alta en carbohidratos y baja en proteína, y c) una comida alta en proteína y alta en carbohidratos. Asimismo, explique cómo los cambios de la secreción de insulina y de glucagon en estas condiciones funcionan para mantener la homeostasis.
27. Usando una secuencia de causa y efecto, explique cómo una ingestión insuficiente de calcio o de vitamina D en la dieta puede causar resorción ósea. Asimismo, describa la secuencia de causa y efecto por la cual una ingestión suficiente de calcio y vitaminas puede promover el depósito de hueso.
28. Describa las afecciones de gigantismo, acromegalia, enanismo hipofisario, enanismo del Laron y kwashiorkor, y explique cómo estas enfermedades se relacionan con las concentraciones sanguíneas de hormona de crecimiento e IGF-1.
29. Describa cómo las hormonas secretadas por el tracto gastrointestinal ayudan a regular el hambre y la saciedad. Asimismo, explique el papel del tejido adiposo en la regulación del hambre y el metabolismo.
30. Explique cómo los fármacos que se unen a receptores PPARγ son útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Pruebe su habilidad analítica

31. Su amiga está tratando de perder peso y al principio su método es muy exitoso. Con todo, después de un tiempo, ella se queja de que parece requerirse más ejercicio y una dieta mucho más estricta para perder incluso medio kilo más. ¿Qué podría explicar sus dificultades?
32. ¿Cómo una dieta alta en grasa durante la niñez puede llevar a incremento del número de adipocitos? Explique cómo este proceso puede relacionarse con la capacidad de los adipocitos para regular la sensibilidad a la insulina de los músculos esqueléticos en adultos.
33. Comente el papel del GLUT4 en el metabolismo de la glucosa y use este concepto para explicar por qué el ejercicio ayuda a controlar la diabetes mellitus tipo 2.
34. Está corriendo en una carrera de 10 km y, para mantener su mente ocupada, trata de recordar cuáles procesos fisiológicos regulan la concentración de glucosa en sangre durante el ejercicio. Paso a paso, ¿cuáles son estos procesos?
35. Comente la ubicación y la importancia fisiológica de los receptores β_3 adrenérgicos, y explique cómo un fármaco agonista β_3 adrenérgico hipotético podría ayudar en el tratamiento de la obesidad.
36. Una persona con diabetes mellitus tipo 1 se administra accidentalmente una sobredosis de insulina. ¿Qué síntomas podría experimentar y por qué? Si permanece consciente, ¿qué tratamiento podría ofrecérsele para ajustar su concentración de glucosa en sangre?
37. Suponga que en una persona se extirpa quirúrgicamente una porción grande del estómago. ¿De qué modo podría afectar esto la sensación de hambre y el patrón de comidas de la persona? Explique.
38. Se dice a alguien que consume bebidas alcohólicas con demasiada frecuencia que sus concentraciones de glucosa en sangre están altas. La persona responde: "¡pero no bebo nada dulce!". Explique cómo el alcohol en sí puede tener este efecto.

Pruebe su habilidad cuantitativa

39. Calcule el BMI de una mujer que mide 1.60 m de estatura, y que pesa 59 kg, y de un varón que mide 1.78 m de estatura, y que pesa 97.6 kg. Diga si alguna de estas personas podría clasificarse como con "sobrepeso" u "obesa".

Por favor consulte la figura 19-12 para responder las preguntas que siguen:

40. A 1 hora después de la ingestión de glucosa, el gráfico de prediabetes muestra ¿qué porcentaje de la concentración normal de insulina a 1 hora?
41. A 1 hora después de la ingestión de glucosa, el gráfico prediabéticos muestra ¿qué porcentaje de la concentración normal de glucosa en sangre a 1 hora?
42. A 2 horas después de la ingestión de glucosa, el gráfico de diabetes tipo 2 más grave muestra ¿qué porcentaje de la concentración de insulina normal a las 2 horas?
43. A 2 horas después de la ingestión de glucosa, el gráfico de diabetes tipo 2 más grave muestra ¿qué porcentaje de la concentración normal de glucosa en sangre a las 2 horas?

CAPÍTULO

20

Reproducción

CONCEPTOS QUE DEBE TENER EN MENTE

Antes de empezar este capítulo, tal vez sea conveniente revisar estos temas de capítulos previos:

- **Síntesis de DNA y división celular 73**
- **Meiosis 79**
- **Mecanismos de acción hormonal 323**
- **Glándula hipófisis 331**
- **Regulación paracrina y autocrina 350**

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

20.1 Reproducción sexual 701
Determinación del sexo 701
Desarrollo de los órganos sexuales accesorios y los genitales externos 705
Trastornos del desarrollo sexual embrionario 707

20.2 Regulación endocrina de la reproducción 707
Interacciones entre el hipotálamo, la glándula hipófisis y las gónadas 708
Inicio de la pubertad 709
Glándula pineal 710
Respuesta sexual humana 711

20.3 Sistema reproductor masculino 711
Control de la secreción de gonadotropina 712
Funciones endocrinas de los testículos 713
Espermatogénesis 714
Órganos sexuales accesorios masculinos 717
Erección, emisión y eyaculación 718
Fecundidad masculina 721

20.4 Sistema reproductor femenino 722
Ciclo ovárico 723
Ovulación 724
Eje hipofisario-ovárico 726

20.5 Ciclo menstrual 727
Fases del ciclo menstrual: cambios cíclicos en los ovarios 727
Cambios cíclicos en el endometrio 730
Efectos de feromonas, estrés y tejido adiposo corporal 731
Métodos anticonceptivos 732
Menopausia 733

20.6 Fecundación, embarazo y parto 733
Fecundación 734
Desdoblamiento y formación del blastocisto 736
Implantación del blastocisto y formación de la placenta 739
Intercambio de moléculas a través de la placenta 742
Funciones endocrinas de la placenta 742
Trabajo de parto y parto 743
Lactación 745

Conclusión 747

Interacciones 748

Resumen 749

Actividades de revisión 751



Investigación clínica

Gloria, una estudiante de segundo año de universidad, acude al servicio de asistencia clínica para estudiantes quejándose de que no ha menstruado durante varios meses, aunque antes de esto tuvo menstruaciones normales. Afirma que no toma píldoras anticonceptivas y que una prueba de embarazo en su domicilio fue negativa. Su peso corporal está por debajo de lo normal para su estatura, pero tiene características sexuales secundarias normales. Toma comprimidos de tiroxina por su trastorno hipotiroideo y se siente bien; incluso da clases de ejercicios aeróbicos por lo menos 1 h al día. El médico lleva a cabo una prueba de embarazo y ordena diversos análisis de la sangre.

Algunos de los términos y conceptos nuevos que encontrará incluyen:

- Amenorrea, menarquia y características sexuales secundarias
- Endometrio, menstruación y ciclo ovárico
- Gonadotropina coriónica humana (hCG) y pruebas de embarazo

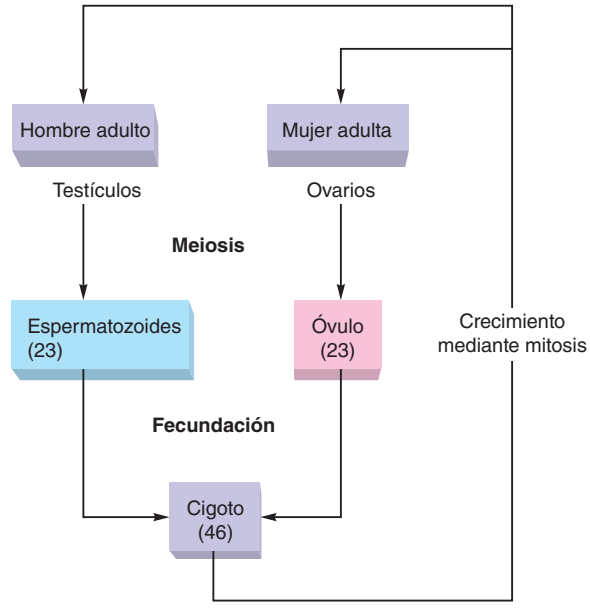


Figura 20-1 **Ciclo vital humano.** Los números entre paréntesis indican el estado haploide (23 cromosomas) o el estado diploide (46 cromosomas). AP|R

20.1 REPRODUCCIÓN SEXUAL

Un gen específico en el cromosoma Y activa a las gónadas embrionarias para que se conviertan en testículos. Los testículos en etapa embrionaria secretan testosterona, lo cual induce al desarrollo de órganos sexuales accesorios masculinos y genitales externos. La falta de testículos en un embrión femenino produce el desarrollo de órganos sexuales accesorios en la mujer.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

1. **Explicar de qué manera el sexo cromosómico del cigoto afecta a la formación de las gónadas.**
2. **Describir el desarrollo de los órganos sexuales accesorios en el hombre y en la mujer.**

"Una gallina es una forma en la que un huevo se asegura de producir otro huevo." En términos más modernos, los genes son "egoístas". Según este punto de vista, los genes no existen para hacer que las gallinas (u otro organismo) funcionen bien. Más bien, el organismo existe y funciona de manera que los genes puedan sobrevivir más allá de la vida mortal de los miembros individuales de una especie. Al margen de que se acepte o no este punto de vista bastante cínico, resulta claro que la reproducción es una de las funciones esenciales de la vida. La increíble complejidad de la estructura y la función de los organismos vivientes quizá no se produzcan en generaciones sucesivas al azar; es necesario que existan mecanismos que transmitan la huella (código genético) de una generación a la siguiente. La reproducción sexual, en la cual los genes de dos individuos se combinan de manera aleatoria y novedosa con cada nueva generación, ofrece la ventaja adicional de introducir una gran variabilidad en la población. Esta diversidad de la constitución genética ayuda a garantizar que algunos miembros de una población sobrevivan a los cambios en el ambiente durante el tiempo de la evolución.

En la reproducción sexual, las **células germinales** o **gametos** (espermatozoides y óvulos) se forman dentro de las **gónadas** (testículos y ovarios) mediante un proceso de división por reducción o **meiosis** (figura 3-30). Durante este tipo de división celular, el número normal de cromosomas en las células humanas, 46, se reduce a la mitad, de manera que cada gameto recibe 23 cromosomas. La fusión de un espermatozoide y un óvulo en el acto de la **fecundación** da por resultado el restablecimiento del número original de 46 cromosomas en el **cigoto** o huevo fecundado. El crecimiento del cigoto para convertirse en un miembro adulto de la siguiente generación ocurre por medio de divisiones celulares mitóticas, como se describe en el capítulo 3. Cuando el individuo llega a la pubertad, el espermatozoide o los óvulos maduros se formarán mediante meiosis dentro de las gónadas, de manera que pueda continuarse el ciclo vital (figura 20-1).

Determinación del sexo

Cromosomas autosómicos y sexuales

Cada cigoto hereda 23 cromosomas de su madre y 23 cromosomas de su padre. Esto no produce 46 cromosomas diferentes, sino más bien 23 pares de *cromosomas homólogos*. Los miembros de un par homólogo, con la excepción importante de los cromosomas sexuales, se parecen entre sí y contienen genes similares (como los que codifican el color de los ojos, la estatura, etc.). Estos pares homólogos de cromosomas se pueden fotografiar y numerar. Cada célula que contiene 46 cromosomas (que es *diploide*), tiene dos cromosomas número 1, dos

cromosomas número 2 y así sucesivamente hasta el par número 22. Los primeros 22 pares de cromosomas se denominan **cromosomas autosómicos** (figura 3-29).

El cigoto y todas las células que forma mediante mitosis tienen dos series de cromosomas autosómicos y, por tanto dos **alelos** (formas) de cada gen en estos cromosomas. En la mayoría de los casos se expresan los dos alelos de un gen. Sin embargo, en la actualidad hay unos 100 genes conocidos (de los casi 25 000 genes del genoma humano) que tienen los dos alelos de los progenitores expresados en forma diferente. En la mayoría de los casos, se silencia el alelo materno o el paterno. Por tanto, dependiendo del gen, sólo el alelo materno o el paterno pueden funcionar.

El silenciamiento de un alelo se logra mediante cambios epigenéticos de la cromatina (sección 3.5). Esto comprende cambios de la estructura de la cromatina producidos por metilación de bases citocina en el DNA, y acetilación de las proteínas histona en la cromatina. Esos cambios se llaman *epigenéticos* porque no alteran la secuencia de bases del DNA, sino que son transmitidos a las células hijas conforme la célula se divide. **Impronta genómica** se refiere a cambios epigenéticos en el cigoto que dan lugar al silenciamiento del alelo derivado de un padre, y la expresión de sólo el alelo sin impronta del otro progenitor en la descendencia. Dado que sólo el alelo materno o el paterno del par de genes funciona en los tejidos de la descendencia, estos genes muestran susceptibilidad particular a mutaciones que pueden causar enfermedades.

El par 23 de cromosomas corresponde a los **cromosomas sexuales** (figura 20-2). En una mujer, éstos constan de dos cromosomas X, en tanto que en un varón hay un cromosoma X y un cromosoma Y. Los cromosomas X y Y tienen aspecto diferente y contienen diversos genes; ese es el par excepcional de los cromosomas homólogos ya mencionados.

En tiempos recientes se ha establecido la secuencia del cromosoma X y se ha demostrado que contiene 1 090 genes; en cambio, el cromosoma Y sólo tiene casi 80 genes. Cuando ocurre la meiosis en los testículos, los cromosomas X y Y no pueden experimentar recombinación (figura 3-31), tal como lo hacen los cromosomas autosómicos y los dos cromosomas X en una mujer. En lugar de eso, sólo las puntas del cromosoma X único en un varón, que contienen la mayor parte de los 54 genes que son homólogos en los cromosomas X y Y, pueden recombinarse con el cromosoma Y durante la meiosis. Los genes que están fuera de las regiones de la punta se restringen al cromosoma X solitario del varón. Un número sorprendentemente considerable de estos *genes ligados a X* está implicado en determinadas enfermedades —en la actualidad se conocen 168 enfermedades causadas por mutaciones en 113 genes ligados a X—. Dichos padecimientos son más frecuentes en los hombres que en las mujeres en virtud de que los genes causantes, al ser impares, no se pueden presentar en un estado recesivo.

Aunque el cromosoma Y no tiene mucho que se analice bajo el microscopio (figura 20-2), los científicos en tiempos recientes han determinado la secuencia de base de su DNA y han observado que todavía contiene más de 23 millones de pares de bases de eucromatina. (La eucromatina es la forma activa y extendida del DNA; sección 3.3.) El DNA del cromosoma Y contiene secuencias transpuestas en X casi idénticas a las regiones del cromosoma X (del cual se considera que ha evolucionado el cromosoma Y), regiones degeneradas y genes específicos del testículo. Es inusual que la mayor parte de los genes

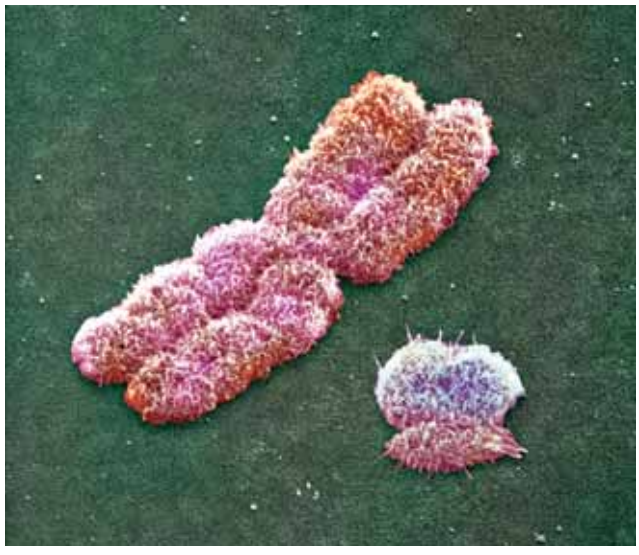


Figura 20-2 **Cromosomas X y Y humanos.** Amplificadas unas 10 000 ×, estas imágenes revelan que los cromosomas X y Y son muy diferentes en tamaño y forma. Pese al pequeño tamaño y el aspecto simple del cromosoma Y, estudios recientes han descubierto su sorprendente complejidad y refinamiento.

específicos de testículo (expresados por la célula espermatógena) se encuentren ubicados en enormes *palíndromos.* Los palíndromos son regiones de bases de DNA que leen lo mismo desde cualquier dirección. Los ocho palíndromos descubiertos son muy largos, 1 de hasta 2.9 millones de pares de bases. Estos palíndromos pueden facultar al cromosoma Y para que tenga "conversiones génicas", en las cuales los efectos de una región del palíndromo pueden corregirse por una región correspondiente. Esto sustituiría al cruzamiento (figura 3-31) que por lo normal ocurre entre los cromosomas homólogos, ayudando a proteger a estos genes importantes de cambios genéticos y conservando los genes durante el tiempo evolutivo.

Cuando una célula diploide (con 46 cromosomas) experimenta división meiótica, sus células hijas reciben sólo un cromosoma de cada par homólogo de cromosomas. Por tanto, se dice que los gametos son haploides (contienen sólo la mitad del número de cromosomas en la célula progenitora diploide). Por ejemplo, cada espermatozoide recibirá sólo un cromosoma del par homólogo número 5, ya sea el que contribuyó originalmente la madre o el que contribuyó originalmente el padre (modificado por los efectos del cruzamiento). Es un fenómeno aleatorio lo que deriva en cuál de los dos cromosomas (materno o paterno) terminará en una determinada célula espermática. Esto también es aplicable a los cromosomas sexuales, de manera que cerca de la mitad de los espermatozoides producidos contiene un cromosoma X y alrededor de la mitad contiene un cromosoma Y.

Los óvulos del ovario de una mujer recibirán una dotación fortuita similar de cromosomas maternos y paternos. No obstante, puesto que las células corporales de las mujeres tienen dos cromosomas X, todos los óvulos por lo normal contienen un cromosoma X. Dado que todos los óvulos contienen un cromosoma X, en tanto que algunos espermatozoides son portadores de X y otros son portadores de Y, el *sexo cromosómico del cigoto está determinado por la célula espermatozoide fecundante.* Si el

espermatozoide portador de Y fecunda al huevo, el cigoto será XY y masculino; si un espermatozoide portador de X fecunda al óvulo, el cigoto será XX y mujer.

Cada célula diploide en el cuerpo de una mujer hereda dos cromosomas X, pero uno está bastante inactivado, de manera que sólo un cromosoma X está activo. El cromosoma X inactivo forma un conglomerado de heterocromatina, que puede verse como un punto oscuro, llamado **cuerpo de Barr**, en las células del carrillo, y un apéndice de palillo de tambor en el núcleo de algunos de los neutrófilos en una mujer (figura 20-3). Éstos proporcionan una prueba microscópica conveniente para determinar el sexo cromosómico de una persona. De hecho, dependiendo de cada mujer, alrededor de 15% de los genes presentes en el cromosoma X inactivo evaden la inactivación, y otro 10% sólo son inactivados en forma parcial.

Formación de testículos y ovarios

Después de la concepción, las gónadas de los hombres y las mujeres son de aspecto similar durante los primeros 40 días del desarrollo. En este periodo, las células que originarán el espermatozoide (llamadas *espermatogonios*) y las células que darán origen a los óvulos (llamadas *ovogonios*) se desplazan desde el saco vitelino hasta las gónadas embrionarias en fase de desarrollo. En esta etapa, las estructuras embrionarias tienen el potencial de convertirse en **testículos** u **ovarios**. La sustancia hipotética que favorece su conversión en testículos (figura 20-4) se ha denominado **factor determinante del testículo** (**TDF**, *testis-determining factor*).

Aunque por mucho tiempo se ha reconocido que el sexo masculino está determinado por un cromosoma Y en tanto que el sexo femenino por la falta de tal cromosoma, apenas en tiempos recientes se han localizado los genes que intervienen en esto. En mujeres, el cromosoma Y debe estar ausente para que las vías dirigidas por genes en los cromosomas X den lugar al desarrollo de ovarios. En algunos lactantes masculinos con genotipos XX, los científicos han descubierto que uno de los cromosomas X contiene un segmento del cromosoma Y —el resultado de un error que ocurrió durante la división meiótica de la célula que formó el espermatozoide—. Asimismo, se han observado lactantes femeninos raros con genotipos XY a los que les falta la misma porción del cromosoma Y erróneamente insertada en el cromosoma Y de los hombres XX.

Mediante esas y otras observaciones se ha demostrado que el gen para el factor que determina el testículo está ubicado en el brazo corto del cromosoma Y. Algunos indicios señalan que puede ser un gen específico conocido como **SRY** (que significa región determinante del sexo de Y). El gen se encuentra en el cromosoma Y de todos los mamíferos y se conserva en alto grado, lo que significa que muestra escasa variación en la estructura durante el tiempo evolutivo.

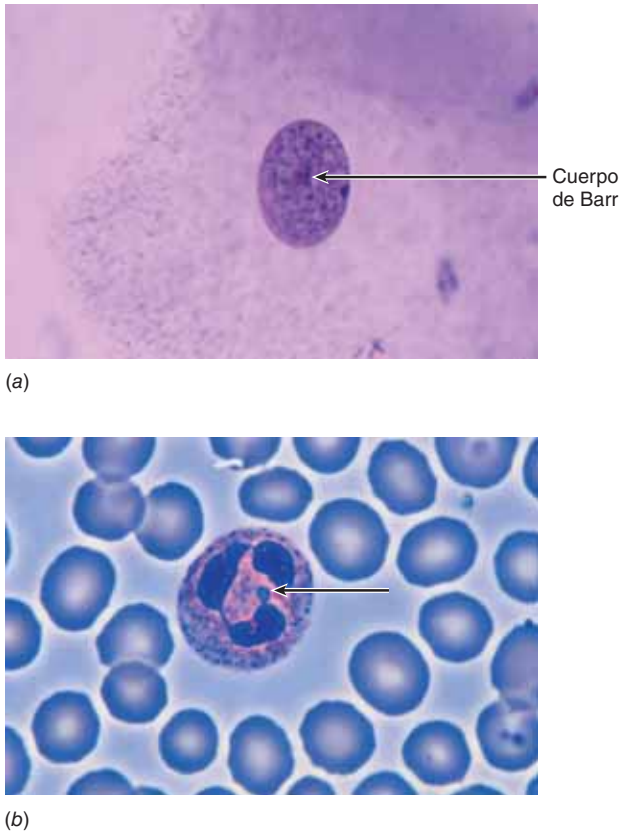


Figura 20-3 **Cuerpos de Barr.** Los núcleos de las células del carrillo de mujeres *a*) tienen cuerpos de Barr (*flecha*), los cuales se forman a partir de uno de los cromosomas X, que está inactivo. No hay ningún cuerpo de Barr en la célula obtenida de un hombre, pues los varones sólo tienen un cromosoma X, el cual se mantiene activo. Algunos neutrófilos obtenidos de mujeres *b*) tienen un apéndice "similar a un palillo de tambor" (*flecha*) que no se observa en los neutrófilos de los hombres.

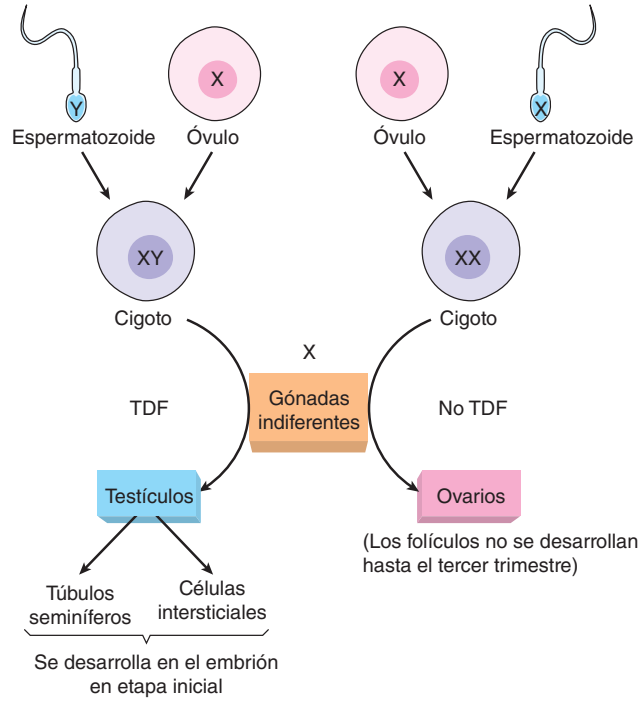


Figura 20-4 **Sexo cromosómico y desarrollo de las gónadas embrionarias.** El embrión en fase muy temprana tiene "gónadas indiferentes" que pueden desarrollarse hacia testículos o bien ovarios. El factor determinante del testículo (TDF) es un gen situado en el cromosoma Y. Ante la falta de RDF, se desarrollarán ovarios.

APLICACIÓN CLÍNICA

Observe que por lo normal es el cromosoma Y o su ausencia lo que determina si el embrión tendrá testículos u ovarios. Este punto está bien ilustrado por dos anomalías genéticas. En el **síndrome de Klinefelter**, la persona afectada tiene 47 en vez de 46 cromosomas debido a la existencia de un cromosoma X adicional. Esta persona, que tiene un genotipo XXY, desarrollará testículos y tiene un fenotipo masculino pese a tener dos cromosomas X. Los pacientes con el **síndrome de Turner**, que tienen el genotipo XO (y, por tanto, sólo tienen 45 cromosomas), presentan un desarrollo deficiente ("estrías") de las gónadas y son fenotípicamente mujeres.

Las estructuras que finalmente producirán espermatozoides en los testículos, los **túbulos seminíferos**, aparecen en una etapa muy temprana del desarrollo embrionario: entre los 43 y los 50 días después de la concepción. Los túbulos contienen dos tipos de células principales: germinativas y no germinativas. Las **células germinativas** son aquellas que acaban por convertirse en espermatozoides a través de meiosis y especialización subsiguiente. Las células no germinativas se denominan **células de Sertoli** (o **sustentaculares**). Las células de Sertoli aparecen alrededor del día 42. Más o menos hacia el día 65, las **células de Leydig** (o **intersticiales**) aparecen en los testículos embrionarios. Las células de Leydig están agrupadas en el *tejido intersticial* que rodea a los túbulos seminíferos. Las células de Leydig intersticiales constituyen el tejido endocrino de los testículos. En contraste con el desarrollo rápido de los testículos, las unidades funcionales de los ovarios —denominadas **folículos ováricos**— no aparecen hasta el segundo trimestre del embarazo (más o menos en el día 105).

Las células de Leydig de aparición temprana en los testículos embrionarios secretan grandes cantidades de hormonas sexuales masculinas o andrógenos (*andro*, hombre, *gen*, formador). El principal andrógeno secretado por estas células es la **testosterona**. La secreción de esta hormona comienza ya desde las ocho semanas después de la concepción, alcanza su punto máximo a las 12 a 14 semanas y luego disminuye a concentraciones muy bajas hacia el término del segundo trimestre (más o menos a las 21 semanas). La secreción de testosterona durante el desarrollo embrionario en el hombre desempeña la función tan importante de masculinizar las estructuras embrionarias. La concentración de testosterona aumenta de nuevo en varones entre el nacimiento y los tres meses de edad, y después disminuye hasta cifras casi indetectables hacia los 7 a 12 meses de edad. Desde los 12 meses de edad hasta la adolescencia, las cifras de hormonas sexuales son iguales en ambos sexos.

A medida que se desarrollan los testículos, se desplazan dentro de la cavidad abdominal y gradualmente descienden hacia el escroto. El descenso de los testículos a veces no concluye hasta poco después del nacimiento. La temperatura del escroto se mantiene en cerca de 35 °C, es decir, unos 3 °C por debajo de la temperatura corporal normal. Esta temperatura más fría es necesaria para la espermatogénesis. El hecho de que no ocurra la espermatogénesis en los hombres con testículo no descendido —un trastorno denominado criptorquidia (*cript*, escondido; *orqui*, testículo)— demuestra esta necesidad.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

Cada cordón espermático está provisto de una tira de músculo esquelético denominada **músculo cremasteriano**. En clima frío, los músculos cremasterianos se contraen y elevan los testículos, acercándolos al calor del tronco. El **reflejo cremasteriano** produce el mismo efecto cuando se da un golpecito en la superficie interna del muslo del hombre. Sin embargo, en un lactante esta estimulación puede hacer que el testículo se retraiga a través del canal inguinal hacia la cavidad corporal. Los luchadores de sumo entrenados también pueden retraer en forma voluntaria los testículos hacia la cavidad abdominal.

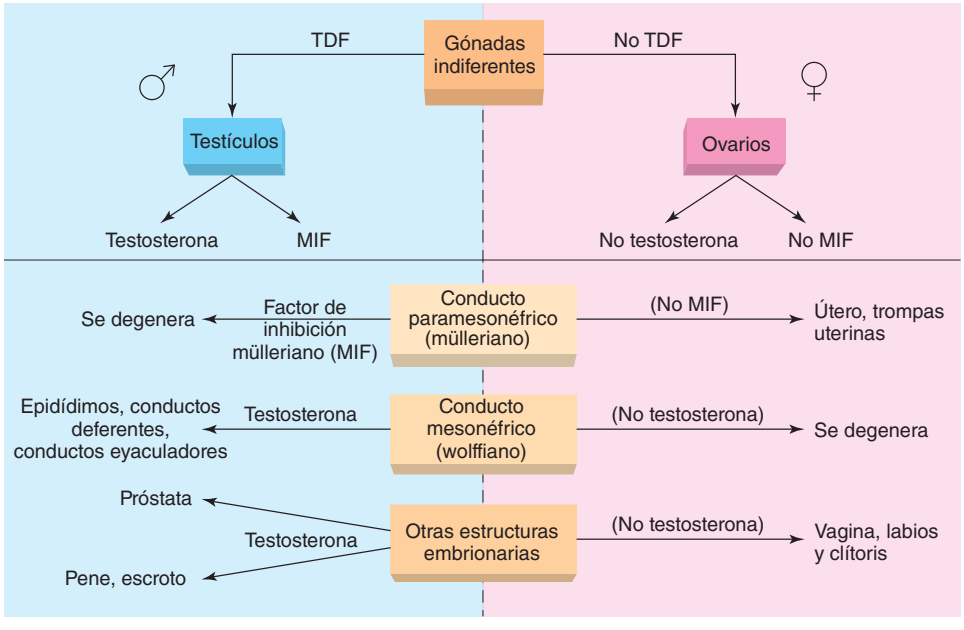


Figura 20-5 Regulación del desarrollo sexual embrionario. En la presencia de testosterona y factor de inhibición mülleriano (MIF) secretado por los testículos, se desarrollan genitales externos y órganos sexuales accesorios masculinos. Ante la falta de estas secreciones, se desarrollan estructuras femeninas.

Desarrollo de los órganos sexuales accesorios y los genitales externos

Además de los testículos y los ovarios, diversos **órganos sexuales accesorios** son necesarios para la función reproductora; la mayor parte de éstos se derivan de dos sistemas de conductos embrionarios. Los órganos accesorios masculinos se derivan de los **conductos wolffianos** (**mesonéfricos**) y los órganos accesorios femeninos se derivan de los **conductos müllerianos** (**paramesonéfricos**) (figura 20-5). Resulta interesante que los dos sistemas de conductos estén presentes tanto en embriones masculinos como femeninos entre el día 25 y el día 50, de manera que los embriones de uno y otro sexo tienen el potencial para formar los órganos accesorios característicos de uno y otro sexo.

La resección experimental de los testículos (castración) de animales machos embrionarios da por resultado la regresión de los conductos wolffianos y el desarrollo de los conductos müllerianos para formar *órganos accesorios femeninos:* el **útero** y las **trompas uterinas** (de **Falopio**). Por tanto, se desarrollan órganos sexuales accesorios femeninos como resultado de la falta de testículos más que como consecuencia de la presencia de ovarios.

En un hombre, las células de Sertoli de los túbulos seminíferos secretan *factor de inhibición mülleriano* (*MIF, müllerian inhibition factor*), un polipéptido que produce regresión de los conductos müllerianos a partir del día 60, aproximadamente. La secreción de testosterona por las células de Leydig de los testículos produce después el crecimiento y desarrollo de los conductos wolffianos hacia los *órganos sexuales accesorios masculinos:* el **epidídimo**, el **conducto deferente**, las **vesículas seminales** y el **conducto eyaculador**.

Los **genitales externos** de los hombres y las mujeres básicamente son idénticos durante las primeras seis semanas del desarrollo, y comparten en común *seno urogenital, tubérculo genital, pliegues uretrales* y un par de *prominencias labioescrotales*. Las secreciones de los testículos masculinizan estas estructuras para formar el **pene** y la *uretra esponjosa (peneana)*, la **próstata** y el **escroto**. Ante la falta de secreción de testosterona, el tubérculo genital que forma el pene en un hombre se convertirá en el **clítoris** en una mujer; por consiguiente, se dice que el pene y el clítoris son *estructuras homólogas*. Asimismo, las prominencias labioescrotales forman el escroto en un hombre o los **labios mayores** en una mujer; por consiguiente, se dice que estas estructuras son homólogas (figura 20-6).

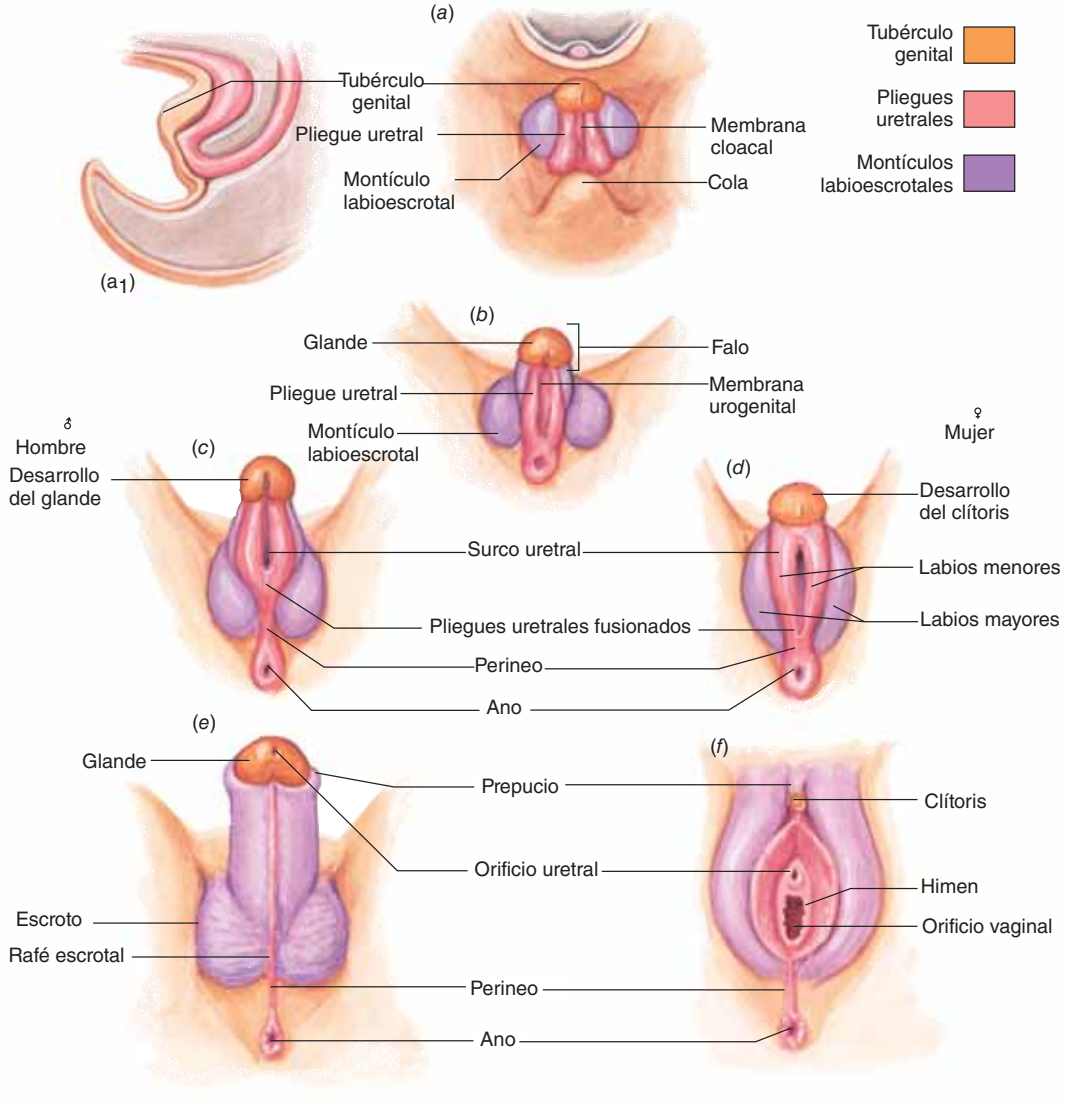


Figura 20-6 Desarrollo de los genitales externos en el hombre y en la mujer. *a*) [a_1, vista sagital]) a las seis semanas, el pliegue uretral y el montículo labioescrotal se han diferenciado desde el tubérculo genital. *b*) A las ocho semanas, está presente un falo distintivo durante la etapa indiferente. Hacia la decimosegunda semana, los genitales se han vuelto distintivamente masculinos *c*) o femeninos *d*), al derivarse de estructuras homólogas. *e*), *f*) A las 16 semanas, los genitales están formados. APR

La masculinización de las estructuras embrionarias ocurre como consecuencia de la testosterona secretada por los testículos embrionarios; sin embargo, la testosterona en sí no es el compuesto activo en todos los órganos terminales. Una vez en el interior de las células terminales específicas, la testosterona es convertida por la enzima *5α-reductasa* en la hormona activa conocida como **dihidrotestosterona** (**DHT**, *dihydrotestosterone*) (figura 20-7). Es necesaria la DHT para el desarrollo y el mantenimiento del pene, la uretra esponjosa, el escroto y la próstata. Algunas pruebas indican que la testosterona estimula directamente los derivados del conducto de Wolff: epidídimo, conducto deferente, conducto eyaculador y vesículas seminales.

En resumen, el sexo genético está determinado por el hecho de si un espermatozoide portador de Y o portador de X fecunda el óvulo; la existencia o la falta de un cromosoma Y, a su vez, determina si las gónadas del embrión serán testículos u ovarios. Por último, la presencia o ausencia de testículos determina si los órganos sexuales accesorios y los genitales externos serán masculinos o femeninos (cuadro 20-1). Este patrón regulador de la determinación del sexo es congruente en vista del hecho de que tanto los embriones masculinos como los femeninos se desarrollan en un medio ambiente rico en estrógenos, que son secretados por los ovarios de la madre y la placenta. Si las secreciones de los ovarios determinaran el género sexual, todos los embriones serían femeninos.

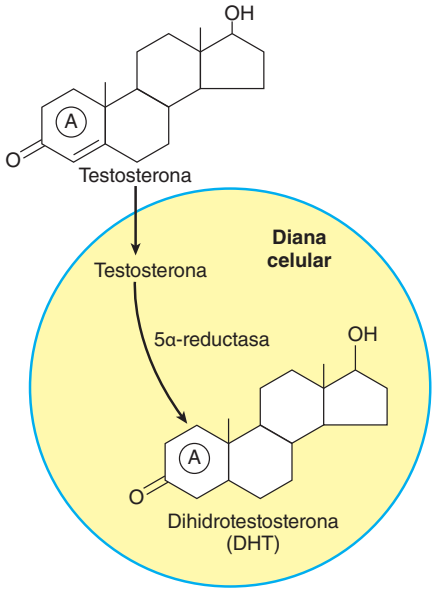


Figura 20-7 Formación de dihidrotestosterona. La testosterona, secretada por las células intersticiales (de Leydig) de los testículos, es convertida en dihidrotestosterona (DHT) en las dianas celulares. Esta reacción conlleva la adición de un hidrógeno (y la eliminación del doble enlace de carbono) en el primer anillo (A) del esteroide.

Cuadro 20-1 | Cronograma del desarrollo del sistema reproductor

Tiempo aproximado después de la fecundación		Cambios del desarrollo		
Días	***Trimestre***	***Indiferente***	***Hombres***	***Mujeres***
19	Primero	Las células germinales emigran desde el saco vitelino		
25-30		Los conductos de Wolff comienzan a desarrollarse		
44-48		Los conductos mullerianos comienzan a desarrollarse		
50-52		Se desarrolla el seno urogenital y el tubérculo		
53-60			Aparecen los túbulos y las células de Sertoli Comienzan su regresión los conductos müllerianos	
60-75			Aparecen las células de Leydig y comienza la producción de testosterona Crecen los conductos wolffianos	Comienza la formación de la vagina Comienza la regresión de los conductos wolffianos
105	Segundo			Comienza el desarrollo de los folículos ováricos
120				Se forma el útero
160-260	Tercero		Los testículos descienden hacia el escroto	Concluye la formación de la vagina
			Ocurre el crecimiento de los genitales externos	

Fuente: reproducido con autorización, de *Annual Review of Physiology*, Volume 40, p. 279. Copyright © 1978 por Annual Reviews, Inc.

Trastornos del desarrollo sexual embrionario

El *hermafroditismo* es un trastorno en el cual hay tejido ovárico y testicular en el cuerpo. Alrededor de 30% de los hermafroditas tienen un ovario en un lado y un testículo en el otro. Casi 20% tienen ovotestículos (parte testículo y parte ovario) en los dos lados; el 46% restante tiene un ovotestículo en un lado y un ovario o un testículo en el otro. El hermafroditismo es extremadamente raro y se produce cuando algunas células embrionarias reciben el brazo corto del cromosoma Y, con su gen SRY, en tanto que otros no lo reciben. Los trastornos más frecuentes (aunque de todas maneras raros) de la determinación del sexo tienen que ver con individuos con testículos u ovarios, pero no ambos, que tienen órganos sexuales accesorios y genitales externos que tienen un desarrollo parcial o que son inadecuados para su sexo cromosómico. A estos individuos se les denomina *seudohermafroditas* (*seudo*, falso).

La causa más común del seudohermafroditismo femenino es la *hiperplasia suprarrenal congénita*. Este trastorno, que se hereda como un rasgo recesivo, es causado por la secreción excesiva de andrógenos por la corteza suprarrenal. Puesto que la corteza suprarrenal no secreta factor de inhibición mülleriano, una mujer con este trastorno tendría derivados del conducto mülleriano (útero y trompas de Falopio), pero también derivados del conducto wolffiano y sobre todo genitales externos masculinizados.

Una causa interesante del seudohermafroditismo masculino es el *síndrome de feminización testicular*. Los individuos con este trastorno tienen testículos de funcionamiento normal pero carecen de receptores para la testosterona. Por consiguiente, aunque se secretan grandes cantidades de testosterona, los tejidos embrionarios no pueden responder a esta hormona. Por tanto, se desarrollan genitales femeninos pero la vagina tiene un extremo ciego (no se desarrollan un útero ni trompas de Falopio debido a la secreción del factor de inhibición mülleriana). Asimismo, los órganos sexuales accesorios masculinos no pueden desarrollarse porque los conductos wolffianos carecen de receptores de testosterona. Un niño con este trastorno tiene aspecto externo de una niña prepúber normal, pero tiene testículos en su cavidad corporal y carece de órganos sexuales accesorios; estos testículos secretan una cantidad excesiva de testosterona en la pubertad a causa de la falta de inhibición por retroalimentación negativa. Esa cantidad anormalmente elevada de testosterona es convertida en estrógenos por el hígado y el tejido adiposo. En consecuencia, la persona con el síndrome de feminización testicular se desarrolla en una mujer con mamas bien desarrolladas que nunca menstrúa (y que, desde luego, nunca puede embarazarse).

Algunos seudohermafroditas masculinos tienen testículos con funcionamiento normal y receptores de testosterona normales, pero genéticamente carecen de la capacidad para producir la enzima 5α-reductasa. Los individuos con *deficiencia de 5α-reductasa* tienen epidídimos normales, conductos deferentes, vesículas seminales y conductos eyaculadores normales debido a que el desarrollo de estas estructuras es estimulado directamente por la testosterona. Sin embargo, los genitales externos no están bien desarrollados y tienen un aspecto más femenino, pues la dihidrotestosterona, que no se puede producir ante la falta de 5α-reductasa, es necesaria para el desarrollo de los genitales externos masculinos.

PISTAS de investigación clínica

Gloria tiene características sexuales secundarias normales y solía tener menstruaciones periódicas.

- ¿Es probable que tenga alguno de los problemas de desarrollo sexual descritos en esta sección?

PUNTOS DE CONTROL

1a. Defina los términos diploide y haploide, y explique de qué manera es determinado el sexo cromosómico de un individuo.

1b. Explique cómo el sexo cromosómico determina si se formarán testículos u ovarios.

2a. Liste los órganos sexuales accesorios masculinos y femeninos. Explique de qué manera es determinado el desarrollo de una u otra serie de órganos.

2b. Describa las anomalías características del síndrome de feminización testicular y de deficiencia de 5α-reductasa, explique cómo se producen estas anomalías.

20.2 REGULACIÓN ENDOCRINA DE LA REPRODUCCIÓN

Las funciones de los testículos y los ovarios son reguladas por las hormonas gonadotrópicas secretadas por la adenohipófisis. Las hormonas gonadotrópicas estimulan las gónadas para que secreten sus hormonas esteroides sexuales, y estas hormonas esteroides, a su vez, tienen un efecto inhibidor sobre la secreción de las hormonas gonadotrópicas.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

3. Describir las interacciones entre el hipotálamo, la adenohipófisis y las gónadas.

4. Explicar los mecanismos que pueden intervenir en la pubertad y describir la respuesta sexual masculina y femenina.

Los testículos embrionarios durante el primer trimestre del embarazo son glándulas endocrinas activas que secretan las cantidades considerables de testosterona necesarias para masculinizar los genitales externos y los órganos sexuales accesorios del embrión masculino. Los ovarios, en cambio, no maduran hasta el tercer trimestre del embarazo. La secreción de testosterona en el feto masculino disminuye durante el segundo trimestre del embarazo, no obstante, de manera que las gónadas de uno y otro sexo son relativamente inactivas en el momento del nacimiento.

Antes de la pubertad, tanto hombres como mujeres tienen concentraciones sanguíneas de *esteroides sexuales* igualmente bajas —andrógenos y estrógenos—. Al parecer, esto no se debe a deficiencias de la capacidad de las gónadas para producir estas hormonas, sino más bien a la falta de estimulación suficiente.

Durante la *pubertad*, las gónadas secretan más cantidad de hormonas esteroides sexuales como resultado del aumento de la estimulación por las **hormonas gonadotrópicas** de la adenohipófisis.

Interacciones entre el hipotálamo, la hipófisis y las gónadas

La adenohipófisis produce y secreta dos hormonas gonadotrópicas: la **hormona estimulante de los folículos (FSH)** y la **hormona luteinizante (LH)**; aunque estas dos hormonas se designan conforme a sus acciones en la mujer, las mismas hormonas son secretadas por la hipófisis del hombre. (En el hombre, a veces la LH se denomina **hormona estimulante de las células intersticiales** [**ICSH**; del inglés *interstitial cell stimulating hormone*]; dado que es idéntica a la LH en las mujeres, es más sencillo y más frecuente referirse a ella como LH tanto en los hombres como en las mujeres.) Las hormonas gonadotrópicas de uno y otro sexo tienen tres efectos principales sobre las gónadas, a saber: 1) estimulación de la *espermatogénesis* o la *ovogénesis* (formación del espermatozoide o del óvulo); 2) estimulación de la secreción de hormonas gonadales, y 3) mantenimiento de la estructura de las gónadas (las gónadas se atrofian si se reseca la hipófisis).

La secreción de la LH y de la FSH por la adenohipófisis es estimulada por una hormona que produce el hipotálamo y que se secreta hacia los vasos hipotálamo-hipofisarios portales (sección 11.3), dicha hormona liberadora en ocasiones recibe el nombre de *hormona liberadora de hormona luteinizante* (*LHRH, luteinizing hormone-releasing hormone*). Puesto que han fracasado los intentos por descubrir una hormona liberadora de FSH distinta hasta ahora, y la LHRH estimula a la FSH, lo mismo que la secreción de LH, a menudo se designa a la LHRH como **hormona liberadora de gonadotropina** (**GnRH**, del inglés *gonadotropin-releasing hormone*).

Si se castra a un animal macho o hembra (se le extirpan sus gónadas), la secreción de FSH y LH aumenta a concentraciones mucho más altas que en el animal intacto, lo cual demuestra que las gónadas secretan productos que ejercen un efecto de retroalimentación negativa sobre la secreción de gonadotropina. Esta retroalimentación negativa es ejercida en gran parte por los estrógenos sexuales: estrógeno y progesterona en la mujer y testosterona en el varón. La figura 20-8 muestra una vía biosintética de estos esteroides.

Los efectos de la retroalimentación negativa de las hormonas esteroides ocurren por medio de dos mecanismos; a saber: 1) inhibición de la secreción de GnRH por el hipotálamo y 2) inhibición de la respuesta de la hipófisis a una determinada cantidad de GnRH. Además de las hormonas esteroides, los testículos y los ovarios secretan una hormona polipeptídica denominada **inhibina**, la cual es secretada por las células de Sertoli de los túbulos seminíferos en hombres y por las células de la granulosa de los folículos ováricos en las mujeres. Esta hormona inhibe específicamente la secreción de FSH por la adenohipófisis sin afectar la secreción de LH.

La figura 20-9 ilustra el proceso de la regulación gonadal. Aunque las interacciones hipotálamo-hipófisis-gónada son similares en hombres y en mujeres, hay diferencias importantes. La secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales es más o menos constante en los hombres adultos. La secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales en las hembras adultas, por lo contrario, muestra variaciones cíclicas (durante el ciclo menstrual). Asimismo, durante una fase del ciclo femenino —poco

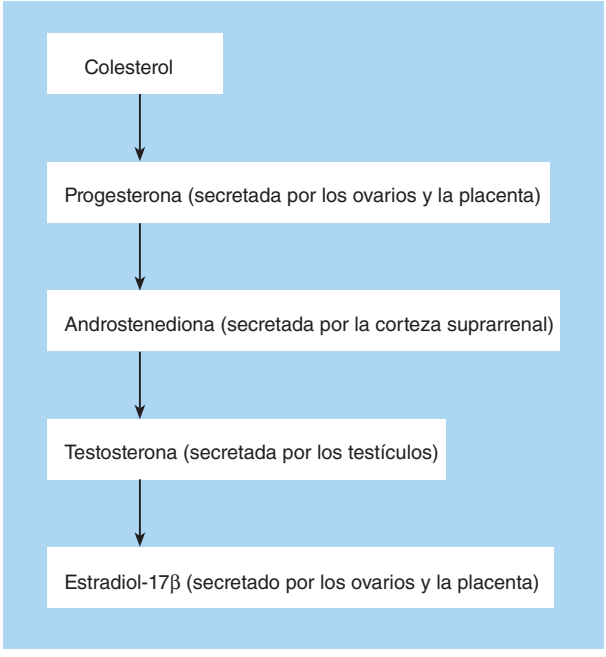


Figura 20-8 Vía biosintética simplificada para las hormonas esteroides. Las fuentes de las hormonas sexuales secretadas en la sangre también se señalan.

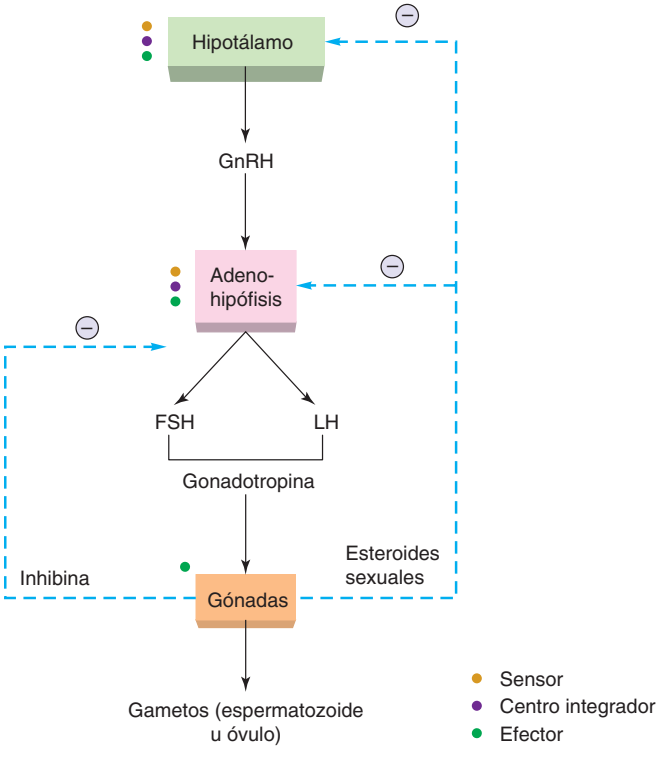


Figura 20-9 Interacciones entre hipotálamo, adenohipófisis y gónadas. Los esteroides sexuales secretados por las gónadas tienen un efecto de retroalimentación negativa sobre la secreción de GnRH y sobre la secreción de gonadotropinas. Las gónadas también pueden secretar una hormona polipeptídica llamada inhibina que funciona en el control mediante retroalimentación negativa de la secreción de FSH.

antes de la ovulación— el estrógeno ejerce un efecto de retroalimentación positiva sobre la secreción de LH.

Algunos estudios han demostrado que la secreción de GnRH por el hipotálamo es *pulsátil* más que continua, estimulando una secreción *pulsátil* similar de FSH y LH por la adenohipófisis. Esta **secreción pulsátil** es necesaria para evitar la desensibilización y la regulación por decremento de las glándulas terminales (sección 11.1). Al parecer, la frecuencia de las pulsiones de secreción, al igual que su amplitud (cuanta hormona es secretada por pulsión), afecta la respuesta de la glándula terminal a la hormona. Por ejemplo, se ha propuesto que una baja frecuencia de pulsiones de GnRH en las mujeres estimula de manera preferente la secreción de FSH, en tanto que las pulsiones más rápidas de GnRH favorecen la secreción de LH.

APLICACIÓN CLÍNICA

Si se administra un análogo sintético potente de la GnRH (como la *nafarelina*), la adenohipófisis primero se incrementa y luego disminuye su secreción de FSH y LH. Esta disminución, que es contraria a la acción estimuladora normal de la GnRH, se debe a una desensibilización de la adenohipófisis desencadenada por la exposición continuada a la GnRH. La disminución de LH produce un descenso de la secreción de testosterona por los testículos, o de la secreción de estradiol por los ovarios. La reducción de la secreción de testosterona es útil para el tratamiento de los hombres con **hiperplasia prostática benigna**. En este trastorno, frecuente en varones de más de 60 años de edad, la testosterona propicia el crecimiento anormal de la próstata.

El descenso de la secreción de estradiol en mujeres que reciben análogos sintéticos de la GnRH puede ser útil en el tratamiento de la **endometriosis**. La endometriosis, que afecta entre 5 a 10% de las mujeres durante los años de la reproducción, es causada por el tejido endometrial desprendido que se desplaza en sentido retrógrado y sale a través de las trompas de Falopio para implantarse en el peritoneo pélvico, los ovarios u otros lugares. Esto instiga una respuesta inflamatoria, acompañada por angiogénesis (crecimiento de vasos sanguíneos), adhesiones, fibrosis y otros cambios que pueden causar dolor pélvico y esterilidad. Los fármacos que son análogos a la GnRH producen la estimulación prolongada de los receptores de GnRH, haciendo al principio que la adenohipófisis libere sus gonadotropinas almacenadas y causando luego la regulación por decremento de los receptores de GnRH debido a su estimulación continuada (más que pulsátil). Esto da por resultado una disminución drástica de la secreción de FSH y LH, lo cual hace que los ovarios dejen de producir y secretar estrógenos. Sin la estimulación por los estrógenos, se reduce el crecimiento y la actividad anormal del tejido endometrial ectópico.

Inicio de la pubertad

La secreción de FSH y LH está elevada al nacer y se mantiene relativamente alta durante los primeros seis meses de la vida posnatal, pero luego disminuye a grados muy bajos hasta la pubertad. La pubertad es detonada por el incremento de la secreción de LH. La secreción de LH es pulsátil, y tanto la frecuencia como la amplitud de las pulsiones de esta hormona aumentan durante la pubertad (la secreción es mayor por la noche que durante el día).

En animales como las ratas y los corderos, la escasa secreción de LH antes de la pubertad se debe a la gran sensibilidad del hipotálamo a los efectos de retroalimentación negativa de las hormonas gonadales. El aumento de la secreción de LH durante la pubertad es causado luego por una disminución de la sensibilidad del hipotálamo a estos efectos de retroalimentación negativa. Cuando disminuye la inhibición, aumenta la secreción de GnRH, lo que causa una mayor secreción de LH y de FSH; sin embargo, esto no parece ser el caso en los primates, incluidos los humanos, en quienes el incremento de la secreción de GnRH ocurre en forma independiente de las hormonas gonadales. La pubertad en el humano es, por tanto, un resultado de cambios en el hipotálamo que permiten que un incremento de la secreción de GnRH estimule la secreción pulsátil de LH. Los estudios en los monos indican que, antes de la pubertad, la secreción de GnRH es inhibida por neuronas que liberan el neurotransmisor GABA, en tanto que esta inhibición se reduce en la pubertad. Asimismo, en la pubertad aumenta la estimulación por el neurotransmisor glutamato. A través de éstos y otros cambios en el hipotálamo, el incremento de la secreción de LH (y FSH) por la adenohipófisis (hipófisis anterior) impulsan los otros cambios endocrinos que producen la pubertad.

Dado el incremento de las pulsiones de LH en la pubertad, las gónadas secretan más cantidades de hormonas esteroides sexuales. El incremento de la secreción de testosterona por los testículos y de **estradiol-17β** (el estradiol es el principal estrógeno o la hormona sexual femenina) por los ovarios durante la pubertad, a su vez, produce cambios corporales característicos de uno y otro sexo. Tales **características sexuales secundarias** (cuadros 20-2 y 20-3) son la manifestación física de los cambios hormonales que ocurren durante la pubertad.

Cuadro 20-2 | Desarrollo de las características sexuales secundarias y otros cambios que ocurren durante la pubertad en las niñas

Característica	Edad de aparición inicial	Estimulación hormonal
Aparecen los primordios de la mama	8-13	Estrógenos, progesterona, hormona de crecimiento, piroxina, insulina y cortisol
Pelo pubiano	8-14	Andrógenos suprarrenales
Menarquia (primer flujo menstrual)	10-16	Estrógeno y progesterona
Pelo axilar (bajo el brazo)	Casi dos años después de la aparición del pelo pubiano	Andrógenos suprarrenales
Glándulas sudoríparas ecrinas y glándulas sebáceas; acné de glándulas sebáceas obstruidas	Más o menos al mismo tiempo que el crecimiento del pelo axilar	Andrógenos suprarrenales

Cuadro 20-3 | Desarrollo de las características sexuales secundarias y otros cambios que ocurren durante la pubertad en los niños

Características	Edad de aparición inicial	Estimulación hormonal
Crecimiento de los testículos	10-14	Testosterona, FSH y hormona del crecimiento
Pelo pubiano y axilar	10-15	Testosterona
Crecimiento del cuerpo	11-16	Testosterona, hormona del crecimiento
Crecimiento del pene	11-15	Testosterona
Crecimiento de la laringe (se agrava la voz)	Al mismo tiempo que el crecimiento del pene	Testosterona
Pelo facial	Aproximadamente dos años después de la aparición del pelo pubiano	Testosterona
Glándulas sudoríparas ecrinas y glándulas sebáceas; acné (por obstrucción de las glándulas sebáceas)	Más o menos al mismo tiempo que el crecimiento del pelo facial y axilar	Testosterona

Por ejemplo, la secreción creciente de estradiol en las niñas estimula las placas de crecimiento epifisario de los huesos y produce un brote de crecimiento; éste es el primer signo de la pubertad. El estradiol también estimula el desarrollo de las mamas y, poco después (a una edad promedio de 11 a 13 años), la **menarquia** —el primer flujo menstrual—. En los niños, la secreción creciente de testosterona produce el crecimiento del pene y los testículos, y la mayor parte de las otras características sexuales secundarias del hombre. La testosterona también estimula el crecimiento en los niños (a través de su conversión en estrógenos en las placas de crecimiento epifisarias), pero el brote de crecimiento en los niños ocurre a una mayor edad que en las niñas (figura 20-10). Los niños aumentan alrededor de 35% más de masa muscular durante la pubertad como resultado del anabolismo estimulado por la testosterona.

El estrógeno producido por la testosterona en las placas de crecimiento epifisario de los hombres estimula la división celular de los condrocitos, la síntesis de nueva matriz de cartílago y la calcificación de la matriz ósea. La testosterona estimula directamente la adición de nuevo hueso bajo el periostio (la membrana que rodea a los huesos) más que el estrógeno; esto explica los huesos más grandes y gruesos en los hombres que en las mujeres.

Resulta interesante que el crecimiento del pelo en las regiones del pubis y axilar (bajo el brazo) en los niños y en las niñas sea estimulado principalmente por un aumento de la secreción de andrógenos por la corteza suprarrenal durante la pubertad. La maduración del eje hipofisario-suprarrenal es diferente de los cambios puberales en el eje hipofisario-gonadal.

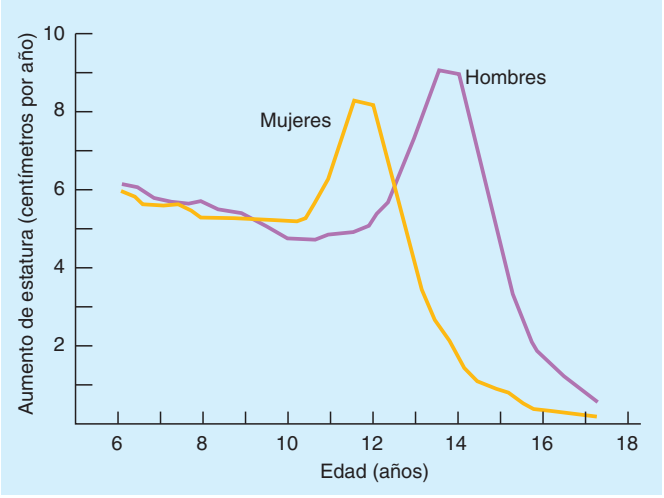


Figura 20-10 El crecimiento como una función del género sexual y la edad. Observe que el brote de crecimiento durante la pubertad ocurre a una edad más temprana en las mujeres que en los hombres.

La edad en la cual la pubertad comienza tiene que ver con la cantidad de tejido adiposo corporal y el grado de actividad física del niño. La edad promedio de la menarquia es más avanzada (15 años de edad) en las niñas que tienen gran actividad física que en la población general (edad 12.6). Esto al parecer se debe a una necesidad de un porcentaje mínimo de tejido adiposo corporal para que comience la menstruación; esto puede representar un mecanismo favorecido por la selección natural que permite asegurar que una mujer pueda concluir satisfactoriamente un embarazo y amamantar a su lactante. Pruebas recientes indican que la secreción de leptina por los adipocitos (capítulo 19) es necesaria para la pubertad. A una edad más avanzada, las mujeres que son muy delgadas y físicamente activas pueden tener ciclos irregulares y *amenorrea* (cese de la menstruación); esto también puede estar relacionado con el porcentaje del tejido adiposo del cuerpo. Sin embargo, también hay pruebas de que el ejercicio físico puede inhibir la secreción de GnRH y gonadotropinas.

PISTAS de investigación clínica

Gloria tiene características sexuales secundarias normales y solía tener menstruaciones regulares; tiene un bajo peso corporal y realiza ejercicio exhaustivo con regularidad.

- ¿Cuáles son las características sexuales secundarias normales?
- ¿Podría su peso corporal bajo y el ejercicio extenuante ser la causa de su amenorrea?

Glándula pineal

La función de la **glándula pineal** en la fisiología humana no está bien esclarecida; se sabe que la glándula pineal, situada en

una parte profunda dentro del encéfalo, secreta la hormona **melatonina** como un derivado del aminoácido triptófano (figura 11-32) y la producción de esta hormona está sujeta a la influencia de los ciclos de luz y oscuridad.

Las glándulas pineales de algunos vertebrados tienen fotoreceptores directamente sensibles a la luz ambiental. Aunque no existen tales fotorreceptores en las glándulas pineales de los mamíferos, se ha demostrado que la secreción de melatonina incrementa por la noche y disminuye durante el día. El efecto inhibidor de la luz sobre la secreción de melatonina en los mamíferos es indirecto. La secreción pineal es estimulada por neuronas simpáticas posganglionares que se originan en el ganglio cervical superior; la actividad de estas neuronas, a su vez, es inhibida por los tractos nerviosos que son activados por la luz que incide sobre la retina. En el capítulo 11 se describió la fisiología de la glándula pineal (figura 11-33).

Existen abundantes pruebas experimentales indicativas de que la melatonina puede influir en el eje hipofisario-gonadal en los mamíferos que se cruzan en temporadas. Sin embargo, aún no se ha establecido claramente la participación de la melatonina en la regulación de la reproducción humana.

Respuesta sexual humana

La respuesta sexual humana, similar en uno y otro sexo, a menudo se divide en cuatro fases: excitación, meseta, orgasmo y resolución. La **fase de excitación**, también conocida como **activación**, se caracteriza por miotonía (incremento del tono muscular) y vasocongestión (la congestión de un órgano sexual con sangre). Esto da por resultado la erección de los pezones en uno y otro sexo, aunque el efecto es más intenso y evidente en las mujeres que en los hombres. El clítoris se hincha (de una manera análoga a la erección del pene) y los labios menores se hinchan a más de doble de su tamaño previo. La vasocongestión de la vagina da por resultado la secreción de líquido que produce la lubricación vaginal. La vasocongestión también produce el aumento considerable del tamaño del útero y en las mujeres que no han amamantado a un lactante también pueden aumentar de tamaño las mamas.

Durante la **fase de meseta** el clítoris se oculta parcialmente detrás de los labios menores debido a la congestión persistente de los labios con sangre. Asimismo, los pezones erguidos se ocultan parcialmente por el edema persistente de las *areolas* (zonas pigmentadas que rodean a los pezones). La congestión acentuada del tercio externo de la vagina produce lo que Masters y Johnson, dos científicos que llevaron a cabo los primeros estudios sobre la respuesta sexual humana, denominaron la "plataforma orgásmica".

En el **orgasmo**, que dura sólo algunos segundos, el útero y la plataforma orgásmica de la vagina se contraen varias veces; esto es análogo a las contracciones que acompañan a la eyaculación en un varón. El orgasmo va seguido de la **fase de resolución**, en la cual el cuerpo vuelve al estado de preexcitación. Los hombres, pero no las mujeres, entran de inmediato en un **periodo refractario** después del orgasmo, tiempo durante el cual pueden producir una erección pero no eyacular. En cambio, las mujeres carecen de un periodo refractario y, por tanto, tienen la capacidad de presentar múltiples orgasmos.

PUNTOS DE CONTROL

3a. Utilizando un diagrama de flujo, muestre el control por retroalimentación negativa que ejercen las gónadas sobre la secreción de GnRH y gonadotropina. Explique los efectos de la castración sobre la secreción de FSH y LH así como los efectos de la resección de la hipófisis sobre la estructura de las gónadas y los órganos sexuales accesorios.

3b. Explique la importancia de la secreción pulsátil de GnRH y las hormonas gonadotrópicas.

4a. Describa los dos mecanismos que se han propuesto para explicar la elevación de la secreción de esteroides sexuales que ocurren durante la pubertad. Explique los posibles efectos del tejido adiposo corporal y el ejercicio intenso sobre el periodo de aparición de la pubertad.

4b. Describa el efecto de la luz sobre la secreción pineal de melatonina y la posible participación de la melatonina en la reproducción.

4c. Compare las fases de la respuesta sexual en los hombres y las mujeres.

20.3 SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO

Las células de Leydig de los testículos secretan testosterona, la cual estimula los órganos sexuales accesorios masculinos, favorece el desarrollo de las características sexuales secundarias en el hombre y es necesaria para la espermatogénesis. La LH estimula a las células de Leydig, en tanto que la FSH estimula a las células de Sertoli de los túbulos seminíferos.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

5. Explicar las funciones de los dos compartimientos de los testículos y de qué manera son regulados.

6. Describir las etapas de la espermatogénesis y las funciones de las células de Sertoli.

7. Explicar cómo se regula la espermatogénesis.

Los testículos constan de dos partes o "compartimientos", los túbulos seminíferos, donde ocurre la espermatogénesis, y el tejido intersticial que contiene las *células de Leydig* secretoras de testosterona (figura 20-11). Los túbulos seminíferos constituyen casi 90% del peso del testículo de un adulto. El tejido intersticial es una membrana delgada de tejido conjuntivo que llena los espacios entre los túbulos. Las células más abundantes en el tejido intersticial son las células de Leydig, pero el tejido

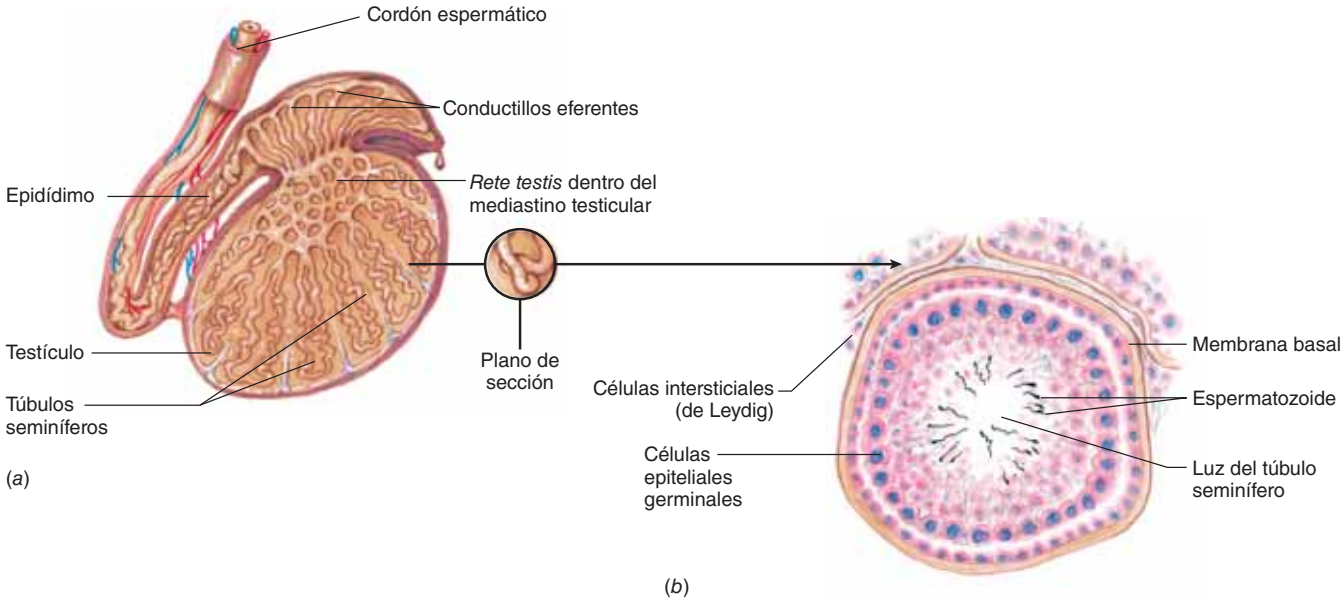


Figura 20-11 **Túbulos seminíferos.** *a*) Un corte sagital de un testículo y *b*) un corte transverso de un túbulo seminífero. AP|R

intersticial también es rico en sangre y capilares linfáticos para el transporte de las hormonas de los testículos.

Por lo que respecta a la acción de la gonadotropina, los testículos están estrictamente separados en compartimientos. Las proteínas de receptor celular para la FSH están situadas exclusivamente en los túbulos seminíferos, donde están confinadas a las *células de Sertoli*. Las proteínas de receptor de LH están situadas exclusivamente en las células de Leydig intersticiales. La secreción de testosterona por las células de Leydig es estimulada por la LH pero no por la FSH. La espermatogénesis en los túbulos es estimulada por la FSH; sin embargo, la sencillez aparente de esta compartimentalización es una ilusión, pues los dos compartimientos interactúan entre sí en formas complejas.

Control de la secreción de gonadotropina

La castración de un animal macho da por resultado la elevación inmediata de la secreción de FSH y LH. Esto demuestra que las hormonas secretadas por los testículos ejercen un control de la secreción de gonadotropina mediante retroalimentación negativa. Si se inyecta testosterona en el animal castrado, la secreción de LH puede regresar a las concentraciones previas (precastración). Esto constituye un ejemplo característico de la retroalimentación negativa: la LH estimula la secreción de testosterona por las células de Leydig y la testosterona inhibe la secreción hipofisaria de LH (figura 20-12).

Sin embargo, la cantidad de testosterona que es suficiente para suprimir LH no basta para suprimir la elevación de la FSH poscastración. En carneros y toros, un producto hidrosoluble (y, por tanto, péptido más que esteroide) de los túbulos seminíferos específicamente suprime la secreción de FSH; esta hormona sintetizada por las células de Sertoli se llama *inhibina*. Los túbulos intermedios de los testículos humanos también producen inhibina, la cual inhibe la secreción de FSH en los varones. (Asimismo, hay indicios de que la inhibina es producida por los ovarios, donde puede funcionar como una hormona y como un regulador paracrino de los ovarios.)

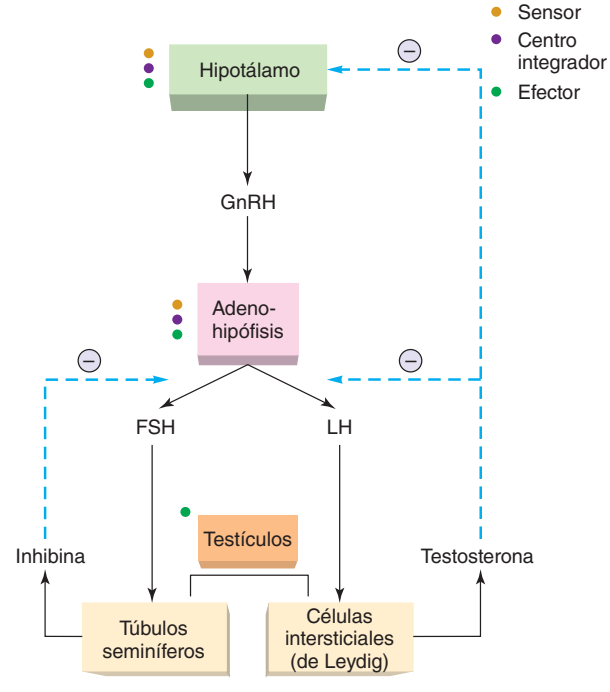


Figura 20-12 **Adenohipófisis y testículos.** Los túbulos seminíferos son las dianas de la acción de la FSH; las células intersticiales (de Leydig) son dianas de la acción de la LH. La testosterona secretada por las células de Leydig inhibe la secreción de LH; la inhibina secretada por los túbulos puede inhibir la secreción de FSH.

Derivados de testosterona en el cerebro

El cerebro contiene receptores de testosterona y es un órgano blanco para esta hormona. Los efectos de la testosterona sobre el cerebro, como la supresión de secreción de LH, no son mediados directamente por la testosterona, sino más bien por sus derivados que se producen en las células del cerebro. La testosterona es convertida por la enzima 5α-reductasa en dihidrotestosterona (DHT), como se describió antes. La DHT, a su vez, es modificada por otras enzimas en otros andrógenos 5α-reducidos: abreviados 3α-diol y 3β-diol (figura 20-13). De manera alternativa, la testosterona puede convertirse en el cerebro en estradiol-17β. Aunque por lo general se considera un esteroide sexual femenino, el estradiol es pues un compuesto activo en la fisiología del hombre. El estradiol se forma a partir de la testosterona por la acción de una enzima llamada **aromatasa**. A esta reacción se le conoce como *aromatización,* un término que se refiere a la presencia de un anillo de carbón aromático (sección 2.1). El estradiol formado a partir de la testosterona en el cerebro es necesario para los efectos de retroalimentación negativa de la testosterona sobre la secreción de LH.

Hay algunas diferencias entre los cerebros de mamíferos machos y hembras, que se establecen durante el desarrollo fetal y dependen de testosterona liberada desde los testículos fetales. Algunas de estas diferencias son causadas por unión de testosterona a sus receptores de andrógeno en células cerebrales, pero otras son causadas por la conversión de testosterona en estradiol por la aromatasa dentro de ciertas neuronas cerebrales. En ratones machos, este efecto del estradiol se necesita para el desarrollo más tardío de conducta sexual masculina, territorialidad y agresión.

Secreción de testosterona y edad

Los efectos de retroalimentación negativa de la testosterona y la inhibina ayudan a mantener una secreción relativamente constante (es decir, no cíclica) de gonadotropinas en los hombres, lo cual da por resultado concentraciones relativamente constantes de secreción de andrógeno por los testículos; esto contrasta con la secreción cíclica de gonadotropinas y esteroides ováricos en las mujeres. Las mujeres experimentan un cese brusco de la secreción de esteroides sexuales durante la menopausia. En cambio, la secreción de andrógenos disminuye sólo en forma gradual y en grados variables en los hombres. En la actualidad se desconocen las causas de esta modificación de la función testicular relacionada con la edad. La disminución de la secreción de testosterona no puede deberse a la menor secreción de gonadotropina, ya que de hecho las concentraciones de gonadotropina en la sangre están elevadas (debido a una menor retroalimentación negativa) cuando están disminuyendo las concentraciones de testosterona.

Las concentraciones de testosterona disminuyen lentamente en los hombres a partir del segundo decenio de vida, y por lo general alcanza un estado hipogonadal (definido como concentraciones plasmáticas de testosterona inferiores a 320 ng/100 ml) hacia los 70 años. Además de la edad, otros factores que reducen las concentraciones plasmáticas de testosterona son inactividad física, obesidad y fármacos. Las concentraciones bajas de testosterona conllevan una reducción de la masa muscular magra y ósea.

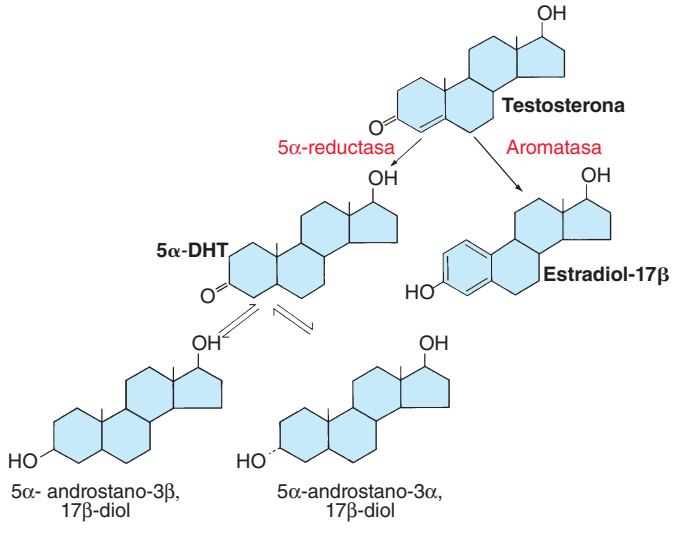


Figura 20-13 **Derivados de testosterona.**
La testosterona secretada por las células intersticiales (Leydig) de los testículos puede convertirse en metabolitos activos en el cerebro y otros órganos terminales. Estos metabolitos activos comprenden DHT y otros andrógenos 5α-reducidos así como estradiol.

Funciones endocrinas de los testículos

La testosterona es con mucho el andrógeno principal presentado por el testículo del adulto. Esta hormona y sus derivados (los andrógenos 5α-reducidos) intervienen en el inicio y el mantenimiento de los cambios corporales inherentes a la pubertad en los hombres. A los andrógenos a veces se les llama **esteroides anabólicos** porque estimulan el *anabolismo* (reacciones de síntesis; sección 19.1), lo que lleva al crecimiento de los músculos y otras estructuras (cuadro 20-4). El incremento de la secreción de tes-

Cuadro 20-4 | Acciones de los andrógenos en el hombre

Categoría	Acción
Determinación del sexo	Crecimiento y desarrollo de los conductos de Wolff hacia el epidídimo, el conducto deferente, las vesículas seminales y los conductos eyaculadores
	Desarrollo del seno urogenital hacia la próstata
	Desarrollo de los genitales externos masculinos (pene y escroto)
Espermatogénesis	En la pubertad: terminación de la división meiótica y maduración inicial de las espermátides
	Después de la pubertad: mantenimiento y espermatogénesis
Características sexuales secundarias	Crecimiento y mantenimiento de los órganos sexuales accesorios
	Crecimiento del pene
	Crecimiento del pelo facial y axilar
	Crecimiento del cuerpo
Efectos anabólicos	Síntesis de proteína y crecimiento del músculo
	Crecimiento de huesos
	Crecimiento de otros órganos (incluida la laringe)
	Eritropoyesis (formación de eritrocitos)

tosterona durante la pubertad también es necesario para el crecimiento de los órganos sexuales accesorios, principalmente las vesículas seminales y la próstata. La eliminación de los andrógenos por la castración da por resultado atrofia de estos órganos.

Los andrógenos estimulan el crecimiento de la laringe (produciendo un agravamiento de la voz) y favorecen la síntesis de hemoglobina (los hombres tienen concentraciones de hemoglobina más elevadas que las mujeres) y el crecimiento del tejido óseo. Sin embargo, el efecto de los andrógenos sobre el crecimiento de los huesos es autolimitado en virtud de que tarde o temprano producen el reemplazo de cartílago por hueso en los discos epifisarios, "sellando" así los discos y evitando más alargamiento de los huesos.

Aunque los andrógenos son con mucho los principales productos endocrinos de los testículos, hay pruebas de que las células de Sertoli, las células de Leydig y las células espermáticas en desarrollo secretan estradiol. Además, se encuentran receptores para el estradiol en las células de Sertoli y de Leydig, al igual que en las células que revisten el sistema reproductor masculino (los conductillos eferentes y el epidídimo) y órganos sexuales accesorios (próstata y vesículas seminales). También se han localizado receptores de estrógeno en las células espermáticas en fase de desarrollo (espermatocitos y espermátides, descritas en la siguiente sección) de muchas especies, incluido el ser humano. Esto indica una función de los estrógenos en la espermatogénesis, y de hecho los ratones con supresión génica (capítulo 3) en los que falta un gen para el receptor de estrógeno son estériles. Asimismo, los hombres con una deficiencia congénita de aromatasa, la enzima que convierte andrógenos en estrógenos (figura 20-13), también son estériles.

Las células espermáticas en desarrollo contienen aromatasa para la producción de estrógeno (figura 20-13), lo que indica que pueden regular su medio ambiente por medio de esta hormona. Incluso los espermatozoides maduros que viajan a través de la red testicular y los conductillos eferentes (figura 20-11) pueden producir estradiol, aunque su capacidad para esto es abolida para el tiempo en que llegan a la cola del epidídimo. Dado que los conductillos eferentes son ricos en receptores de estrógeno, el estrógeno que llega a ellos a través del semen en la luz ayuda a regular sus funciones, entre otras, la reabsorción de líquido.

El estradiol producido localmente como un regulador paracrino puede ser la causa de diversos efectos en los hombres que previamente se han atribuido a los andrógenos (p. ej., ya se describió la importancia de la conversión de testosterona en estradiol en el cerebro para el control mediante retroalimentación negativa). Los estrógenos también intervienen en el sellado de las placas epifisarias de cartílago, son indicio de esto las observaciones de que los hombres que carecen de la capacidad para producir estrógeno o que carecen de receptores de estrógeno (a causa de defectos genéticos raros que apenas recientemente se descubrieron) mantienen sus placas epifisarias y siguen creciendo.

Los dos compartimientos de los testículos interactúan entre sí en forma paracrina (figura 20-14). La regulación paracrina designa la regulación clínica que ocurre en los tejidos de un órgano (sección 11.7). La testosterona de las células de Leydig es metabolizada por los túbulos para formar otros andrógenos activos y es necesaria para la espermatogénesis, por ejemplo. Los túbulos también secretan reguladores paracrinos que pueden influir en la función de la célula de Leydig.

La inhibina secretada por las células de Sertoli en respuesta a la FSH puede facilitar la respuesta de las células de Leydig a la LH, según se determina por la cantidad de testosterona secretada. Asimismo, se ha demostrado que las células de Leydig pueden producir una familia de polipéptidos que anteriormente se relacionaban con la glándula hipófisis y el cerebro: hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y endorfina β. Los experimentos indican que la ACTH y la MSH pueden estimular la función de la célula de Sertoli, en tanto que la endorfina β puede inhibir la función de Sertoli. Aún no se ha demostrado la importancia fisiológica de estas interacciones paracrinas interesantes entre los dos compartimientos de los testículos.

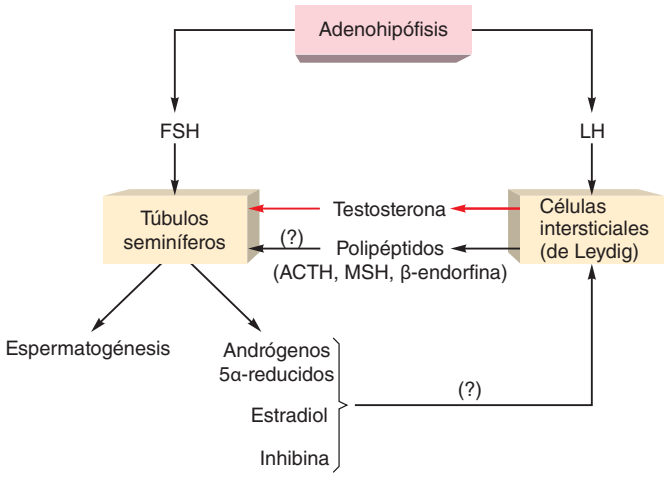


Figura 20-14 Interacciones entre los dos compartimientos de los testículos. La testosterona secretada por las células intersticiales (de Leydig) estimula la espermatogénesis en los túbulos. Las células de Leydig también secretan ACTH, MSH y β-endorfina. La secreción de la inhibina por los túbulos puede afectar la sensibilidad de las células de Leydig a la estimulación por la LH.

Espermatogénesis

Las células germinativas emigran desde el saco vitelino hasta los testículos, durante las primeras etapas del desarrollo embrionario se convierten en células precursoras espermatógenas, llamadas **espermatogonios**. Los espermatogonios están situados en la región más externa de los túbulos seminíferos, justo sobre la membrana basal (lámina basal), de manera que están lo más cercano posible a los vasos sanguíneos en el tejido intersticial. Los espermatogonios son células diploides (con 46 cromosomas) que tarde o temprano originan gametos haploides maduros mediante un proceso de división celular reductiva llamado *meiosis*. En la figura 3-30 se resumen los pasos de la meiosis.

La meiosis implica dos divisiones nucleares (figura 3-30). En la primera parte de este proceso el DNA se duplica y los cromosomas homólogos se separan en dos células hijas. Puesto que cada célula hija contiene sólo uno de cada par homólogo de cromosomas, las células formadas al final de esta primera división meiótica contienen 23 cromosomas cada una y son haploides. Sin embargo, cada uno de los 23 cromosomas en esta etapa consta de dos tiras (llamadas *cromátides*) de DNA idéntico. Durante la segunda división meiótica, estas cromátides duplicadas se separan en células hija; por tanto, la meiosis de un espermatogonio diploide produce cuatro células haploides (figura 20-15).

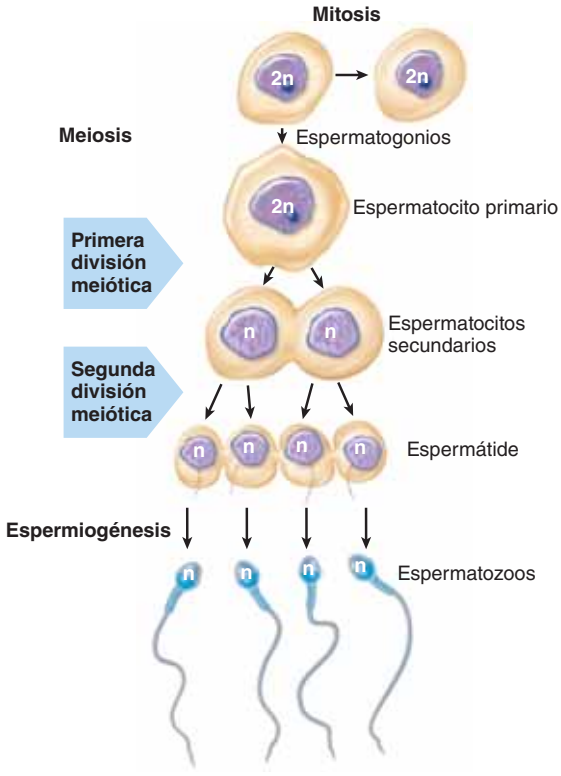


Figura 20-15 **Espermatogénesis.** Los espermatogonios experimentan división mitótica en la cual se reemplazan a sí mismos y producen una célula hija que experimentará división meiótica. A esta célula se le denomina espermatocito primario. Al terminar la primera división meiótica, las células hijas se denominan espermatocitos secundarios. Cada uno de éstos completa una segunda división meiótica para formar espermátides. Observe que las cuatro espermátides producidas por la meiosis de un espermatocito primario están interconectadas. Cada espermátide forma un espermatozoo maduro. AP|R

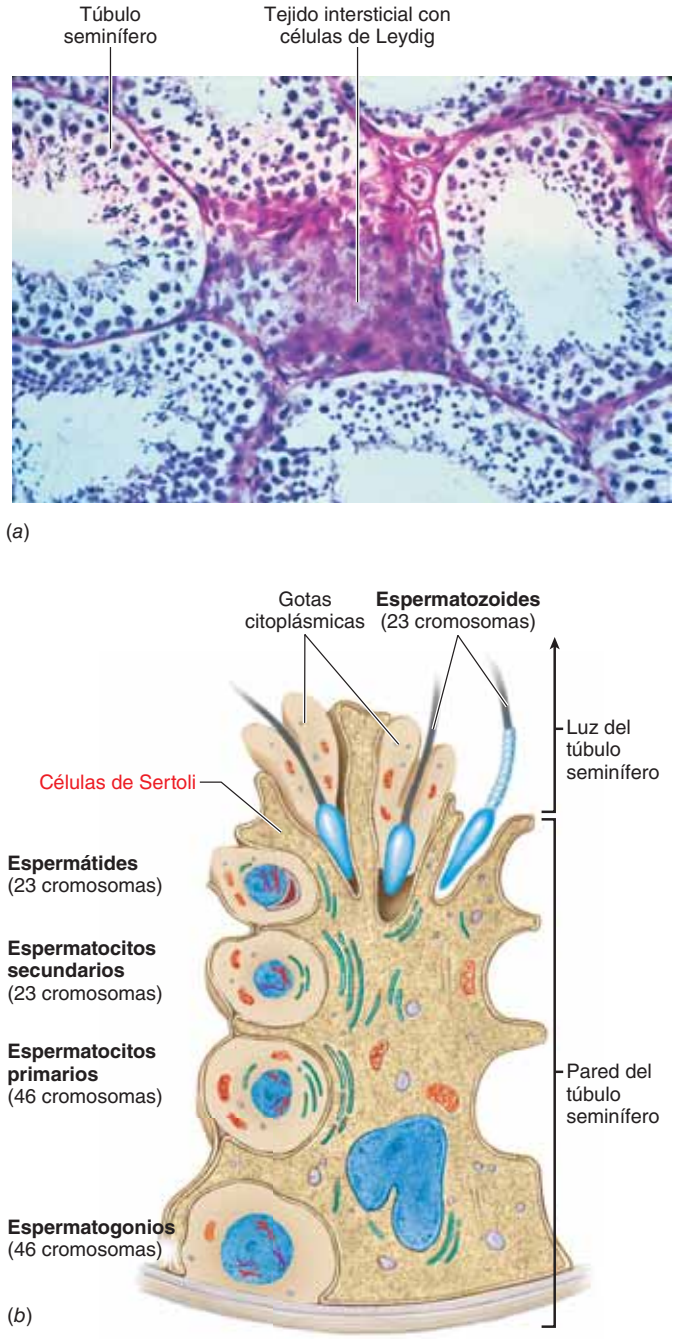


Figura 20-16 **Microfotografía y diagrama de los túbulos seminíferos.** *a*) Un corte transverso de los túbulos seminíferos también muestra el tejido intersticial circundante. *b*) Las etapas de la espermatogénesis están señaladas dentro del epitelio germinal de un túbulo seminífero. También puede verse la relación entre las células de Sertoli y los espermatozoos en etapa de desarrollo. AP|R

En realidad, sólo alrededor de 1 000 a 2 000 células madre migran desde el saco vitelino hacia los testículos embrionarios. Para producir muchos millones de espermatozoides durante toda la vida adulta, estas espermatogonias se duplican por sí mismas mediante división mitótica, y sólo una de las dos células —ahora llamada un **espermatocito primario**— pasa por división meiótica (figura 20-15). De esta manera, la espermatogénesis puede ocurrir de manera continua sin agotar el número de espermatogonias.

Cuando un espermatocito primario diploide completa la primera división meiótica (o telefase I), las dos células haploides que se producen se denominan **espermatocitos secundarios**. Al final de la segunda división meiótica, cada uno de los espermatocitos secundarios produce dos **espermátides** haploides; por tanto, un espermatocito primario produce cuatro espermátides.

La sucesión de fenómenos que ocurre en la espermatogénesis se refleja en la disposición celular de la pared del túbulo seminífero. Los espermatogonios y los espermatocitos primarios están situados hacia el lado externo del túbulo, en tanto que las espermátides y los espermatozoos maduros están situados en el lado del túbulo que da hacia la luz.

Al final de la segunda división meiótica, las cuatro espermátides producidas por meiosis de un espermatocito primario se interconectan: su citoplasma no es separado por completo al final de cada división. El desarrollo de estas espermátides interconectadas en **espermatozoos** maduros separados (singular, *espermatozoo*), un proceso llamado *espermatogénesis,* exige la participación de las células de Sertoli (figura 20-16).

Las modificaciones de las proteínas de histona asociadas al DNA en la cromatina (capítulo 3) ocurren en diferentes etapas de la espermatogénesis. Como las modificaciones de histonas modifican la expresión del gen, pueden ser necesarios estos cambios para permitir la expresión génica apropiada en el futuro embrión. Durante la espermiogénesis, una proteína de tipo relacionado llamada *protamina* reemplaza a las proteínas de histona. Las protaminas producen gran compactación de la cromatina, en un grado que es singular a los espermatozoides; esta estructura singular de cromatina produce luego modificaciones en la forma del núcleo durante la espermiogénesis. La compactación de la cromatina y la forma nuclear modificada va sucedida de la aparición del flagelo, la eliminación del citoplasma de la célula germinativa por las células de Sertoli y la aparición del *acrosoma* (un catéter de enzimas digestivas, figura 20-18). Al final de la espermatogénesis, el espermatozoo es liberado hacia la luz del túbulo.

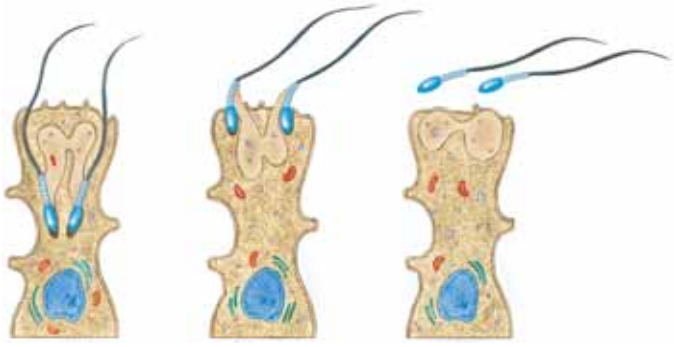


Figura 20-17 Procesamiento de las espermátides para formar espermatozoide (espermiogénesis). A medida que las espermátides se desarrollan para formar espermatozoides, la mayor parte del citoplasma se desprende como cuerpos residuales y es ingerido por el citoplasma de la célula de Sertoli circundante.

Células de Sertoli

Las células de Sertoli no germinativas se localizan en la membrana basal y forman una capa continuada que se conecta por uniones intercelulares (parte de los complejos de unión) alrededor de la circunferencia de cada túbulo. De esta manera, constituyen una **barrera hematotesticular**: las moléculas de la sangre deben pasar a través del citoplasma de las células de Sertoli antes de entrar en las células germinales. Asimismo, esta barrera evita que el sistema inmunitario sensibilice a los antígenos en el espermatozoide en desarrollo y, por tanto, evita la destrucción autoinmunitaria del espermatozoide.

El citoplasma de las células de Sertoli se extiende desde la membrana basal hasta la luz del túbulo. La forma de una célula de Sertoli es muy compleja debido a que tiene procesos de forma de casquete que envuelven a las células germinales en fase de desarrollo; por ejemplo, un espermatogonio se sitúa cerca de la membrana basal entre las células de Sertoli adyacentes que cada una parcialmente rodea. Los otros espermatocitos en desarrollo y espermátides también son rodeados por el citoplasma de la célula de Sertoli (figura 20-16*b*). En los lugares donde no hay células germinales en desarrollo entre ellas, las células de Sertoli adyacentes se unen apretadamente entre sí mediante complejos de unión que se deben formar, romper y reformar a medida que el espermatozoide en desarrollo se desplaza hacia la luz.

Las células de Sertoli ayudan a convertir a los túbulos seminíferos en *zonas inmunitariamente privilegiadas* (protegidas del ataque inmunitario) también a través de otro mecanismo. Como se describió en el capítulo 15, las células de Sertoli producen **ligando de FAS**, que se une al receptor de FAS en la superficie de los linfocitos T. Esto detona la apoptosis (suicidio celular) de los linfocitos T y, por tanto, ayuda a evitar el ataque inmunitario del espermatozoide en desarrollo.

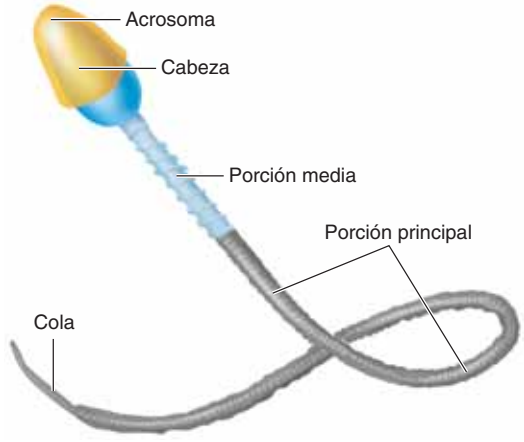
Durante el proceso de espermiogénesis (conversión de espermátides en espermatozoides), se elimina la mayor parte del citoplasma de la espermátide. Esto ocurre a través de la fagocitosis por las células de Sertoli de los "cuerpos residuales" del citoplasma de las espermátides (figura 20-17). La fagocitosis de los cuerpos residuales puede transmitir moléculas reguladoras desde las células germinales hasta las células de Sertoli. Las células de Sertoli, a su vez, proporcionan las moléculas que necesitan las células germinales; por ejemplo, se sabe que el cromosoma X de las células germinales está inactivo durante la meiosis. Puesto que este cromosoma contiene genes necesarios para producir muchas moléculas esenciales, se considera que estas moléculas son abastecidas por las células de Sertoli durante esta etapa.

Las células de Sertoli secretan una proteína llamada **proteína fijadora de andrógeno** (**ABP**, del inglés *androgen-binding protein*) hacia la luz de los túbulos seminíferos. Esta proteína, como su nombre lo indica, se une a la testosterona y de esta manera se concentra en los túbulos. La producción de ABP es estimulada por la FSH y se encuentran receptores de FSH sólo en las células de Sertoli; por consiguiente, todos los efectos de la FSH en los testículos deben ser mediados por las células de Sertoli. Estos efectos consisten en la producción de ABP, la estimulación de la espermiogénesis provocada por la FSH y otras interacciones paracrinas entre las células de Sertoli y las de Leydig en los testículos.

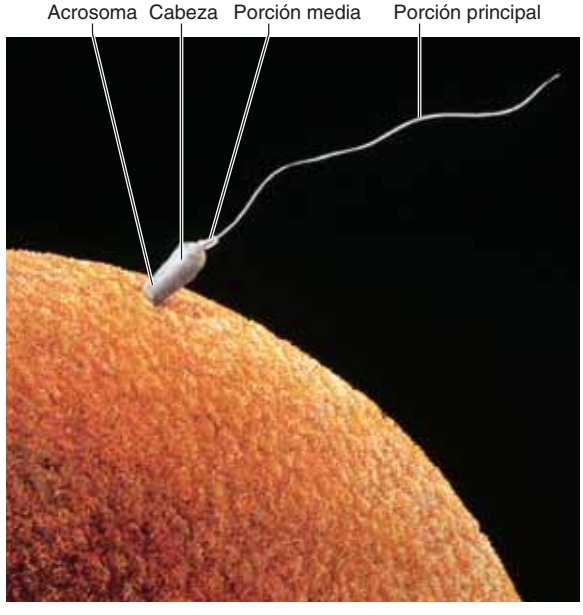
En el momento de la conclusión de la espermiogénesis, los espermatozoos entran en la luz de los túbulos seminíferos. Un espermatozoo (figura 20-18) contiene una *cabeza,* que consta en su mayor parte de un núcleo con DNA y una cubierta suprayacente conocida como *acrosoma* (sección 20.6; figura 20-38), y una cola flagelo. El flagelo tiene una estructura de microtúbulos "9+2" característica (sección 3.1) llamada *axonema.* El axonema corre por todo el flagelo, que está dividido en una *pieza media* superior que contiene una vaina fibrosa y mitocondrias alrededor del axonema; una *pieza principal* con sólo la vaina fibrosa alrededor del axonema y una *pieza final* que consta de sólo el axonema. Los espermatozoides en los túbulos seminíferos no son móviles; adquieren capacidad de movimiento flagelar y, así, movilidad, fuera de los testículos en el epidídimo.

Control hormonal de la espermatogénesis

La formación de los espermatocitos primarios en su entrada en la profase 1 inicial comienza durante el desarrollo embrionario, pero en este punto se detiene la espermatogénesis hasta la pubertad, cuando aumenta la secreción de testosterona. Es necesaria la testosterona para concluir la división meiótica y para las primeras etapas de la maduración de la espermátide. Este efec-



(*a*)



(*b*)

Figura 20-18 **Espermatozoo humano.** *a*) Una representación esquemática y *b*) una microfotografía electrónica de barrido en la cual se observa un espermatozoo en contacto con un óvulo.

to probablemente no es producido directamente por la testosterona, sino más bien por algunas de las moléculas derivadas de ésta (los andrógenos y estrógenos 5α-reducidos, ya descritos) en los túbulos. Los testículos también producen una amplia variedad de reguladores paracrinos —factor de crecimiento transformador, factor de crecimiento insulínico 1, inhibina y otros más— que ayudan a regular la espermatogénesis.

La testosterona, secretada por las células de Leydig bajo la estimulación de la LH, hace las veces de un regulador paracrino al estimular la espermatogénesis en los túbulos seminíferos. La testosterona puede iniciar la espermatogénesis en la pubertad y mantener la espermatogénesis en el testículo humano adulto. Como ya se mencionó, el estrógeno producido en los testículos (por la testosterona) también puede ser necesario para la espermatogénesis, aunque en la actualidad no se comprende su función.

Es sorprendente que la FSH no sea absolutamente necesaria para la espermatogénesis, según se demuestra en hombres que tienen mutación y disfunción de los receptores de FSH. La secreción de testosterona estimulada por la LH favorece las espermatogénesis, en tanto que la FSH sólo intensifica este efecto. Los receptores de FSH están situados en las células de Sertoli, como ya se describió, y la FSH estimula a estas células para que produzcan proteína fijadora de andrógeno e inhibina. Un recién nacido de sexo masculino sólo tiene cerca de 10% de este número de células de Sertoli del adulto y éste incrementa al número del adulto cuando el organismo entra en la pubertad. Al parecer, la FSH, al actuar en conjunto con la testosterona, favorece esta proliferación de las células de Sertoli; sin FSH, de todas maneras ocurriría la espermatogénesis pero comenzaría en una etapa más avanzada de la pubertad.

Asimismo, el mantenimiento de la espermatogénesis en el testículo adulto exige sólo testosterona; sin embargo, es necesaria la FSH para la producción máxima de espermatozoides, de manera que puede ser necesario para una fecundidad óptima. Por tanto, los anticonceptivos para el hombre que se están desarrollando y que bloquean la FSH podrían reducir —aunque probablemente no terminar— con la fecundidad. Se piensa que la intensificación de la espermatogénesis por la FSH respaldada por la testosterona se debe a reguladores paracrinos secretados por las células de Sertoli.

Órganos sexuales accesorios masculinos

Los túbulos seminíferos están conectados en los dos extremos a una red tubular llamada *rete testis* (figura 20-11). Los espermatozoos y las secreciones tubulares son desplazados a esta zona del testículo y evacuados a través de los *conductillos eferentes* hacia el **epidídimo**. El epidídimo es una estructura muy bien arrollada, de unos 5 m de longitud si se estira, que recibe los productos de los túbulos. Los espermatozoos entran en la "cabeza" del epidídimo y son drenados de su "cola" por un solo túbulo, el **conductillo** o **conducto deferente**.

Los espermatozoos que entran en la cabeza del epidídimo no son móviles; esto se debe sobre todo al bajo pH del líquido presente en el epidídimo y el conducto deferente, producido por la reabsorción de bicarbonato y la secreción de H^+ por las bombas de ATPasa de transporte activo. Durante su paso a través del epidídimo, el semen experimenta cambios de maduración que los vuelven más resistentes a los cambios en el pH y la temperatura. El pH es neutralizado por el líquido prostático alcalino durante la eyaculación, de manera que los espermatozoides son completamente móviles y adquieren la capacidad de fecundar un óvulo una vez que pasan algún tiempo en el sistema reproductor de la mujer. En cambio, los espermatozoides obtenidos de los túbulos seminíferos no pueden fecundar un óvulo. El epidídimo es un lugar para la maduración del espermatozoide y para el almacenamiento del mismo entre las eyaculaciones.

El conducto deferente transporta espermatozoides desde el epidídimo hasta el escroto hacia la cavidad pélvica. Las **vesículas seminales** añaden luego secreciones que pasan a través de sus conductos; en este lugar, el conducto deferente se convierte en un **conducto eyaculador**. El conducto eyaculador es un seg-

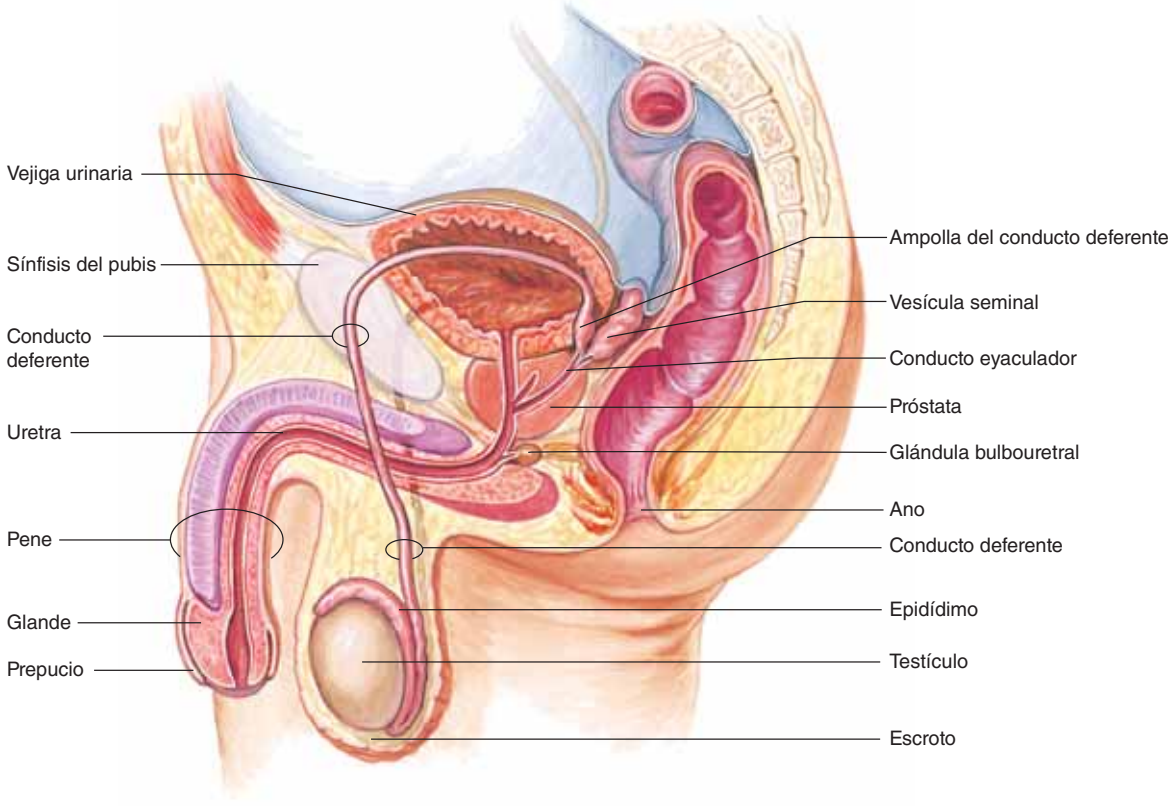


Figura 20-19 **Órganos del sistema reproductor masculino.** Se observan los órganos masculinos aquí en una vista sagital. AP|R

mento corto (de unos 2 cm), no obstante, entra en la **próstata** y pronto sale con la **uretra** prostática. La próstata añade sus secreciones a través de múltiples poros presentes en las paredes de la uretra prostática, para formar el líquido que se conoce como *semen* (figura 20-19).

Las vesículas seminales y la próstata son órganos sexuales accesorios dependientes de andrógeno: experimentarán atrofia si se elimina el andrógeno mediante castración. Las vesículas seminales secretan líquido que contiene fructosa, la cual es una fuente de energía para los espermatozoides; la secreción de este líquido contribuye a casi 60% del volumen del semen. El líquido que contribuye la próstata contiene ácido cítrico, calcio y proteínas que intervienen en la coagulación. Las proteínas de la coagulación hacen que el semen se coagule después de la eyaculación, pero la acción hidrolítica de fibrinolisina más tarde hace que el semen coagulado asuma de nuevo una forma más líquida liberando así al espermatozoide.

APLICACIÓN CLÍNICA

Un inmunoanálisis del **antígeno específico de próstata** (PSA, *prostate-specific antigen*) es un análisis de laboratorio frecuente para el diagnóstico de los trastornos de la próstata, entre ellos el **carcinoma de la próstata**. La **hiperplasia prostática benigna** es un trastorno más frecuente que afecta a la mayoría de los hombres mayores de 60 años en mayor o menor grado. Este trastorno es causa de casi todos los síntomas de obstrucción del cuello vesical, donde hay dificultad para la micción. El tratamiento de la hiperplasia prostática benigna puede constituir un procedimiento quirúrgico llamado *resección transuretral* (*TUR*, *transurethral resection*) o el empleo de fármacos. Los fármacos que se utilizan para tratar la hiperplasia prostática benigna son los *antagonistas* de *receptor* α_1*-adrenérgico*, que disminuyen el tono muscular de la próstata y el cuello de la vejiga (facilitando la micción), e *inhibidores de la* 5α*-reductasa*, que inhiben la enzima necesaria para convertir testosterona en dihidrotestosterona (DHT). Como se mencionó antes, es necesaria la DHT para mantener la estructura de la próstata; por tanto, una reducción de la DHT puede reducir el tamaño de la misma.

Erección, emisión y eyaculación

La **erección**, que se acompaña de incrementos en la longitud y la amplitud del pene, se logra como resultado del flujo sanguíneo hacia los "tejidos eréctiles" del pene. Estos tejidos eréctiles comprenden dos estructuras pares —los *cuerpos cavernosos*— situados en el lado dorsal del pene, y un *cuerpo esponjoso* impar en el lado ventral (figura 20-20). La uretra sigue su trayecto a través del centro del cuerpo esponjoso. El tejido eréctil forma columnas que tienen la longitud del pene, aunque los cuerpos cavernosos no se extienden todo el trayecto hasta la punta.

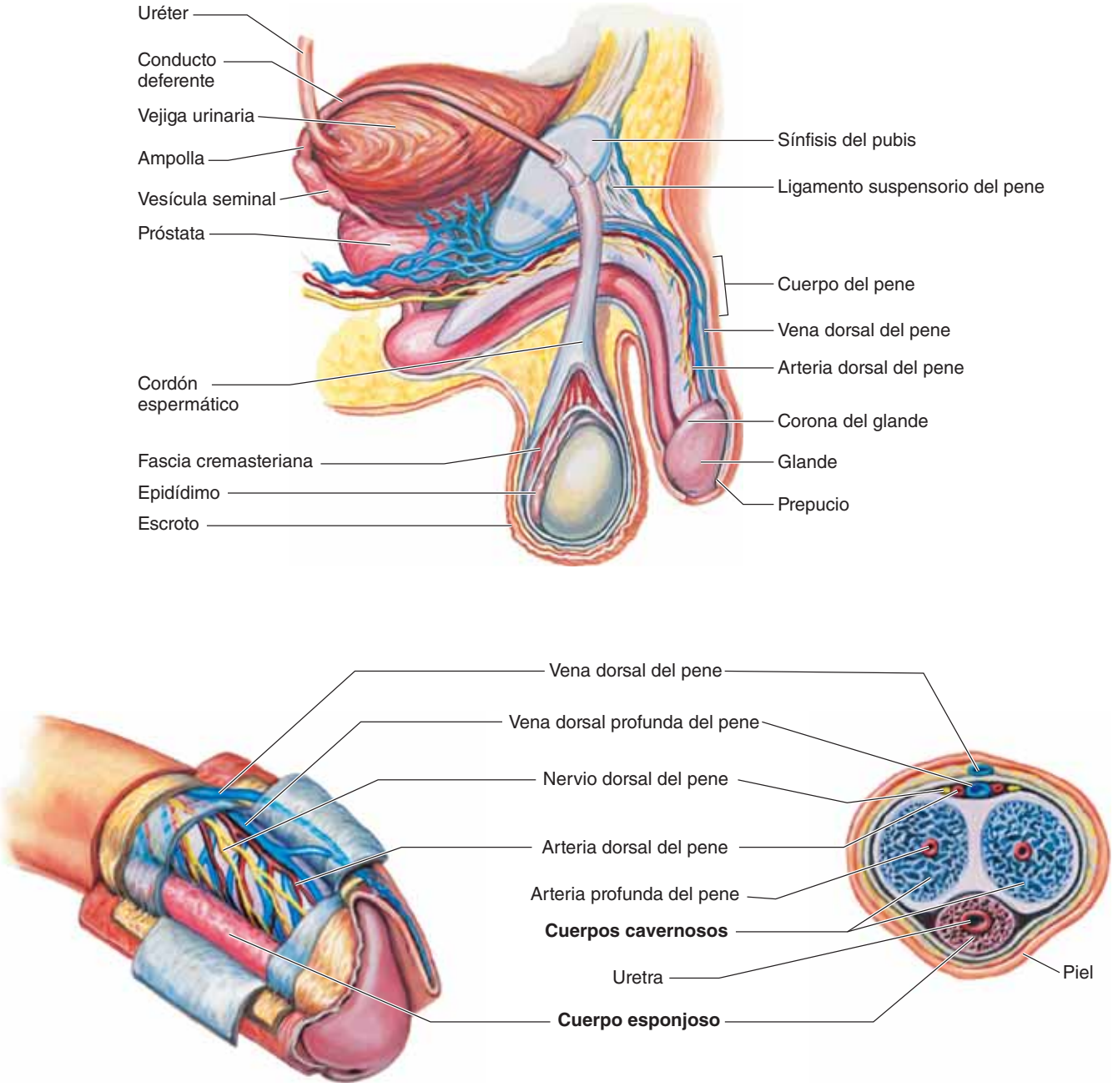


Figura 20-20 **Estructura del pene.** La inserción, la irrigación sanguínea y la inervación así como la disposición del tejido eréctil se muestran en un corte longitudinal y en un corte transversal. AP|R

La erección se logra por la vasodilatación de las arteriolas provocada por los nervios parasimpáticos que permite el flujo de sangre hacia los cuerpos cavernosos del pene. El neurotransmisor que sirve de mediador del incremento del flujo sanguíneo se considera que es el óxido nítrico (figura 20-21). El óxido nítrico liberado por los axones de los nervios parasimpáticos y que es producido por las células endoteliales de los vasos sanguíneos del pene activa a la guanilatociclasa presente en las células de músculo liso vascular. La guanilatociclasa cataliza la producción de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), que cierra los canales del calcio en la membrana plasmática (figura 20-21). Esto disminuye la concentración citoplásmica de calcio y produce relajación del músculo liso (capítulo 12). De esta manera, los vasos sanguíneos del pene se dilatan y aumentan el flujo sanguíneo hacia el tejido eréctil, produciendo una erección.

A medida que los tejidos eréctiles se congestionan de sangre y el pene se vuelve turgente, se obstruye parcialmente el flujo de salida de sangre de las venas, lo cual ayuda a que ocurra la erección. El término **emisión** se refiere al movimiento del semen hacia la uretra, y la **eyaculación** se refiere a la expulsión forzada del semen desde la uretra fuera del pene. La emisión y la eyaculación son estimuladas por nervios simpáticos, que producen contracciones peristálticas del sistema tubular, con-

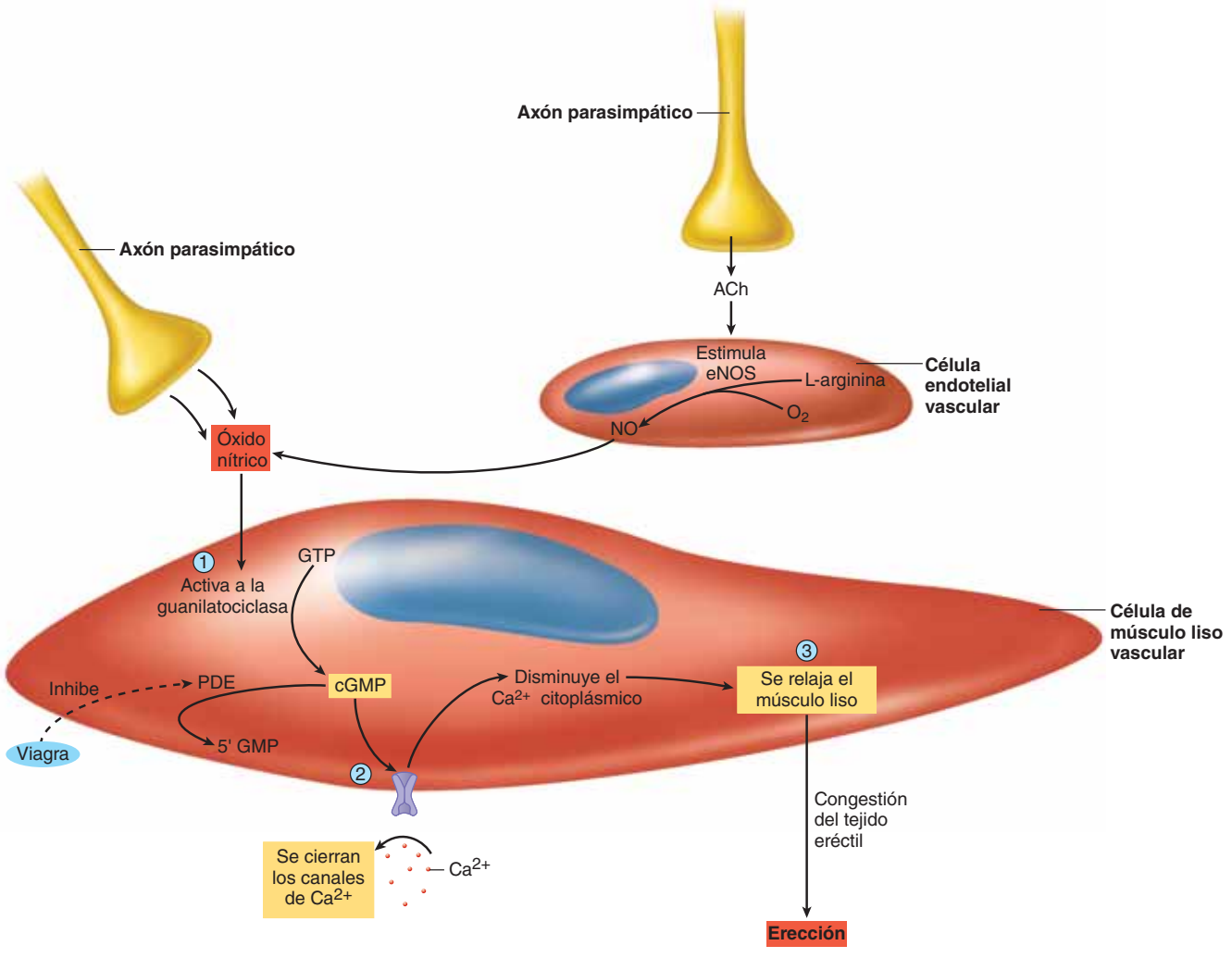


Figura 20-21 **Función del óxido nítrico en la erección del pene.** El óxido nítrico es liberado por axones parasimpáticos en el pene, y también es producido como un regulador paracrino por las células endoteliales de los vasos sanguíneos del pene. 1) El óxido nítrico activa a la guanilatociclasa, causando la producción de cGMP. 2) El cGMP hace que los canales del Ca^{2+} se cierren en la membrana plasmática de las células de músculo liso vascular, disminuyendo la concentración citoplásmica de calcio. 3) Esto produce relajación de las células de músculo liso causando vasodilatación en el pene y congestión del tejido eréctil. El viagra y medicamentos relacionados inhiben a la fosfodiesterasa que cataliza el desdoblamiento de cGMP, con lo que incrementan la disponibilidad de cGMP para propiciar la erección.

tracciones de las vesículas seminíferas y la próstata y contracciones de los músculos en la base del pene. La función sexual en el hombre, por tanto, exige la acción sinérgica (más que la acción antagonista) de los sistemas parasimpático y simpático.

La erección es controlada por dos porciones del sistema nervioso central: el hipotálamo en el encéfalo y la porción sacra de la médula espinal. Los pensamientos sexuales conscientes que se originan en la corteza cerebral actúan a través del hipotálamo para controlar la región sacra lo que, a su vez, incrementa la actividad del nervio parasimpático para favorecer la vasodilatación y la erección del pene. No son necesarios los pensamientos conscientes para la erección, no obstante, la estimulación sensorial del pene puede activar de manera más directa la región sacra de la médula espinal y causar una erección.

APLICACIÓN CLÍNICA

El óxido nítrico liberado en el pene en respuesta a la estimulación de nervios parasimpáticos, se difunde hacia las células de músculo liso de los vasos sanguíneos y estimula la producción de cGMP que, a su vez, hace que el músculo liso vascular se relaje de manera que la sangre fluye hacia los cuerpos cavernosos (figura 20-21). Estas funciones son aprovechadas por el *sildenafil* (nombre de patente *Viagra*) que puede tomarse como una pastilla para tratar la **disfunción eréctil**. El sildenafil bloquea la cGMP fosfodiesterasa, una enzima que funciona desdoblando cGMP. Esto aumenta la concentración de cGMP y, por tanto, favorece la vasodilatación, lo cual lleva a una mayor congestión de tejido esponjoso eréctil con sangre y, por consiguiente, favorece la erección (figura 20-21).

Fecundidad masculina

El volumen aproximado de semen por cada eyaculación es de 1.5 a 5.0 ml; el volumen de este líquido (45 a 80%) es producido por las vesículas seminales y 15 a 30% provienen de la próstata. Suele haber entre 60 y 150 millones de espermatozoides por mililitro eyaculado. El cuadro 20-5 resume los valores de semen humano normales.

Una concentración de espermatozoides inferior a casi 20 millones/ml se denomina *oligoespermia* (*oligo*, "pocos"), y conlleva una disminución de la fecundidad. Una cifra total de espermatozoides inferior a unos 40 millones por eyaculación es clínicamente importante en la esterilidad masculina. La oligoespermia puede deberse a diversos factores, entre ellos el calor de un sauna o una tina de agua caliente, diversos fármacos, intoxicación por plomo o arsénico y drogas ilegales como marihuana, cocaína y esteroides anabólicos; puede ser transitoria o permanente. Además de las bajas cifras de espermatozoide como causa de esterilidad, algunos hombres y mujeres tienen anticuerpos contra los antígenos de los espermatozoides (esto es muy frecuente en los hombres con vasectomía). Aunque tales anticuerpos no parecen modificar la salud, reducen la fecundidad.

Se ha hecho lo posible por descubrir nuevos métodos de anticoncepción en el hombre, mismos que por lo general han consistido en compuestos que suprimen la secreción de gonadotropina, como testosterona o una combinación de progesterona y un antagonista de GnRH. Se ha intentado esto también con otro compuesto, *gossypol,* que interfiere en el desarrollo de los espermatozoides. Dichos fármacos pueden ser eficaces pero tienen efectos secundarios inaceptables. Uno de los métodos más utilizados para la anticoncepción en el varón es el procedimiento quirúrgico llamado **vasectomía** (figura 20-22). En este procedimiento, se secciona y se liga cada conducto deferente o, en algunos casos, se infecta un dispositivo de válvula o similar. Una vasectomía interfiere en el transporte de los espermatozoides pero no afecta directamente la secreción de andrógenos por las células de Leydig en el tejido intersticial. La espermatogénesis continúa, pero los espermatozoides no pueden ser evacuados desde los testículos; en consecuencia, el semen se acumula en "criptas" que se forman en los túbulos seminíferos, el epidídimo y el conducto deferente. Estas criptas constituyen lugares de reacciones inflamatorias en los cuales los espermatozoos son fagocitados y destruidos por el sistema inmunitario. Por tanto, no es de sorprender que alrededor de 70% de los hombres sometidos a vasectomía formen anticuerpos antiespermatozoide. Estos anticuerpos no parecen producir lesión autoinmunitaria de los testículos, pero disminuyen notablemente la posibilidad de revertir una vasectomía y restablecer la fecundidad.

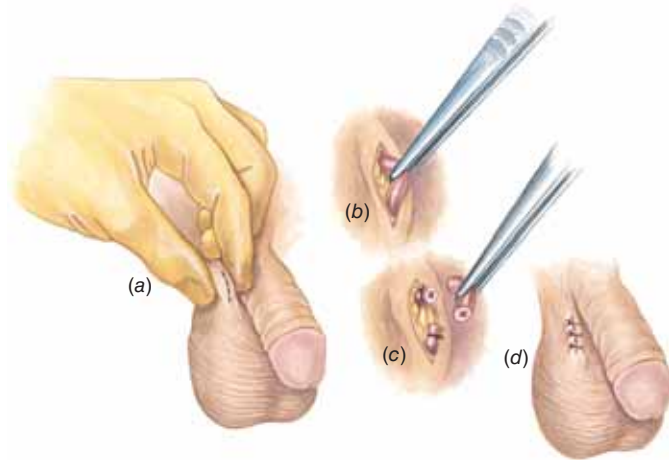


Figura 20-22 **Vasectomía.** En este procedimiento quirúrgico se reseca un segmento del conducto deferente a través de una incisión en el escroto.

Cuadro 20-5 | Análisis del semen

Característica	Valor de referencia
Volumen del eyaculado	1.5 a 5.0 ml
Cifra de espermatozoides	40 a 250 millones/ml
Motilidad de espermatozoides	
Porcentaje de formas móviles:	
1 h después de la eyaculación	70% o más
3 h después de la eyaculación	60% o más
Cifra de leucocitos	0 a 2.000 ml
pH	7.2 a 7.8
Concentración de fructosa	150 a 600 mg/100 ml

Fuente: Modificado de L. Glasser. "Seminal fluid and Subfertility". *Diagnostic Medicine*, julio/agosto 1981; p. 28. Utilizado con autorización. Otras fuentes dan rangos ligeramente distintos.

PUNTOS DE CONTROL

5a. Describa los efectos de la castración sobre la secreción de FSH y LH en el hombre. Explique las pruebas experimentales indicativas de que los testículos producen un polipéptido que inhibe específicamente la secreción de FSH.

5b. Describa los dos compartimientos de los testículos respecto a: a) estructura, b) función y c) respuesta a la estimulación de gonadotropina. Describa dos formas en las cuales estos compartimientos interactúan.

6a. Utilizando un diagrama, describa las etapas de la espermatogénesis. ¿Es posible continuar la espermatogénesis durante toda la vida sin utilizar todos los espermatogonios?

6b. Describa la estructura y las funciones propuestas de las células de Sertoli en los túbulos seminíferos.

7. Describa las funciones de la FSH y la testosterona en la espermatogénesis durante la pubertad y después de la misma.

20.4 SISTEMA REPRODUCTOR FEMENINO

Algunos folículos ováricos maduran durante el ciclo ovárico y los óvulos que contienen avanzan a la etapa de ovocito secundario de la meiosis. En la ovulación, por lo general un ovocito secundario es liberado por el ovario. El folículo vacío luego se convierte en un cuerpo lúteo, el cual finalmente se degenera de un ciclo no fértil.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

8. **Describir las etapas de la ovogénesis y los diferentes folículos ováricos.**
9. **Describir la ovulación y la formación de un cuerpo lúteo.**

Los dos ovarios (figura 20-23) de tamaño y forma aproximados a grandes almendras, están suspendidos por medio de ligamentos del cinturón pélvico. Las extensiones de las **trompas uterinas** (**de Falopio**) llamadas *fimbrias* cubren parcialmente cada ovario. Los óvulos que son liberados por el ovario, mediante un proceso llamado *ovulación*, normalmente son retirados hacia las trompas de Falopio por la acción de los cilios en el epitelio de los túbulos. La luz de cada trompa de Falopio se continúa con el **útero**, un órgano muscular de forma de pera que se mantiene en su lugar dentro de la cavidad pélvica por los ligamentos.

El útero consta de tres capas. La capa externa de tejido conjuntivo es el **perimetrio**, la capa media de músculo liso es el **miometrio** y la capa epitelial interna es el **endometrio**. El endometrio es un epitelio estratificado, escamoso y no queratinizado que consta de un estrato basal y un estrato funcional más superficial. El estrato funcional, que cíclicamente se vuelve más grueso a consecuencia de la estimulación por estrógenos y progesterona, se desprende durante la menstruación.

El útero se estrecha para formar el cuello uterino (cérvix, "cuello"), que desemboca en la **vagina** tubular; la única barrera física entre la vagina y el útero es un tapón de *moco cervical*. Estas estructuras (vagina, útero y trompas de Falopio) constituyen los órganos sexuales accesorios de la mujer (figura 20-24). Al igual que los órganos sexuales accesorios del hombre, el sistema reproductor femenino es afectado por hormonas esteroides de las gónadas. Los cambios cíclicos en la secreción ovárica, como se describirán en la siguiente sección, producen cambios cíclicos del revestimiento epitelial del conducto.

La abertura vaginal está situada de forma inmediata posterior al orificio de la uretra. Los dos orificios están cubiertos por pliegues longitudinales: los **labios menores** internos y los **labios mayores** externos (figura 20-25). El **clítoris** es una pequeña estructura que consta en gran parte de tejido eréctil y está situado en el borde anterior de los labios menores.

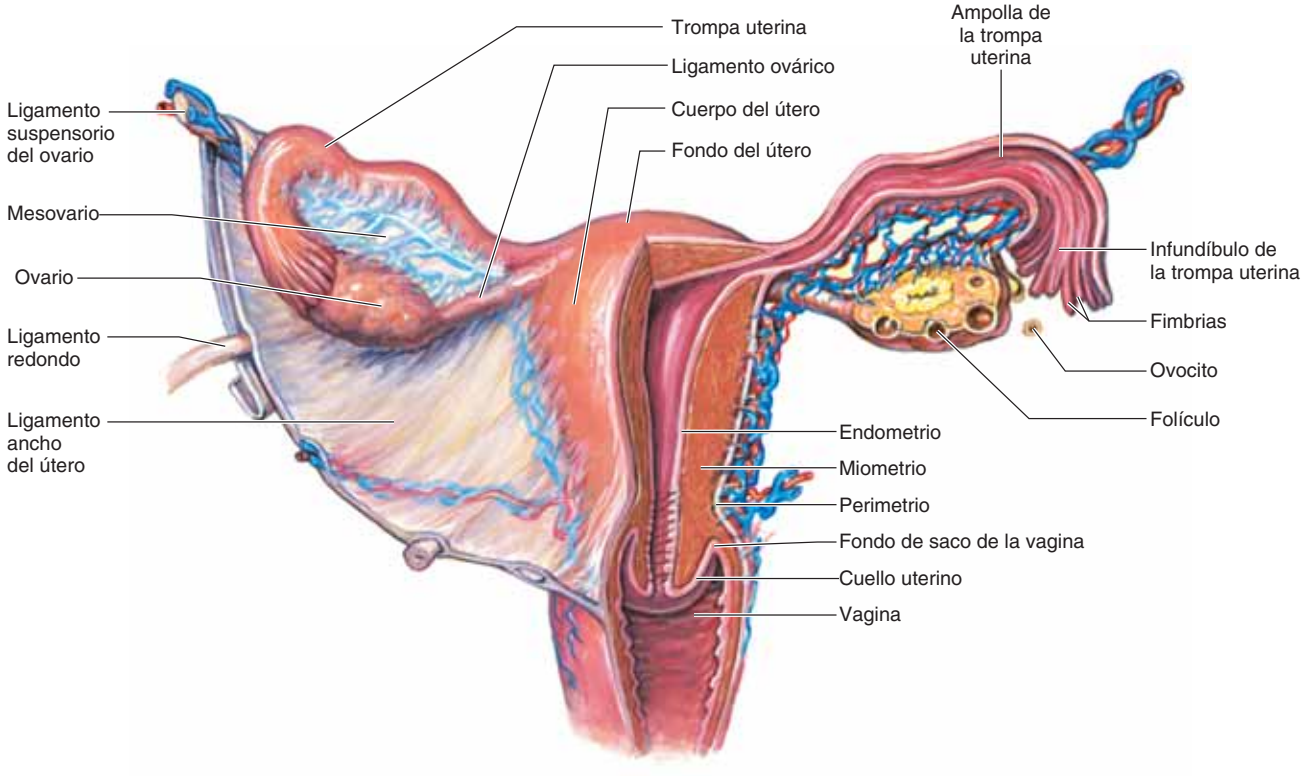


Figura 20-23 **Útero, trompas de Falopio y ovarios.** También se observan los ligamentos del soporte en la vista posterior.
AP|R

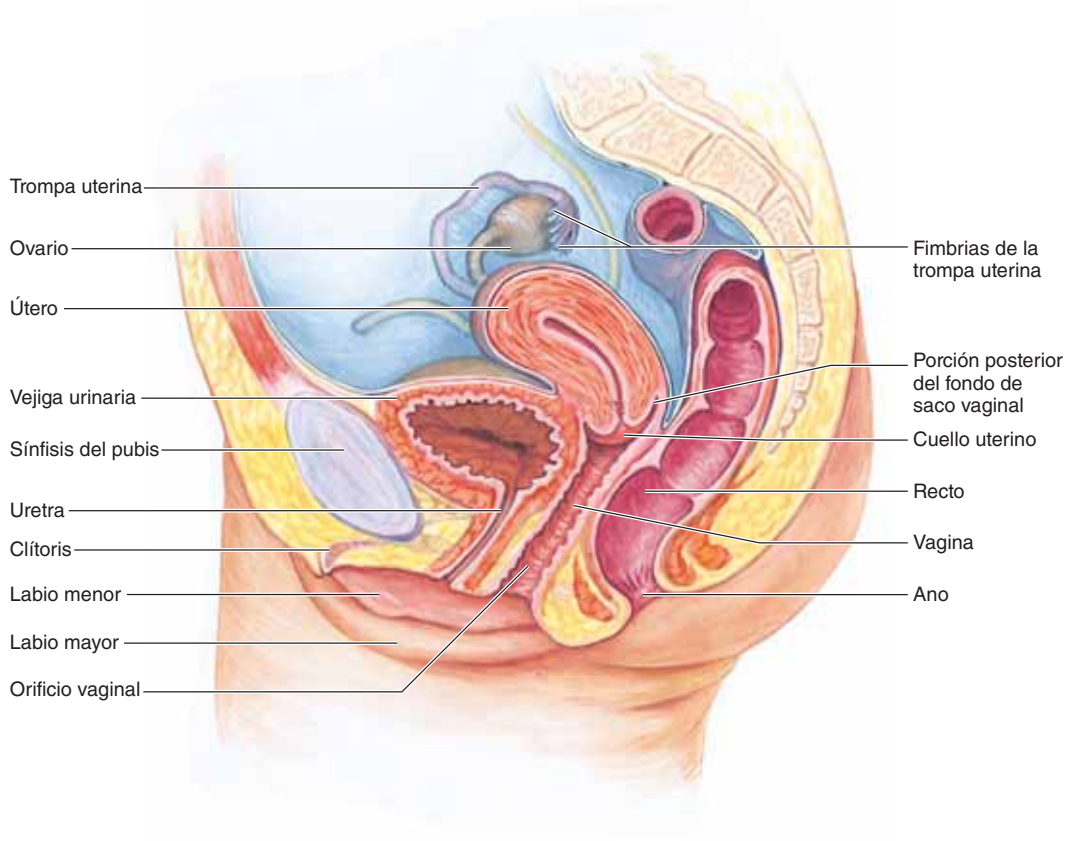


Figura 20-24 **Órganos del sistema reproductor femenino.** Se muestran en un corte sagital. AP R

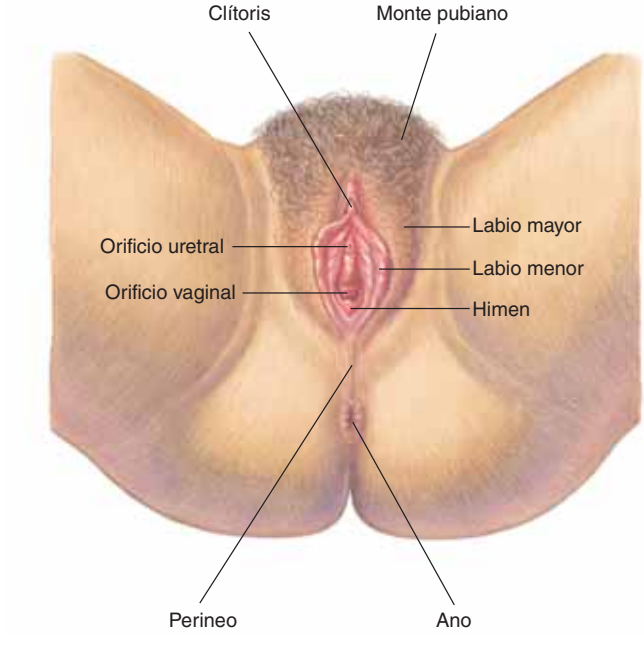


Figura 20-25 **Genitales femeninos externos.** Los labios mayores y el clítoris en una mujer son homólogos al escroto y al pene respectivamente, en un hombre.

APLICACIÓN CLÍNICA

Los **fibroides uterinos (leiomiomas)** son tumores no malignos (neoplasias) que también contienen una matriz extracelular abundante. Los síntomas —que consisten en hemorragia menstrual abundante y molestias pélvicas— pueden ser producidos por fibroma de un tamaño mínimo de 10 mm o tan grande como 20 cm. Las hormonas esteroides ováricas estradiol y progesterona estimulan su crecimiento y los fibroides uterinos tienen altas concentraciones de receptores de estradiol y progesterona. Puesto que la mayor parte de los fibroides se presentan en la pared del útero, para su tratamiento suele necesitarse una histerectomía (extirpación quirúrgica del útero). De hecho, la mayor parte de las histerectomías se llevan a cabo a causa de fibroides uterinos.

Ciclo ovárico

Las células germinales que emigran hacia los ovarios durante las primeras etapas del desarrollo embrionario se multiplican, de manera que hacia los cinco meses de la *gestación* (vida prenatal), los ovarios contienen aproximadamente 6 a 7 millones

de ovogonios. La mayor parte de estos ovogonios mueren antes del nacimiento a través de un proceso de apoptosis (sección 3.5). Los ovogonios restantes comienzan la meiosis hacia el final de la gestación, que es cuando se denominan **ovocitos primarios**. Al igual que la espermatogénesis en el hombre, la ovogénesis se detiene en la profase I de la primera división meiótica. Por consiguiente, los ovocitos primarios todavía son diploides.

Los ovarios de una niña recién nacida contienen alrededor de dos millones de ovocitos. Cada uno está contenido dentro de su propia esfera de células huecas, el *folículo ovárico.* Para el tiempo en que una niña llega a la pubertad, el número de ovocitos y folículos se ha reducido a 400 000. Sólo cerca de 400 de estos ovocitos ovularán durante los años de la reproducción de una mujer y los restantes morirán por apoptosis. La ovogénesis cesa del todo en la menopausia (se detiene el tiempo de menstruación).

Los ovocitos primarios que no se han estimulado para concluir la primera división meiótica están contenidos dentro de pequeñísimos **folículos primarios** (figura 20-26*a*). Los científicos por mucho tiempo han considerado que los ovocitos y los folículos primarios no podían renovarse en el periodo posnatal, es decir, que una niña nace con todos los que tendrá y que los que se pierden no pueden reponerse. Se ha comunicado un informe controvertible sobre la producción posnatal de nuevos ovocitos y folículos primarios en ratones, pero esta observación aún no se ha realizado en el humano.

Los folículos primarios inmaduros constan de sólo una capa de células foliculares. En respuesta a la estimulación de FSH, algunos de estos ovocitos y folículos aumentan de tamaño y las células foliculares se dividen para producir múltiples capas de **células de la granulosa** que rodean al ovocito y llenan el folículo. Algunos folículos primarios son estimulados para crecer aún más y formarán una serie de cavidades llenas de líquido llamadas *microvesículas*; en esta etapa se denominan **folículos secundarios** (figura 20-26*a*). El crecimiento persistente de uno de estos folículos se acompañará de la fusión de sus microvesículas para formar una sola cavidad llena de líquido llamada *antro.* En esta etapa se le denomina al folículo como **folículo maduro** o de **Graaf** (figura 20-26*b*).

Al desarrollarse el folículo, el ovocito primario concluye su primera división meiótica; no forma dos células completas, no obstante, pues sólo una célula —el **ovocito secundario**— adquiere todo el citoplasma. La otra célula formada en esta etapa se convierte en un *cuerpo polar* pequeño (figura 20-27), que acaba por fragmentarse y desaparecer. Esta división desigual del citoplasma garantiza que el óvulo crecerá lo suficiente para convertirse en un embrión viable en caso de que ocurra la fecundación. El ovocito secundario luego comienza la segunda división meiótica, pero se detiene la meiosis en la metafase II. La segunda división meiótica se termina sólo por un ovocito que se ha fecundado.

El ovocito secundario, suspendido en metafase II, está contenido dentro de un folículo de Graaf. Algunas de las células de la granulosa de este folículo forman un montículo llamado *cumulus oophorus* que apoya el ovocito. Otras células de la granulosa forman un anillo alrededor del ovocito llamado *corona radiada.* Entre el ovocito y la corona radiada se encuentra una capa delgada gelatinosa de proteínas y polisacáridos que se denomina **zona pelúcida** (figura 20-26*b*). La zona pelúcida es importante porque presenta una barrera a la capacidad de los espermatozoides para fecundar un ovocito ovular.

Bajo la estimulación de la FSH de la adenohipófisis, las células de la granulosa de los folículos ováricos secretan cantidades crecientes del estradiol (estrógeno) a medida que crecen los folículos. Es interesante que las células de la granulosa produzcan estradiol a partir de su precursor testosterona, que es abastecida por las células de la *teca interna,* la capa que se encuentra inmediatamente fuera del folículo (figura 20-26*b*).

Ovulación

Por lo general, hacia el décimo a décimo cuarto día después del primer día de la menstruación, sólo un folículo ha continuado su crecimiento para convertirse en un folículo de Graaf completamente maduro (figura 20-28). Otros folículos secundarios durante este ciclo experimentan regresión y se vuelven *atrésicos* —un término que significa "sin un orificio"—, en alusión a su falta de rotura. La atresia folicular, o degeneración, es un tipo de apoptosis que se debe a la interacción compleja de hormo-

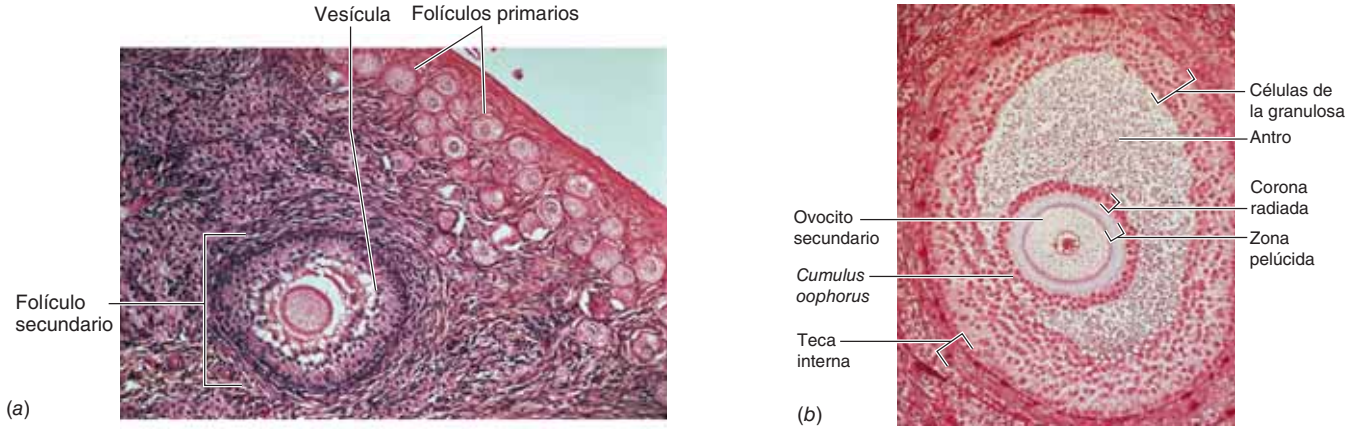
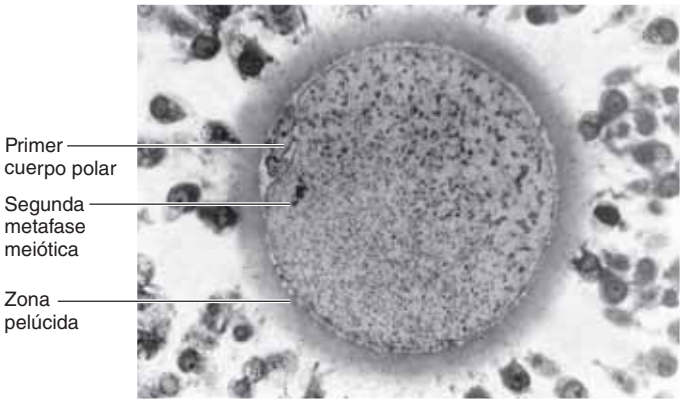
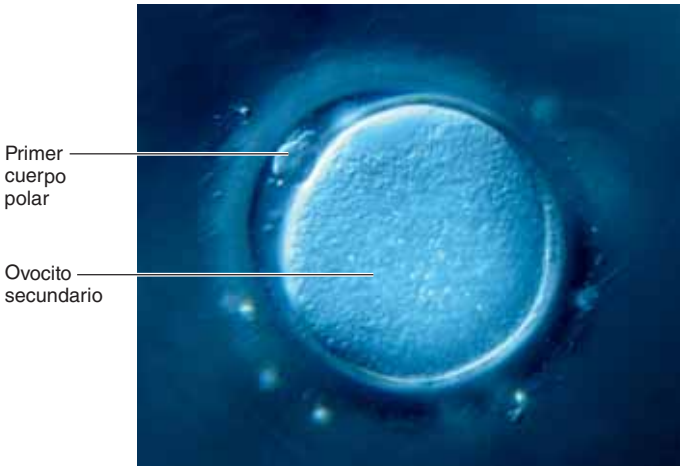


Figura 20-26 **Microfotografía del ovario.** *a*) Folículos primarios y un folículo secundario, y *b*) un folículo de Graaf son visibles en estos cortes. APR



(*a*)



(*b*)

Figura 20-27 **Un ovocito secundario con su primer cuerpo polar.** El primer cuerpo polar es formado por la primera división meiótica. Éste se degenerará y no ocurrirá una segunda división meiótica a menos que el ovocito secundario sea fecundado. En ese caso, la segunda división meiótica producirá un segundo cuerpo polar, que también se degenerará (figura 20-30).

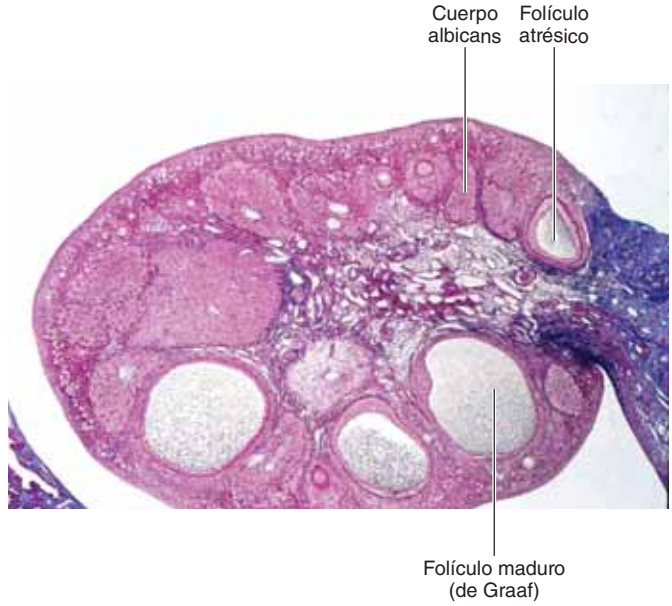


Figura 20-28 **Un ovario que contiene folículos a diferentes etapas de desarrollo.** Este ovario de gato muestra un folículo por completo maduro (de Graaf), un folículo atrésico que empezó a desarrollarse pero después suspendió su desarrollo, y un cuerpo blanco que se formó a partir de un cuerpo amarillo de un ciclo previo. AP|R

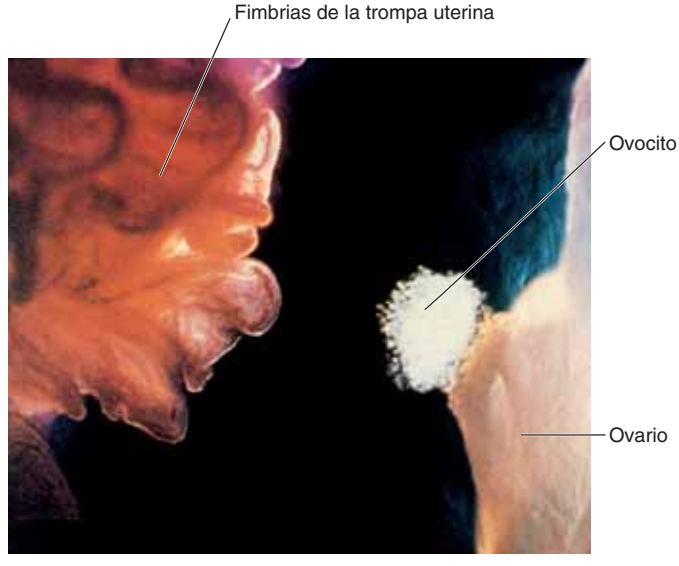


Figura 20-29 **Ovulación de un ovario humano.** La nube de líquido y células de la granulosa que rodean al ovocito ovulado.

nas y reguladores paracrinos. Las gonadotropinas (FSH y LH) protegen a los folículos de la atresia. En cambio, los reguladores paracrinos que comprenden andrógenos y ligando de FAS (sección 3.5) favorecen la atresia de los folículos.

El folículo que es protegido de la atresia y que se desarrolla para convertirse en un folículo de Graaf adquiere tal tamaño que forma una prominencia en la superficie del ovario. Bajo la estimulación hormonal apropiada, este folículo se *rompe* de una manera muy parecida a la rotura de una ampolla, y libera su ovocito hacia la trompa de Falopio durante el proceso de **ovulación** (figura 20-29).

La célula liberada es un ovocito secundario rodeado por la zona pelúcida y la corona radiada. Si no es fecundada, se degenerará en un par de días. Si un espermatozoide atraviesa la corona radiada y la zona pelúcida y entra en el citoplasma del ovocito secundario, el ovocito entonces completará la segunda división meiótica. En este proceso el citoplasma otra vez no se divide en partes iguales; la mayor parte se mantiene en el cigoto (huevo fecundado), dejando otro cuerpo polar que, al igual que el primero, se degenera (figura 20-30).

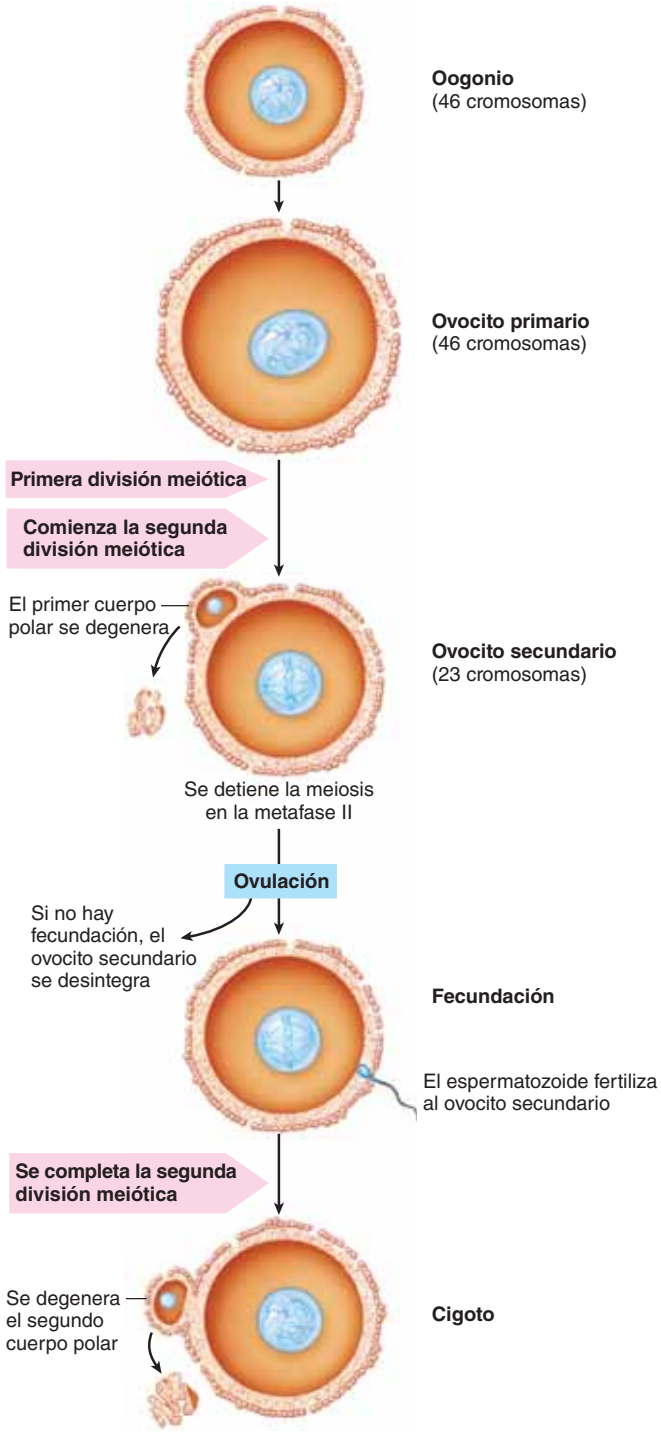


Figura 20-30 **Ovogénesis.** Durante la meiosis, cada ovocito primario produce un solo gameto haploide. Si el ovocito secundario es fecundado, forma un segundo cuerpo polar y su núcleo se fusiona con el de una célula espermática para convertirse en un cigoto (véase también la figura 20-40).

Los cambios continúan en el ovario después de la ovulación. El folículo vacío, bajo la influencia de la LH de la adenohipófisis, experimenta cambios estructurales y bioquímicos para convertirse en un **cuerpo lúteo** ("cuerpo amarillo"). A diferencia de los folículos ováricos, que secretan sólo estradiol, el cuerpo lúteo secreta dos hormonas esteroides sexuales: estradiol y progesterona. Hacia el final de un ciclo no fértil, el cuerpo lúteo experimenta regresión para convertirse en un *cuerpo albicans* no funcional. Estos cambios cíclicos en el ovario se resumen en la figura 20-31.

Eje hipofisario-ovárico

El término **eje hipofisario-ovárico** designa las interacciones hormonales entre la adenohipófisis y los ovarios. La adenohipófisis secreta dos hormonas gonadotrópicas (FSH y LH), las cuales favorecen los cambios cíclicos en la estructura y la función de los ovarios. La secreción de las hormonas gonadotrópicas, como se mencionó antes, es controlada mediante una sola hormona liberadora por el hipotálamo —la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)— y por los efectos de retroalimentación de las hormonas secretadas por los ovarios. En la siguiente sección se describirán con detalle las características de estas interacciones.

Puesto que una hormona liberadora estimula la secreción tanto de FSH como de LH, se podría esperar observar siempre cambios paralelos en la secreción de estas gonadotropinas. Sin embargo, la secreción de FSH es un poco mayor que la de LH durante una fase inicial del ciclo menstrual, en tanto que la secreción de LH supera de manera considerable la secreción de FSH inmediatamente antes de la ovulación. Se piensa que estas diferencias se deben a los efectos de retroalimentación de los esteroides sexuales ováricos, los cuales pueden modificar la cantidad de GnRH que se secreta, la frecuencia pulsátil de la secreción de GnRH y la capacidad de las células de la adenohipófisis para secretar FSH y LH. Estas interacciones complejas producen un tipo de secreción hormonal que regula las fases del ciclo menstrual.

PUNTOS DE CONTROL

8a. Compare la estructura y el contenido de un folículo primario, un folículo secundario y un folículo de Graaf.

8b. Describa la ovogénesis y explique por qué sólo un óvulo maduro se produce mediante este proceso.

9a. Defina la *ovulación* y describa los cambios que ocurren en el ovario después de la ovulación en un ciclo no fértil.

9b. Compare las secreciones hormonales de los folículos ováricos con las de un cuerpo lúteo.

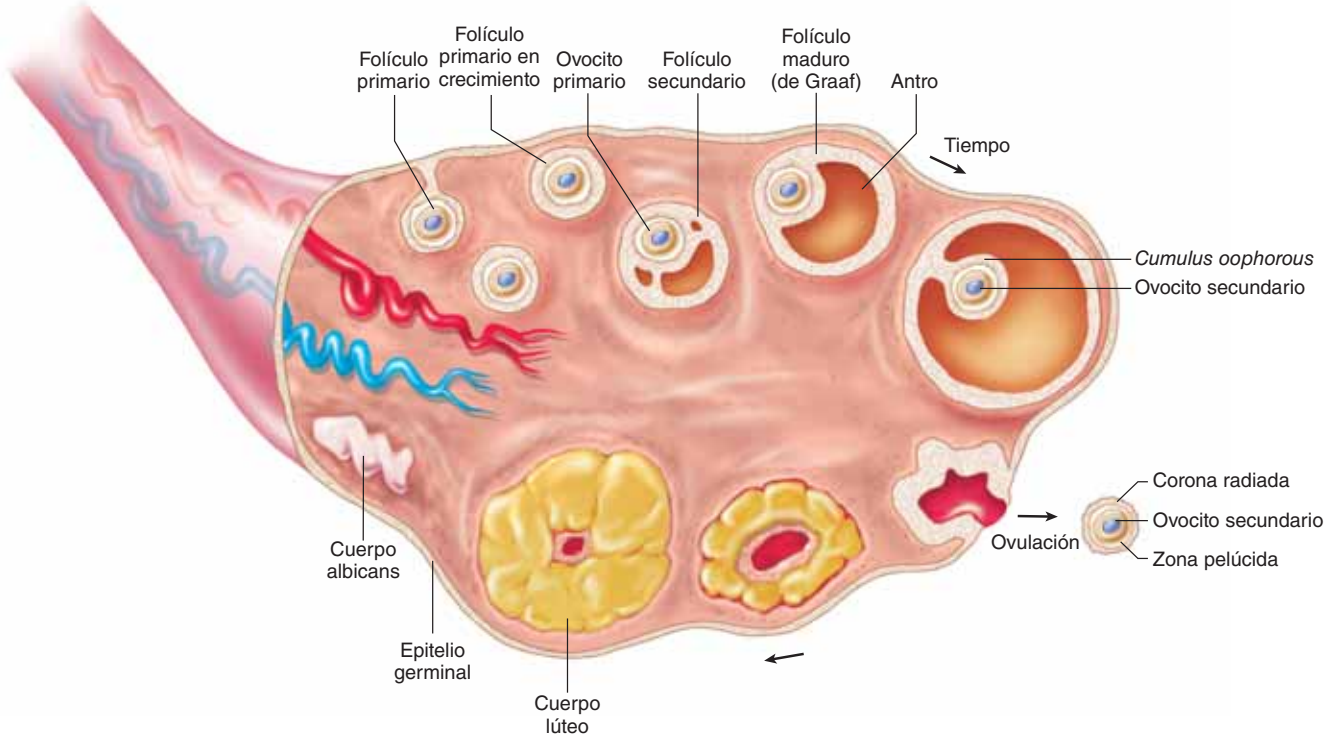


Figura 20-31 **Etapas de desarrollo del óvulo y el folículo.** El esquema ilustra las etapas que ocurren en un ovario durante el curso de un ciclo menstrual. Las flechas señalan los cambios que ocurren con el tiempo.

20.5 CICLO MENSTRUAL

Los cambios cíclicos en la secreción de hormonas gonadotrópicas por la adenohipófisis producen los cambios ováricos durante un ciclo menstrual. El ciclo ovárico se acompaña de cambios cíclicos en la secreción de estradiol y progesterona, lo cual produce modificaciones en el endometrio del útero durante un ciclo menstrual.

RESULTADOS DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

10. Describir los cambios que ocurren en los ovarios y el endometrio durante cada fase del ciclo menstrual.

11. Explicar la regulación hormonal de la ovulación, la formación del cuerpo amarillo, y la menstruación.

Los humanos, los simios y los monos del Viejo Mundo tienen ciclos de actividad ovárica que se repiten a intervalos aproximados de un mes; de ahí el nombre de **ciclo menstrual** (*menstru*, "mensual"). Se utiliza el término *menstruación* para indicar el desprendimiento periódico del estrato funcional del endometrio, el cual se engrosa antes de la menstruación bajo la estimulación de las hormonas esteroides ováricas. En los primates (diferentes a los monos del Nuevo Mundo) este desprendimiento del endometrio se acompaña de hemorragia. No hay hemorragia cuando la mayor parte de los otros mamíferos desprenden su endometrio y por tanto sus ciclos no se denominan ciclos menstruales.

En las mujeres y en otros primates que tienen ciclos menstruales, el coito (relación sexual) puede permitirse en cualquier momento del ciclo. Los mamíferos hembras no primates, en cambio, son sexualmente receptivos (en "calor" o "estro") sólo en un determinado tiempo de sus ciclos, poco antes o después de la ovulación; por tanto, se dice que estos animales tienen *ciclos estrosos*. La hemorragia ocurre en algunos animales (como perros y gatos) que tienen ciclos estrosos poco antes de que permitan el coito. Esta hemorragia se debe a la gran secreción de estrógenos y no se acompaña de desprendimiento del endometrio. En cambio, la hemorragia que se acompaña de menstruación se debe a un descenso de la secreción de estrógenos y progesterona.

Fases del ciclo menstrual: cambios cíclicos en los ovarios

La duración del ciclo menstrual suele ser alrededor de 28 días; puesto que es un ciclo, no hay principio ni final, y los cambios por lo general son graduales. Sin embargo, es conveniente lla-

mar al primer día de la menstruación "día uno" del ciclo, pues el flujo de sangre menstrual es el más evidente de los cambios que ocurren. Asimismo, es conveniente dividir el ciclo en fases basándose en los cambios que ocurren en el ovario y en el endometrio. Los ovarios se encuentran en la *fase folicular* desde el primer día de la menstruación hasta el día de la ovulación. Después de esta última, los ovarios se encuentran en la *fase lútea* hasta el primer día de la menstruación. Los cambios cíclicos del endometrio se denominan fases menstrual, proliferativa y secretora. Éstas se describirán por separado. Se debiera hacer notar que la cronología que se utiliza en la siguiente descripción sólo representa promedios. Los ciclos individuales pueden mostrar considerable variación.

Fase folicular

La menstruación dura del día 1 al día 4 o 5 del ciclo promedio. Durante este periodo las secreciones de hormonas esteroides ováricas están en su grado más bajo y los ovarios sólo contienen folículos primordiales y primarios. Durante la **fase folicular** de los ovarios, que persiste desde el día 1 hasta casi el día 3 del ciclo (esta duración es muy variable), algunos de los folículos primarios crecen, presentan vesículas y se vuelven folículos secundarios. Hacia el término de la fase folicular, un folículo de un ovario alcanza la madurez y se convierte en un folículo de Graaf. Al crecer los folículos, las células de la granulosa secretan una cantidad creciente de **estradiol** (el principal estrógeno), que llega a su máxima concentración en la sangre dos días antes de la ovulación más o menos hacia el día 12 del ciclo.

El crecimiento de los folículos y la secreción de estradiol son estimulados y dependen de la FSH secretada por la adenohipófisis. La cantidad de FSH secretada durante las primeras etapas de la fase folicular se considera que es levemente mayor que la que se secreta en la fase tardía folicular (figura 20-32), aunque esto pueda variar de un ciclo a otro. La FSH estimula la producción de receptores de FSH en las células de la granulosa, de manera que los folículos cada vez se vuelven más sensibles a una determinada cantidad de FSH. Este incremento de la sensibilidad es aumentado por el estradiol, el cual también estimula la producción de nuevos receptores de FSH en los folículos. Como resultado, el efecto estimulador de la FSH sobre los folículos y su secreción de estradiol aumenta pese a la falta de un incremento de las cifras de FSH durante la fase folicular. Hacia el final de la fase folicular, la FSH y el estradiol también estimulan la producción de los receptores de LH propios del folículo de Graaf. Esto prepara el folículo de Graaf para el siguiente fenómeno importante en el ciclo.

La elevación rápida de la secreción de estradiol por las células de la granulosa durante la fase folicular actúa sobre el hipotálamo aumentando la frecuencia de las pulsiones de GnRH. Además, el estradiol aumenta la capacidad de la hipófisis para responder a la GnRH con un incremento de la secreción de LH. Como resultado de este efecto estimulador, o de **retroalimentación positiva**, el estradiol sobre la hipófisis, hay un incremento de la secreción de LH en la fase folicular tardía que culmina en un **pico de secreción de LH** (figura 20-32).

El pico de secreción de LH comienza unas 24 horas antes de la ovulación y alcanza su máxima intensidad unas 16 horas antes de la ovulación. Durante este aumento de la secreción es el que detona la ovulación; puesto que la GnRH estimula a la adenohipófisis para secretar tanto FSH como LH, ocurre un

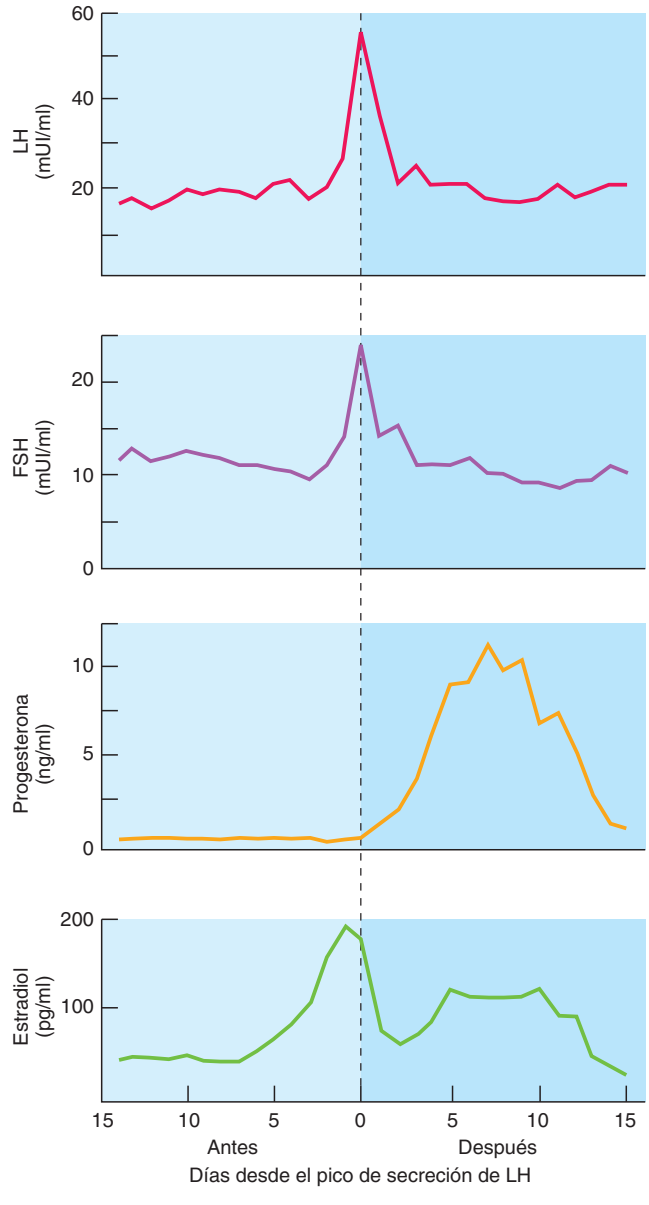


Figura 20-32 Cambios hormonales durante el ciclo menstrual. Se señalan los valores de muestra para LH, FSH, progesterona y estradiol durante el ciclo menstrual. El pico de LH a mitad del ciclo se utiliza como un día de referencia. (UI, unidad internacional.) AP R

Véase el apartado de *Pruebe su habilidad cuantitativa*, en la sección de Actividades de revisión, al final de este capítulo.

incremento simultáneo y más leve de la secreción de FSH. Algunos investigadores consideran que este pico de secreción de FSH a la mitad del ciclo hace las veces de un estímulo para el desarrollo de nuevos folículos para el siguiente ciclo del mes.

Ovulación

Bajo la influencia de la estimulación de la FSH, el folículo de Graaf alcanza tal tamaño que se convierte en una "ampolla" de pared delgada en la superficie del ovario. El crecimiento del folículo se acompaña de un aumento rápido de secreción de

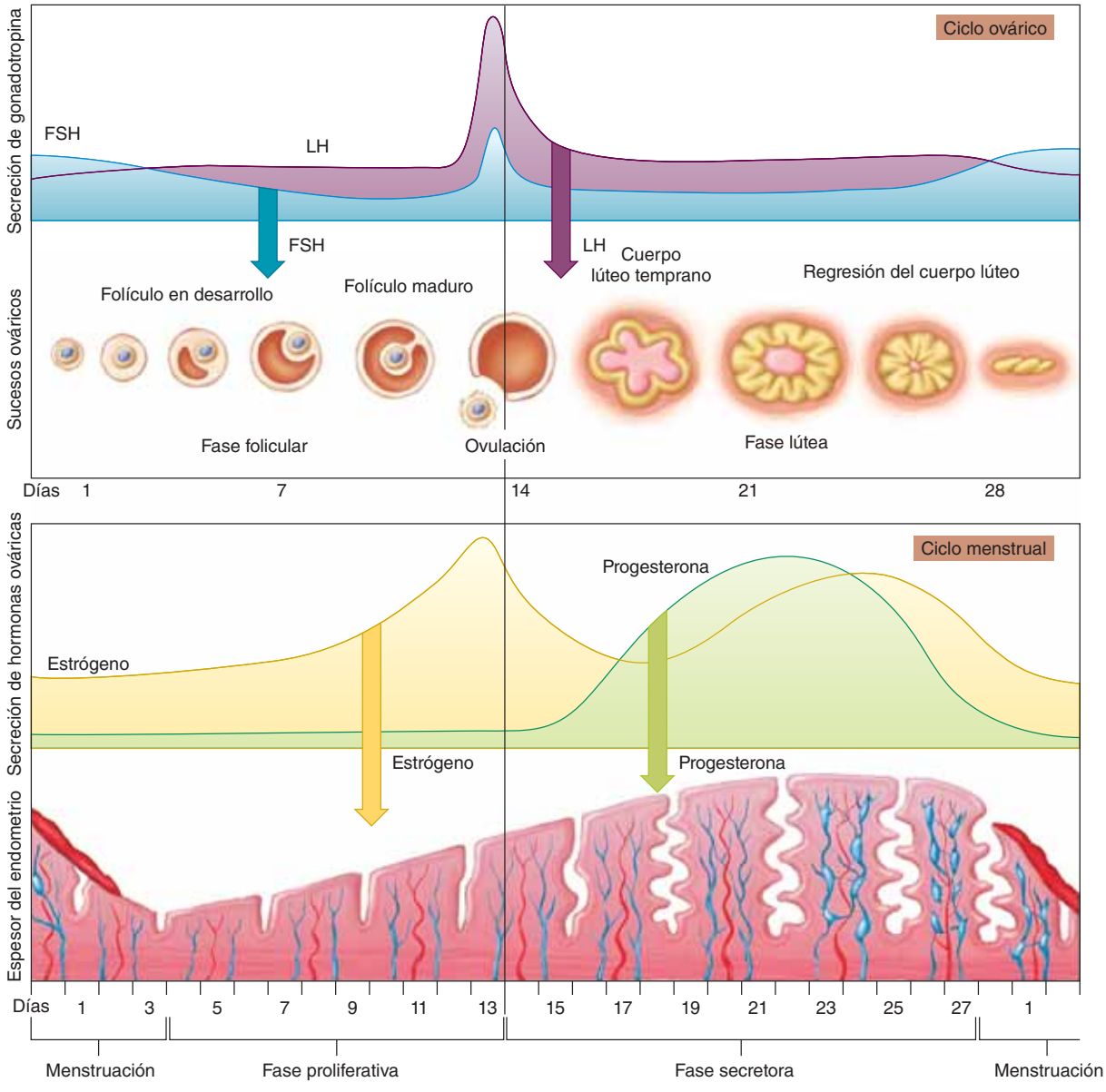


Figura 20-33 **Ciclo de la ovulación y la menstruación.** Las flechas dirigidas hacia abajo indican los efectos de las hormonas.
AP R

estradiol. Este incremento rápido de estradiol, a su vez, desencadena el aumento de secreción de LH más o menos en el día 13; por último, el aumento de la secreción de LH hace que la pared del folículo de Graaf se rompa aproximadamente el día 14 (figura 20-33, *arriba*). En el curso de la ovulación, un segundo ovocito, detenido en la fase II de la meiosis, es liberado por el ovario y arrastrado por los cilios hacia una trompa de Falopio. El ovocito ovulado todavía está rodeado por una zona pelúcida y una corona radiada conforme comienza su viaje hacia el útero.

Por consiguiente, ocurre la ovulación como resultado de los efectos sucesivos de la FSH y la LH sobre los folículos ováricos. Por medio del efecto de retroalimentación positiva del estradiol sobre la secreción de LH, el folículo en un sentido establece el tiempo para su propia ovulación. Esto se debe a que la ovulación es desencadenada por un aumento de secreción de LH, y este es detonado por el incremento de la secreción de estradiol que ocurre mientras el folículo crece. De esta manera, el folículo de Graaf normalmente no es ovulado hasta que ha alcanzado el tamaño y el grado de maduración apropiados.

Fase lútea

Después de la ovulación, el folículo vacío es estimulado por la LH para convertirse en una nueva estructura: el cuerpo lúteo (figura 20-34); esta modificación de la estructura se acompaña de un cambio en la función. Si bien los folículos en desarrollo secretan sólo estradiol, el cuerpo lúteo secreta estradiol y **progesterona**. Las concentraciones de progesterona en la sangre son insignificantes antes de la ovulación, pero aumentan con rapidez hasta un grado máximo durante la **fase lútea**, aproximadamente una semana después de la ovulación (figuras 20-32 y 20-33).



Figura 20-34 **Cuerpo lúteo en un ovario humano.** La estructura se forma a partir del folículo de Graaf vacío después de la ovulación. AP|R

Las altas concentraciones de progesterona en combinación con el estradiol durante la fase lútea ejercen un efecto inhibidor o de **retroalimentación negativa** sobre la secreción de FSH y LH. Asimismo, hay indicios de que el cuerpo lúteo produce inhibina durante la fase lútea, la cual ayuda a suprimir la secreción o la acción de la FSH. Esto sirve para retrasar el desarrollo de folículos nuevos, de manera que la ovulación adicional normalmente no ocurre durante ese ciclo. De esta manera, se evitan múltiples ovulaciones (y posibles embarazos) en los días sucesivos del ciclo.

Sin embargo, nuevos folículos comienzan a desarrollarse hacia el final de un ciclo en preparación para el siguiente. Esto puede deberse a una menor producción de inhibina hacia el final de la fase lútea. Las concentraciones de estrógeno y progesterona también descienden durante la fase lútea tardía (comenzando alrededor del día 22) debido a que el cuerpo lúteo experimenta regresión y deja de funcionar. En los mamíferos inferiores, la disminución de la función del cuerpo lúteo se debe a una hormona llamada *luteolisina*, la cual es secretada por el útero. Hay pruebas de que la luteolisina en el ser humano puede ser prostaglandina $F_{2\alpha}$ (figuras 2-24 y 11-34), pero los mecanismos de la regresión del cuerpo lúteo en el ser humano todavía no se comprenden del todo. La luteólisis (degradación del cuerpo lúteo) puede prevenirse por las elevadas concentraciones de LH, pero éstas se mantienen bajas durante la fase lútea a consecuencia de la retroalimentación negativa que ejercen los esteroides ováricos. A través de su secreción de estradiol y progesterona, el cuerpo lúteo en cierto sentido produce su propio deceso.

Con la disminución de la función del cuerpo lúteo, el estrógeno y la progesterona descienden a concentraciones muy bajas hacia el día 28 del ciclo. *La falta de los esteroides ováricos produce menstruación* y permite el avance de un nuevo ciclo del desarrollo del folículo.

Cambios cíclicos en el endometrio

Además de la descripción del ciclo femenino por lo que respecta a la función ovárica, el ciclo también puede describirse en función de los cambios que ocurren en el endometrio del útero. Estos cambios ocurren debido a que el desarrollo del endometrio está determinado por los cambios cíclicos de la secreción de estradiol y progesterona de los ovarios. Se pueden identificar tres fases basándose en los cambios observados en el endometrio, a saber: 1) *fase proliferativa;* 2) *fase secretora,* y 3) *fase menstrual* (figura 20-33, *abajo*).

La **fase proliferativa** del endometrio se presenta mientras el ovario todavía está en la fase folicular. Las cantidades crecientes de estradiol secretado por los folículos en etapa de desarrollo estimula el crecimiento (proliferación) del estrato funcional del endometrio. En el humano y otros primates, los vasos sanguíneos arrollados llamados *arterias raquídeas* se presentan en el endometrio durante esta fase. El estradiol tam-

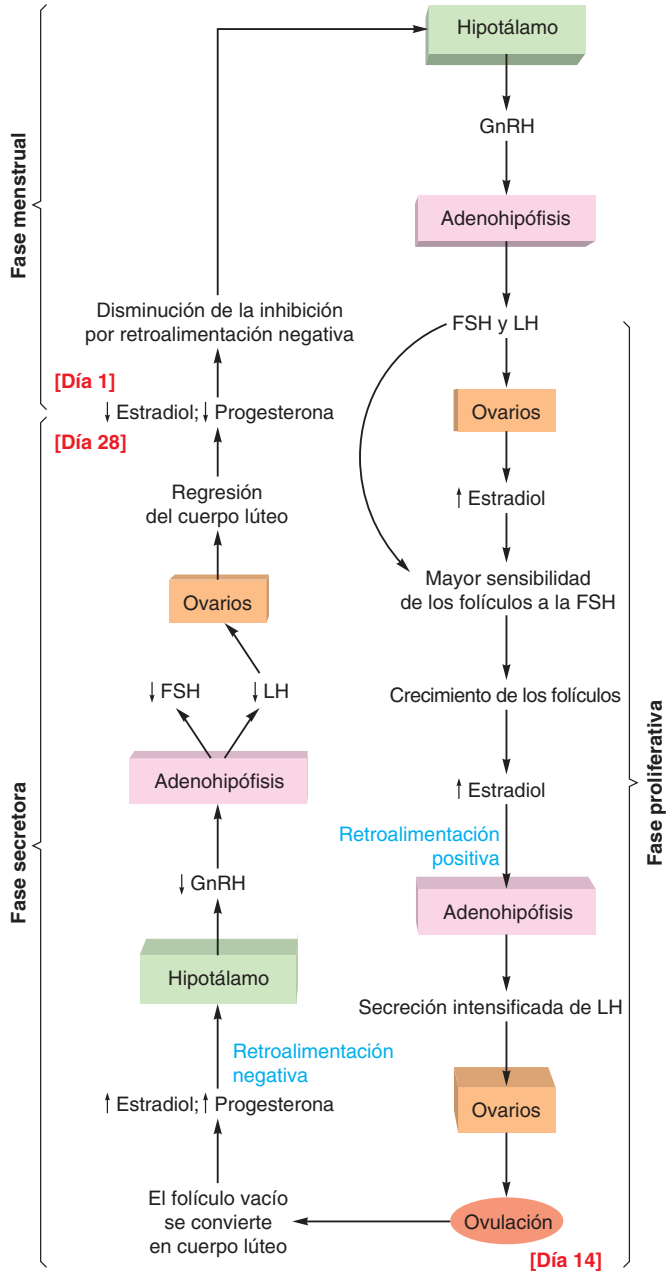


Figura 20-35 **Control endocrino del ciclo ovárico.** Esta sucesión de fenómenos se muestra junto con las fases relacionadas del endometrio durante el ciclo menstrual.

Cuadro 20-6 | Fases del ciclo menstrual

Fase del ciclo		Cambios hormonales		Cambios en los tejidos	
Ovárica	**Endometrial**	**Hipofisarios**	**Ovario**	**Ováricos**	**Endometriales**
Folicular (días 1 a 4)	Menstrual	Secreción escasa de FSH y LH	El estradiol y la progesterona se mantienen bajos	Crecen los folículos primarios	Dos tercios externos del endometrio se desprenden con la hemorragia concomitante
Folicular (días 5 a 13)	Proliferativa	FSH levemente más alta que la secreción de LH en la fase folicular inicial	La secreción de estradiol aumenta (debido a la estimulación de los folículos por la FSH)	Crecen los folículos; se desarrolla el folículo de Graaf (debido a la estimulación por FSH)	La división mitótica aumenta el espesor del endometrio; las arterias espirales se desarrollan (debido a la estimulación por estradiol)
Ovulatorios (día 14)	Proliferativa	Secreción intensa de LH (y aumento de la FSH) estimulada por retroalimentación positiva del estradiol	Desciende la secreción de estradiol	El folículo de Graaf se rompe y el ovocito secundario sale hacia la trompa uterina	Ningún cambio
Lúteos (días 15 a 28)	Secretora	Disminución de LH y FSH (debida a retroalimentación negativa por esteroides)	Aumenta la secreción de progesterona y estrógeno y luego disminuye	Desarrollo del cuerpo lúteo (debido a la estimulación por LH); regresión del cuerpo lúteo	Desarrollo glandular en el endometrio (debido a la estimulación por progesterona)

bién estimula la producción de proteínas de receptor para la progesterona en esta etapa, en preparación para la siguiente fase del ciclo.

La **fase secretora** del endometrio ocurre cuando el ovario está en su fase lútea. En esta fase, el incremento de la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo estimula el desarrollo de las glándulas uterinas. Como resultado de las acciones combinadas de estradiol y progesterona, el endometrio se engrosa, se vasculariza y adquiere un aspecto "esponjoso" y las glándulas uterinas se congestionan con glucógeno durante la fase siguiente a la ovulación. Por tanto, el endometrio está bien preparado para aceptar y nutrir un embrión en caso de que ocurra la fecundación.

La **fase menstrual** ocurre como resultado del descenso de la secreción de hormonas ováricas durante la fase lútea tardía. La constricción de las arterias espirales puede producir necrosis (muerte celular) y esfacelación del estrato funcional del endometrio. Parecería que las arterias espirales intervienen en la hemorragia menstrual, ya que los animales que carecen de estas arterias no sangran cuando se desprende su endometrio. En la figura 20-35 y en el cuadro 20-6 se resumen las fases del ciclo menstrual.

Los cambios cíclicos de la secreción ovárica producen otras modificaciones cíclicas en el sistema reproductor femenino. Las altas concentraciones de secreción de estradiol, por ejemplo producen cornificación del epitelio vaginal (las células superiores mueren y se llenan de queratina). Las altas concentraciones de estradiol también originan la producción de un moco cérvico-uterino delgado y acuoso que fácilmente es penetrado por los espermatozoides. Durante la fase lútea del ciclo, las altas concentraciones de progesterona hacen que el moco cérvico-uterino se engrose y se vuelva agresivo después de que ha ocurrido la ovulación.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las **anomalías de las menstruaciones** son uno de los trastornos más frecuentes del sistema reproductor de la mujer. El término *amenorrea* designa la falta de menstruación. La *dismenorrea* designa la menstruación dolorosa, que puede caracterizarse por cólicos intensos. En la *menorragia*, el flujo menstrual es excesivamente abundante o prolongado y en la *metrorragia* la hemorragia uterina que no se asocia a la menstruación se presenta a intervalos irregulares.

Efectos de feromonas, estrés y tejido adiposo corporal

Puesto que la GnRH estimula a la adenohipófisis para que secrete FSH y LH, las neuronas hipotalámicas liberadoras de GnRH podrían considerarse las principales reguladoras del sistema reproductor. Sin embargo, la liberación de GnRH es regulada por efectos de retroalimentación de las hormonas ováricas y por los impulsos nerviosos procedentes de los centros cerebrales superiores. Debido a los impulsos nerviosos dirigidos a las neuronas secretoras de GnRH desde el sistema olfativo, las feromonas pueden hacer que el ciclo menstrual de compañeras se sincronicen (*efecto de dormitorio*; sección 11.3). Pruebas recientes indican que este efecto feromonal en el ser humano se debe a la estimulación de las neuronas olfativas en la mucosa nasal.

Como se describió en el capítulo 8, el sistema límbico del cerebro comprende las regiones que intervienen en las emociones. Los axones se extienden desde el sistema límbico hasta las neuronas liberadoras de GnRH del hipotálamo. Por medio de estas vías neurales, la secreción de GnRH y, por tanto, de FSH y

LH, están sujetas a la influencia del estrés y las emociones. Tomando en cuenta esto, no es de sorprender que el estrés pueda incluso causar un cese de la menstruación, o **amenorrea**.

Muchas niñas que son muy delgadas o atléticas tienen un retraso de la menarquia, y las mujeres con escaso tejido adiposo corporal pueden tener ciclos irregulares o amenorrea. La *amenorrea funcional* es el cese de la menstruación causada por la estimulación inadecuada de los ovarios por la FSH y la LH lo cual, a su vez, se debe a la liberación inadecuada de GnRH por el hipotálamo. La amenorrea funcional muy a menudo se observa en las mujeres delgadas y atléticas, al igual que en las mujeres sometidas a estrés prolongado. El ejercicio físico intenso puede suprimir la secreción de GnRH y la reducción del programa de ejercicios puede invertir la amenorrea producida por el entrenamiento atlético riguroso. La leptina, secretada por los adipocitos, regula el hambre y el metabolismo (capítulo 19); también afecta de manera indirecta a las neuronas secretoras de GnRH del hipotálamo. Debido a esto, es necesaria una cantidad suficiente de tejido adiposo y de secreción de leptina para la ovulación y reproducción, y la adiposidad inadecuada (y secreción de leptina) puede producir una amenorrea funcional. Se ha mostrado que el tratamiento con leptina exógena beneficia a mujeres que tienen amenorrea funcional al estimular la secreción pulsátil de GnRH e inducir periodos menstruales.

PISTAS de investigación clínica

Gloria está experimentando amenorrea (falta de menstruaciones).

- ¿Qué categoría de amenorrea probablemente tiene?
- ¿La disminución del funcionamiento de cuál órgano posiblemente es la causa de su amenorrea: endometrio, ovarios, adenohipófisis o hipotálamo?

Métodos anticonceptivos

Píldora anticonceptiva

Vendidos desde 1960, los **anticonceptivos orales** son utilizados en la actualidad por cerca de 10 millones de mujeres estadounidenses y 60 millones de mujeres en todo el mundo. Por lo general constan de un estrógeno sintético combinado con una progesterona sintética en forma de comprimidos que se toman una vez al día durante tres semanas después del último día de un ciclo menstrual. Estos procedimientos producen un incremento inmediato de las concentraciones sanguíneas de esteroides ováricos (por el anticonceptivo), que se mantienen durante el periodo normal de un ciclo mensual. Como resultado de la inhibición de la secreción de gonadotropina por retroalimentación negativa, *nunca ocurre la ovulación*. Todo el ciclo es como una fase lútea falsa, con altas concentraciones de progesterona y estrógeno y bajas concentraciones de gonadotropinas.

Puesto que los anticonceptivos orales contienen las hormonas esteroides ováricas, el endometrio prolifera y se vuelve secretor de la misma manera que durante un ciclo normal. Para evitar un crecimiento anormal del endometrio, las mujeres dejan de tomar los comprimidos de esteroides después de tres semanas (se toman comprimidos de placebo durante la cuarta semana). Esto hace que desciendan las concentraciones de estrógeno y progesterona y permite que ocurra la menstruación.

Los efectos secundarios de versiones previas de los comprimidos para el control de la natalidad se han reducido gracias a una disminución del contenido de estrógeno y mediante el empleo de nuevas generaciones de progestágenos (análogos de la progesterona). Las píldoras anticonceptivas más recientes son muy eficaces y tienen una serie de efectos secundarios favorables, como disminución del riesgo de carcinoma endometrial y del ovario, así como una reducción de la osteoporosis. Sin embargo, puede haber más riesgo de carcinoma de mama y quizá carcinoma cérvico-uterino con los anticonceptivos orales.

Los nuevos sistemas de administración de esteroides anticonceptivos están concebidos de manera que los esteroides no se tomen por vía oral, y como resultado no tienen que pasar a través del hígado antes de entrar en la circulación general (todos los fármacos administrados por vía oral pasan por la vena porta hepática hacia el hígado antes de llegar a cualquier otro órgano; sección 18.5); esto permite que dosis más bajas de las hormonas sean eficaces. Tales sistemas incluyen un implante subcutáneo (Norplant), que sólo debe reemplazarse después de cinco años, y los anillos vaginales que se pueden utilizar durante tres semanas. La tolerabilidad a largo plazo de estos métodos más nuevos aún no se ha establecido.

PISTAS de investigación clínica

Gloria refirió que no está tomando pastillas anticonceptivas.

- Si hubiese estado tomando pastillas anticonceptivas ¿cómo podría haber causado periodos de amenorrea?

Método del ritmo

Los estudios han demostrado que la posibilidad de un embarazo se acerca a cero si el coito ocurre más de seis días antes de la ovulación y que la posibilidad es muy baja si el coito ocurre más de un día después de la ovulación. La fecundación muy posiblemente se produce cuando el coito tiene lugar uno o dos días antes de la ovulación. No hay indicios de diferencias en el cociente sexual de lactantes concebidos en estos tiempos diferentes.

Los cambios cíclicos de la secreción de hormona ovárica también producen cambios cíclicos en la temperatura corporal basal. En el **método del ritmo** de control de la natalidad, una mujer mide su temperatura corporal basal por vía oral después de despertarse para determinar cuándo ha ocurrido la ovulación. En el día del pico de LH, cuando comienza a disminuir la secreción de estradiol, hay un descenso leve de la temperatura corporal basal. A partir del día uno, aproximadamente, después del pico de LH, la temperatura corporal basal aumenta de manera brusca como resultado de la secreción de progesterona y permanece elevada durante toda la fase lútea del ciclo (figura 20-36). El día de la ovulación para ese ciclo del mes puede determinarse con precisión mediante este método, por lo cual es útil si se desea la concepción. Sin embargo, el día del ciclo en el cual ocurre la ovulación es muy variable en muchas mujeres, por lo que el método del ritmo puede no ser fiable para pronosticar el día de la ovulación para el siguiente ciclo mensual y, por tanto, no es fiable para el control de la natalidad. La píldora anticonceptiva es un medio estadísticamente más eficaz de control de la natalidad.

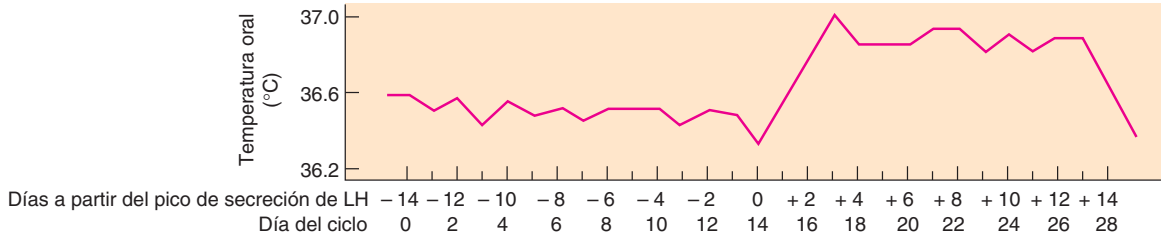


Figura 20-36 **Cambios en la temperatura corporal basal durante el ciclo menstrual.** Estos cambios se pueden utilizar en el método del ritmo de control de la natalidad.

Menopausia

El término **menopausia** significa "pausa en las menstruaciones", y designa el cese de actividad ovárica y de menstruación que ocurre alrededor de los 50 años de edad. Durante los años después de la menopausia, lo cual constituye casi un tercio de la vida de una mujer, los ovarios experimentan agotamiento de folículos y dejan de secretar estradiol e inhibina. El descenso del estradiol se debe a los cambios en los ovarios, no en la hipófisis; de hecho, la secreción de FSH y LH por la hipófisis está aumentada debido a una falta de retroalimentación negativa por el estradiol y la inhibina.

El único estrógeno que se encuentra en la sangre de mujeres posmenopáusicas es el estrógeno débil *estrona*, formado por las células mesenquimatosas en el tejido adiposo. La estrona se forma por los estrógenos débiles, como la *androstenediona* y la *dehidroepiandrosterona* (*DHEA*), secretada por la corteza suprarrenal. Dado que el tejido adiposo es la única fuente de estrógeno, las mujeres posmenopáusicas que tienen más tejido adiposo presentan concentraciones más altas de estrógeno y menos propensión a la osteoporosis.

La falta de la secreción de estradiol por los ovarios es lo que causa los múltiples síntomas de la menopausia; éstos comprenden alteraciones vasomotoras y atrofia urogenital. Las alteraciones vasomotoras producen los "bochornos" de la menopausia, en tanto que un descenso de la temperatura corporal total se acompaña de sensaciones de calor y perspiración abundante. La atrofia de la uretra, la pared vaginal y las glándulas vaginales se presentan y esto se acompaña de una pérdida de la lubricación. Asimismo, hay un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica y un incremento del avance de la osteoporosis.

PUNTOS DE CONTROL

10a. Describa los cambios que ocurren en el ovario y en el endometrio durante la fase folicular y explique de qué manera estos cambios son regulados por las hormonas.

10b. Describa la formación, la función y el destino del cuerpo lúteo, así como los cambios que ocurren en el endometrio durante la fase lútea.

11a. Describa la regulación de la ovulación por hormonas.

11b. Explique la importancia del control de retroalimentación negativa durante la fase lútea y describa el control hormonal de la menstruación.

20.6 FECUNDACIÓN, EMBARAZO Y PARTO

Una vez que ha ocurrido la fecundación, el ovocito secundario completa la división meiótica. Luego experimenta mitosis y forma una estructura embrionaria inicial llamada blastocisto. Las células del blastocisto secretan gonadotropina coriónica humana, una hormona que mantiene el cuerpo lúteo de la madre y evita la menstruación. El nacimiento depende de potentes contracciones uterinas, las cuales son estimuladas por la oxitocina.

RESULTADO DEL APRENDIZAJE

Después de estudiar esta sección, usted debe ser capaz de:

12. Describir el proceso de fecundación y formación del blastocisto y la importancia de la hCG.
13. Describir la formación y las funciones de la placenta.
14. Explicar los mecanismos que favorecen el parto.
15. Explicar el control hormonal de la lactación.

Los espermatozoides se almacenan en el epidídimo, donde están por completo desarrollados pero son incapaces de fecundación. Esto se debe en su mayor parte a que son mantenidos en un estado un poco ácido, con un pH citoplasmático de menos de 6.5. Durante el coito, el hombre eyacula un promedio de 300 millones de espermatozoides hacia la vagina de la mujer. Esta cantidad es necesaria debido a la gran mortalidad de los espermatozoides, sólo sobreviven unos 100 para entrar en cada trompa de Falopio. Durante su paso a través del sistema reproductor femenino, casi 10% de los espermatozoides adquieren la capacidad para fecundar un óvulo; a esta capacidad se le llama **capacitación**.

Para que el espermatozoide quede capacitado, debe estar presente en el tracto reproductor femenino durante al menos 7 horas. Durante este tiempo, el pH del citoplasma del espermatozoide aumenta (se hace alcalino) por exposición al pH creciente del tracto reproductor femenino (desde un pH de 4 hasta un pH de 7), y por extrusión de H^+ desde el citoplasma del espermatozoide. Los canales de calcio singulares para el espermatozoide y situados en la pieza principal del mismo (figura 20-18) son abiertos por alcalinización, lo que permite la entrada de Ca^{2+}. Esto sirve como una señal para *hiperactivación* de los flagelos, que es un movimiento de batido más vigoroso, y de mayor amplitud, de los

flagelos. La hiperactivación se requiere para que el espermatozoide migre al sitio de fecundación y penetre en las cubiertas del óvulo (corona radiada y zona pelúcida). Los espermatozoides capacitados son guiados en su paso hacia el oviducto hacia el óvulo por *quimiotaxis* (atracción hacia sustancias químicas específicas) y *termotaxis* (atracción hacia las temperaturas más cálidas que están en una parte más alta del oviducto).

Una mujer por lo general ovula sólo un óvulo al mes, para un total de menos de 450 óvulos durante sus años de la reproducción. Cada ovulación libera un ovocito secundario que se detiene en la metafase de la segunda división meiótica. El ovocito secundario, como se describió antes, entra en la trompa uterina rodeada por su zona pelúcida (una capa transparente delgada de proteína y polisacáridos), y la corona radiada de las células de la granulosa (figura 20-37).

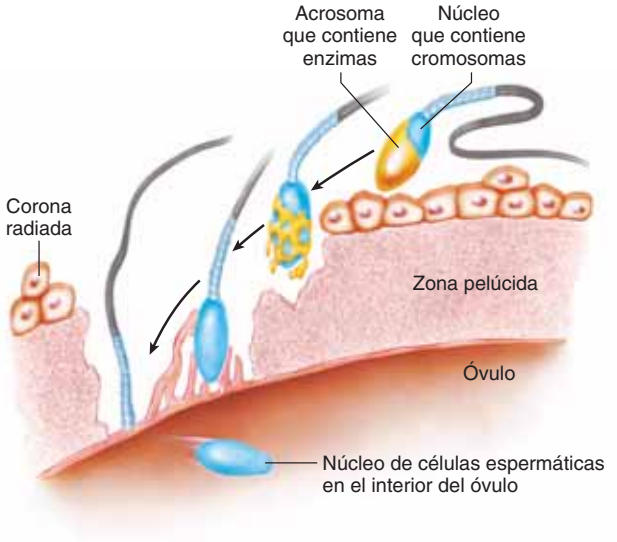


Figura 20-37 **Proceso de la fecundación.** A medida que la cabeza de la célula espermática encuentra la corona radiada gelatinosa del ovocito secundario, la vesícula acrosómica se rompe y la célula espermática difiere una vía para sí misma mediante la acción de las enzimas liberadas por el acrosoma. Cuando la membrana plasmática de la célula espermática establece contacto con la membrana plasmática del óvulo, se vuelven continuas, y el núcleo de la célula espermática se desplaza hacia el citoplasma del óvulo. APR

Fecundación

La fecundación normalmente ocurre en las trompas uterinas. Las células granulosas de la corona radiada alrededor del ovocito secundario ovulado producen progesterona, que estimula el flujo de entrada inmediato de Ca^{2+} hacia el espermatozoide. Esto, junto con el incremento del pH del espermatozoide (como se mencionó) se necesita para varios efectos requeridos para la fecundidad masculina. La fecundación empieza cuando el espermatozoide se une a carbohidratos específicos en las glucoproteínas de la zona pelúcida.

Cada espermatozoide contiene una vesícula grande llena de enzimas, por arriba de su núcleo, conocida como **acrosoma** (figura 20-38). La unión del espermatozoide con la zona pelúcida desencadena la entrada de Ca^{2+} y la **reacción de acrosoma**, la cual conlleva la fusión progresiva de la membrana acrosómica con la membrana plasmática del espermatozoide, creando poros a través de los cuales las enzimas acrosómicas pueden ser liberadas por exocitosis. Estas enzimas, que incluyen una enzima que digiere proteínas y hialuronidasa (que digiere ácido hialurónico, un componente de la matriz extracelular), permiten que el espermatozoide digiera un trayecto a través de la zona pelúcida hasta el ovocito.

La fecundación, al actuar a través de un segundo mensajero (trifosfato de inositol), estimula al retículo endoplásmico del ovocito para que libere su Ca^{2+} almacenado. Esto produce una elevación del calcio citoplásmico que se difunde desde el punto de entrada del espermatozoide hasta el polo opuesto del ovocito creando una **onda de calcio**. El óvulo es tan grande (aproximadamente 0.1 mm de diámetro) que esta onda de calcio tarda unos dos segundos en difundirse de un lado del ovocito al otro. La onda de calcio activa el ovocito fecundado produciendo múltiples cambios estructurales y metabólicos. Algunos de estos cambios evitan que otros espermatozoides fecunden al mismo ovocito. La *poliespermia* (la fecundación de un ovocito por muchos espermatozoides) se evita de esta manera; sólo un espermatozoide puede fecundar un ovocito.

Cuando el ovocito secundario fue liberado del ovario en la ovulación, su ciclo celular se detuvo en la metafase II. La onda de calcio iniciada en la fecundación activa proteínas que permiten la continuación del ciclo celular más allá de esta etapa de detenimiento. En consecuencia, el ovocito secundario es estimulado para completar su segunda división meiótica (figura 20-39). Al igual que la primera división meiótica, la segunda

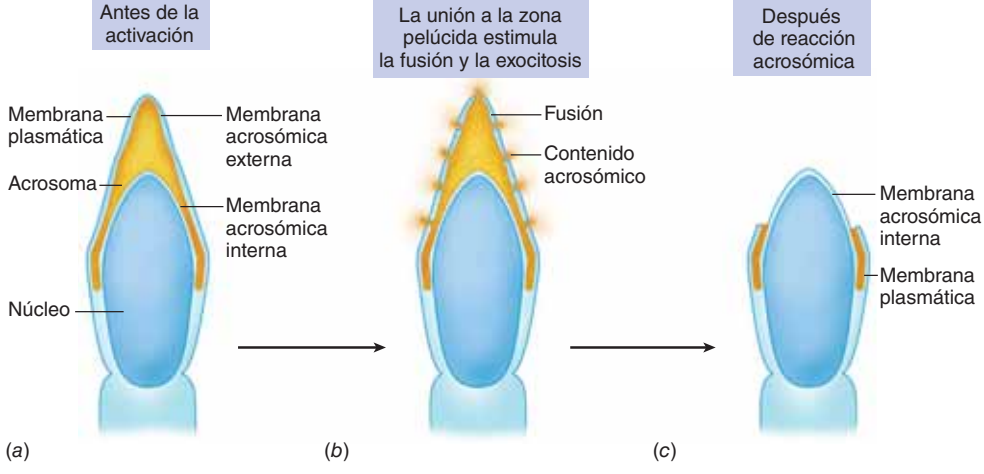


Figura 20-38 **Reacción de acrosoma.** *a*) Antes de la activación, el acrosoma es una microvesícula de gran tamaño que contiene enzima sobre el núcleo del espermatozoide. *b*) Después que el espermatozoide se une a proteínas específicas presentes en la zona pelúcida que rodea el óvulo, la membrana acrosómica se fusiona con la membrana plasmática en muchos lugares, creando aberturas a través de las cuales se puede liberar el contenido acrosómico mediante exocitosis. *c*) Cuando termina el proceso, la membrana acrosómica interna se ha vuelto continua con la membrana plasmática.

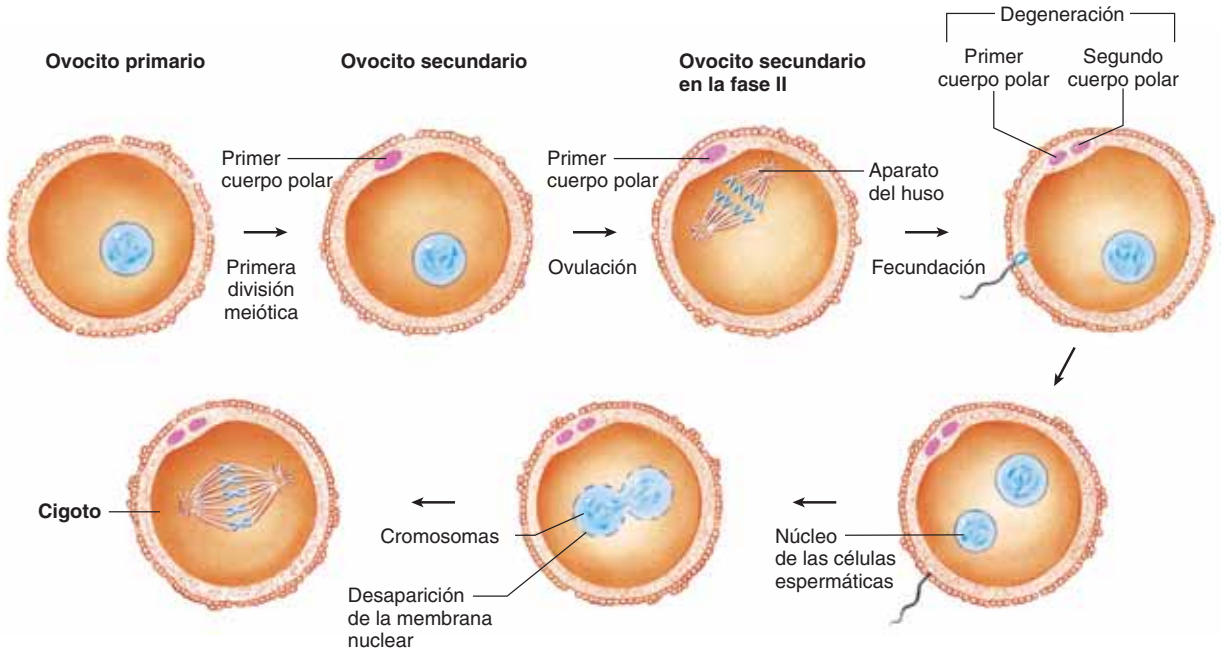


Figura 20-39 **Cambios en el ovocito después de la fecundación.** Un ovocito secundario, detenido en la metafase II de la meiosis, es liberado en la ovulación. Si se fecunda esta célula, completará su segunda división meiótica y producirá un segundo cuerpo polar. Los cromosomas de los dos gametos se unen en el cigoto.

produce una célula que contiene todo el citoplasma —el óvulo maduro— y un cuerpo polar. El segundo cuerpo polar, al igual que el primero, finalmente se fragmenta y desaparece.

Al cabo de 12 horas después de la fecundación desaparece la membrana nuclear en el óvulo, y al número haploide de cromosomas (23) en el óvulo se le unen el número haploide de cromosomas de la célula espermática. Es así como se forma un huevo fecundado, o **cigoto**, que contiene el número diploide de cromosomas (46) (figura 20-39). Los *gemelos monocigóticos* (gemelos idénticos) se derivan de un cigoto único que se divide y se convierte en dos embriones, mientras que los *gemelos dicigóticos* (gemelos fraternales) se derivan de dos cigotos diferentes producidos por dos ovocitos ovulados fecundados por dos espermatozoides diferentes.

Cabe hacer notar que la célula espermatozoide contribuye al cigoto con más que el grupo paterno de cromosomas. El espermatozoide, no el ovocito, contribuye al centrosoma, que se necesita para la organización de microtúbulos hacia el aparato del huso (sección 3.5) que separa cromosomas duplicados durante la mitosis. La pieza media del espermatozoide lleva algunas mitocondrias hacia el ovocito durante la fecundación, pero éstas no contribuyen al embrión. Las mitocondrias paternas, con su contenido de DNA mitocondrial, son eliminadas rápidamente en el cigoto mediante un proceso de autofagia (sección 3.2). Como resultado, todo el DNA mitocondrial en una persona es heredado del ovocito de la madre.

Un ovocito secundario que ha sido ovulado pero no fecundado no completa su segunda división meiótica, pero se desintegra 12 a 24 horas después de la ovulación. Por tanto, no puede ocurrir la fecundación si el coito ocurre después de un día siguiente a la ovulación. En cambio, los espermatozoides pueden sobrevivir hasta tres días en el sistema reproductor femenino. Por consiguiente, la fecundación se presenta si tiene lugar el coito en el periodo de tres días previo al día de la ovulación.

APLICACIÓN CLÍNICA

El Premio Nobel en Fisiología o Medicina de 2010 fue otorgado a un fisiólogo británico por ser el pionero en la **fecundación *in vitro* (IVF)**, una técnica en la cual ovocitos son fecundados fuera del cuerpo y después implantados en el útero. Se administran gonadotropinas a la mujer para favorecer el desarrollo de múltiples folículos ováricos, después de lo cual se realiza ecografía transvaginal. Después se utiliza la ecografía transvaginal como guía para la activación del líquido folicular, que contiene ovocitos secundarios, a partir de los folículos en crecimiento. Muy a menudo se emplea luego una pipeta de vidrio para inyectar un solo espermatozoide capacitado a través de la zona pelúcida y hacia el citoplasma de un ovocito secundario (figura 20-40), mediante una técnica llamada **inyección intracitoplásmica de espermatozoide** (**ICSI**, *intracytoplasmic sperm injection*). Se utiliza la ICSI para producir varios embriones, los cuales crecen *in vitro* durante tres días (hasta la etapa de ocho células) o cinco días (hasta la etapa de blastocistos). Tres o más de estos embriones son transferidos al útero de la mujer y los embriones restantes se conservan congelados en nitrógeno líquido. Esta técnica ha permitido quedar embarazadas a mujeres que por diversas razones son estériles, lo que hasta la fecha ha dado lugar al nacimiento de alrededor de cuatro millones de bebés.

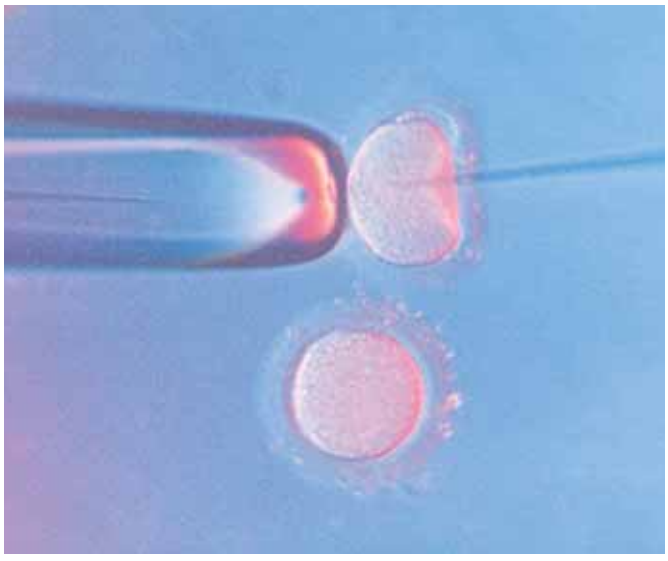


Figura 20-40 **Fecundación *in vitro*.** Se utiliza una aguja (la sombra del lado derecho) para inyectar un solo espermatozoo en un ovocito humano *in vitro*.

Desdoblamiento y formación del blastocisto

Hacia las 30 a 36 horas después de la fecundación, el cigoto se divide mediante mitosis —un proceso llamado **desdoblamiento**— en dos células más pequeñas. A partir de entonces la tasa de desdoblamiento se acelera. Un segundo desdoblamiento, que ocurre casi 20 horas después de la fecundación, produce cuatro células. Un tercer desdoblamiento ocurre unas 50 a 60 horas después de la fecundación produce una esfera de ocho células llamada **mórula** ("mora"). Este embrión en etapa muy temprana entra en el útero tres días después que ha ocurrido la ovulación (figura 20-41).

El desdoblamiento persistente produce una mórula que consta de 32 a 64 células hacia el cuarto día después de la fecundación. El embrión se mantiene no adherido a la pared uterina durante los siguientes dos días, periodo durante el cual experimenta cambios que lo convierten en una estructura hueca llamada **blastocisto** (figura 20-42). El blastocisto consta de dos partes: 1) una *masa celular interna,* que se convertirá en el feto y 2) un corion circundante, que se convertirá en parte de la placenta. Las células que forman el corion se denominan *células del trofoblasto.*

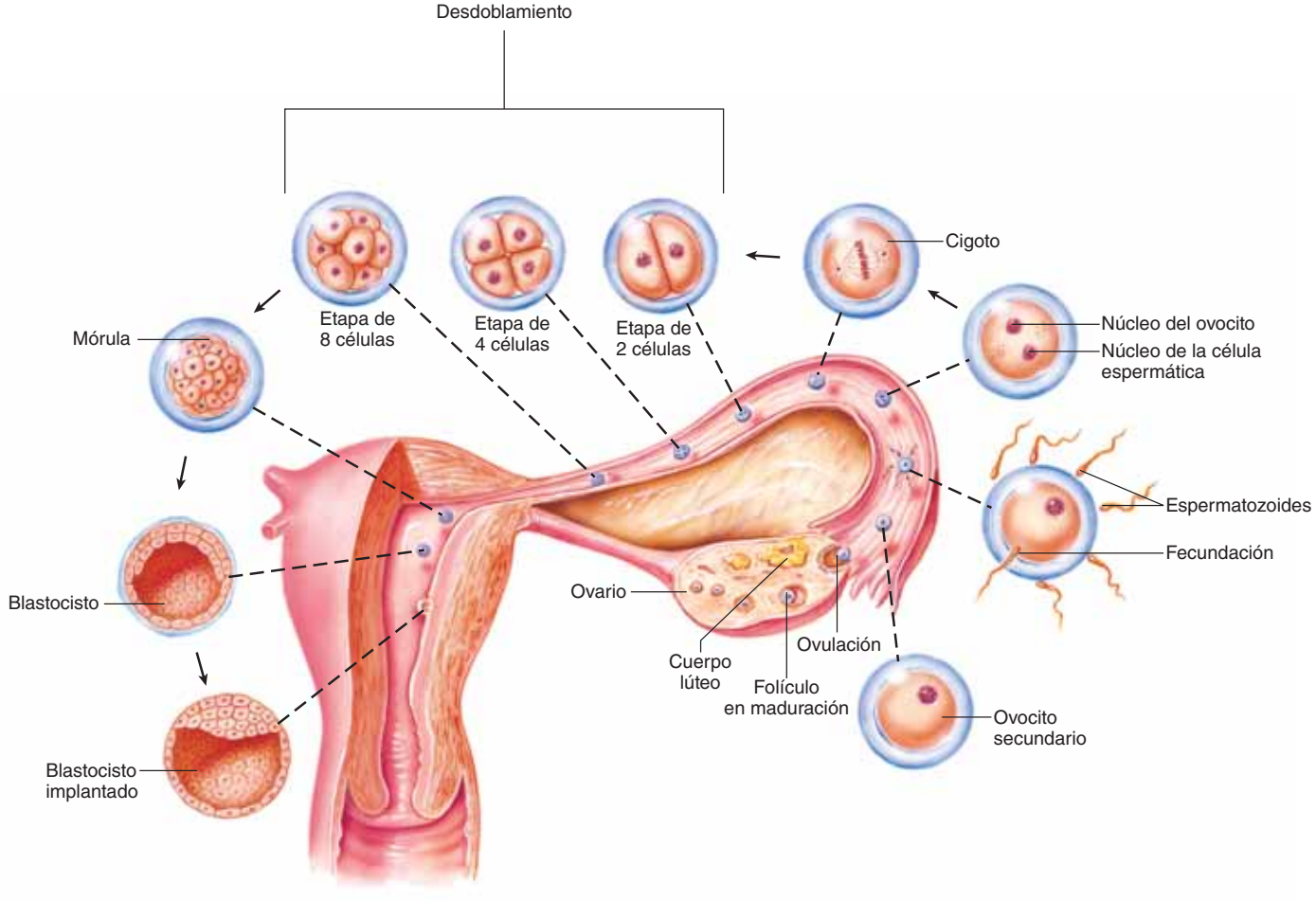
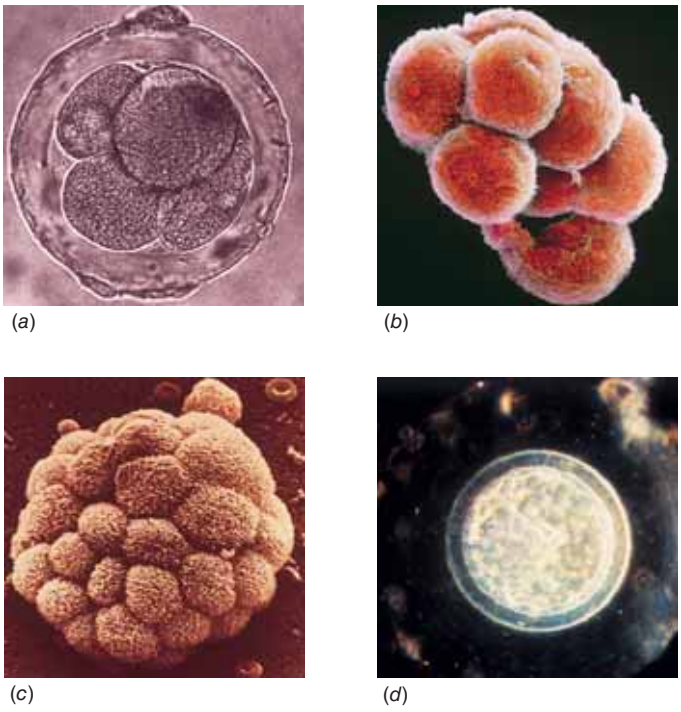


Figura 20-41 **Fecundación, desdoblamiento y formación de un blastocisto.** Un esquema que muestra el ciclo ovárico, la fecundación y los episodios de la primera semana después de la fecundación. La implantación del blastocisto comienza entre el quinto y el séptimo día y, por lo general, concluye hacia el décimo día. AP|R



(*a*) (*b*) (*c*) (*d*)

Figura 20-42 Microfotografías electrónicas de barrido del desarrollo humano preembrionario. Un óvulo humano fecundado en un laboratorio (*in vitro*) se observa en *a*) la etapa de cuatro células. Esto va seguido de *b*) desdoblamiento en la etapa de 16 células y la formación de *c*) una mórula y *d*) un blastocisto.

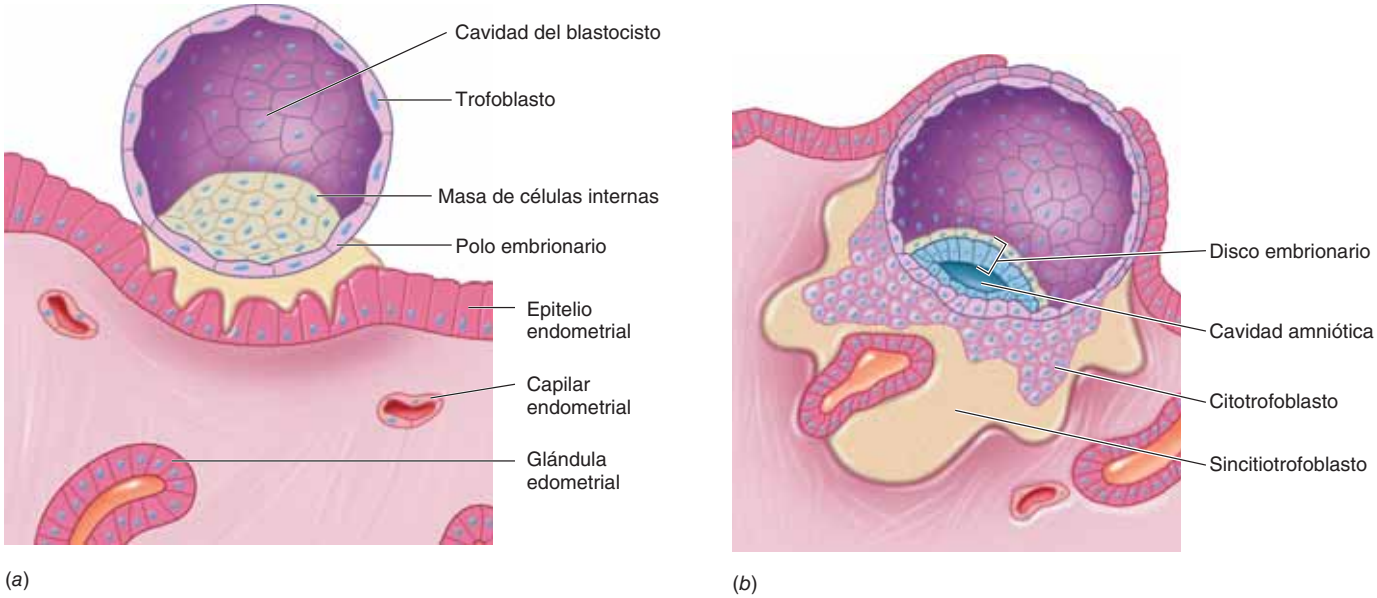
El sexto día después de la fecundación, el blastocisto se adhiere a la pared uterina de manera que el lado que contiene la masa celular interna queda colocado contra el endometrio. Las células del trofoblasto producen enzimas que permiten al blastocisto penetrar hacia el endometrio grueso. Esto comienza el proceso de **implantación** o **nidación** y hacia el séptimo a décimo día el blastocisto queda completamente sepultado en el endometrio (figura 20-43). Alrededor de 75% de todos los embarazos que se pierden se deben a una falta de implantación y, en consecuencia, no son reconocidos como embarazos.

Células precursoras embrionarias y clonación

Sólo el ovocito fecundado y cada una de las células de desdoblamiento inicial, son **totipotenciales**, término que designa su capacidad para crear todo el organismo si se implanta en el úte-

APLICACIÓN CLÍNICA

La progesterona secretada por el cuerpo lúteo de la mujer es necesaria para que el endometrio brinde soporte al embrión implantado y mantenga el embarazo. Un fármaco descubierto en Francia y autorizado para uso en EUA favorece el aborto al bloquear los receptores de progesterona de las células endometriales. Este fármaco, llamado **RU486**, tiene el nombre genérico de **mifepristona**. Cuando se combina con una pequeña cantidad de una prostaglandina, que estimula las contracciones del miometrio, RU486 puede hacer que el endometrio esfacele y se lleve consigo al embrión. A la mifepristona a veces se le conoce como la "píldora del aborto" y ha generado controversias en EUA. En un estudio reciente se observó que la mifepristona seguida de tratamiento con prostaglandina tenía una eficacia de 96 a 99% para terminar los embarazos de 49 días o menos.



(*a*) (*b*)

Figura 20-43 Implantación del blastocisto. *a*) Un diagrama que muestra el blastocisto adherido al endometrio en el día seis, aproximadamente, *b*) implantación del blastocisto en el día 9 o 10.

ro. Sin embargo, los núcleos de las células somáticas del adulto pueden reprogramarse para volverse totipotenciales si son trasplantados en el citoplasma del óvulo. A través de este *transporte nuclear de célula somática* es posible la clonación de todo un organismo adulto (a menudo denominada *clonación reproductora*) y, de hecho, se ha logrado en corderos, ganado vacuno, perros y otros animales. Esta técnica no ha funcionado bien en seres humanos, pero un reporte reciente mostró que la transferencia de un núcleo desde una célula donante diploide hacia un óvulo que aún contuvo sus cromosomas haploides permitió la producción de un blastocisto (aunque todas las células fueron triploides, con tres grupos de cromosomas). El posible empleo de esta técnica para clonar seres humanos se ha condenado ampliamente por los científicos y otras personas por múltiples razones, entre ellas, la baja probabilidad de producir niños sanos.

Parte de las razones de la escasa probabilidad de éxito de la clonación reproductora tiene que ver con los procesos de impronta genómica mencionados en la sección 20.1. En la reproducción normal, la cromatina paterna (del espermatozoide) es "marcada" por cambios epigenéticos, como la metilación de DNA, de manera diferente a la cromatina materna (en el óvulo). Los alelos maternos y paternos de muchos genes se expresan de manera diferente en el embrión, y esta diferente expresión génica (impronta genética) es necesaria para el desarrollo y las funciones normales. Sin embargo, si se forma un embrión mediante transporte nuclear de célula somática, toda la cromatina se deriva de la misma célula somática, de manera que está sujeta a los mismos cambios epigenéticos. Esto puede causar anomalías en la expresión del gen improntado, que puede originar anomalías en los animales que se han clonado.

La clonación reproductora difiere del empleo del transporte nuclear de células somáticas para producir líneas de células precursoras para el tratamiento de las enfermedades, un procedimiento denominado *clonación terapéutica*. Una vez que el embrión ha alcanzado la etapa de blastocisto *in vitro*, se aíslan y se cultivan las células de la masa celular interna. Estas células denominadas **células precursoras embrionarias** (**ES**, *embryonic stem*) son **pluripotenciales**: pueden formar todos los tejidos del organismo pero no el trofoblasto y, por tanto, no se pueden utilizar para la clonación reproductora. El estado pluripotente de las células madre embrionarias es mantenido por tres factores de transcripción centrales. Los *factores de transcripción* son proteínas que reconocen genes específicos y activan o inhiben su transcripción (producción de mRNA; sección 3.3). Los científicos han usado este concepto para inducir células adultas a hacerse pluripotentes (véase más adelante).

Muchas personas esperan que las células ES producidas de esta manera pudieran activarse para diferenciarse en neuronas liberadoras de dopamina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, otras neuronas para el tratamiento de las lesiones de la médula espinal, células β secretoras de insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y otros tipos de células para tratar enfermedades que en la actualidad son incurables. Un paciente no rechazaría los mecanismos inmunitarios de estas células si se derivasen utilizando al paciente como el donante del núcleo para transferencia nuclear de célula somática. Sin embargo, en la primera aplicación terapéutica de las células ES, los pacientes con lesión de la médula espinal recibirán células precursoras de oligodendrocito desarrolladas de uno de los linajes de células precursoras embrionarias originales, por tanto, necesitarán fármacos para suprimir el rechazo inmunitario de estas células.

En contraste con las células ES, las **células precursoras del adulto** se encuentran en sitios protegidos donde es necesaria la renovación de las células especializadas en el cuerpo adulto. Por ejemplo, las células precursoras neurales están situadas en el hipocampo (figura 8-15) y la zona subventricular del encéfalo; las células precursoras epiteliales se encuentran en las criptas intestinales (figura 18-10) y en la prominencia de los folículos pilosos (figura 1-23); y las células precursoras hematopoyéticas se encuentran en la médula ósea (figura 13-4).

A las células precursoras del adulto se les ha descrito como **multipotentes**, porque pueden dar origen a diferentes tipos de célula diferenciada. Por ejemplo, las células precursoras neurales originan neuronas y células gliales, y las células precursoras hematopoyéticas dan lugar a diferentes tipos de células sanguíneas. En general, se considera que las células progenitoras del adulto se diferencian en células características de su órgano y no saltan a través de las líneas de la **capa germinal** (tejido embrionario). Las capas germinales embrionarias son *ectodermo* (da origen a la epidermis y los tejidos neurales), *mesodermo* (da origen a los tejidos conjuntivos y al tejido muscular) y *endodermo* (origina el epitelio de los pulmones, el intestino y sus derivados). En la figura 20-45*a* se ilustran las tres capas germinales. Las células precursoras del adulto pueden tener cierta flexibilidad dentro de las limitaciones de las capas germinales embrionarias, como el cambiar desde el tejido medular óseo hasta el tejido muscular (porque ambos se derivan del mesodermo). Por ejemplo, las células precursoras de la médula ósea pueden diferenciarse en células miocárdicas, que pueden ayudar a reparar el infarto de miocardio y fibras de músculo esquelético, que pueden ser útiles en el tratamiento de la distrofia muscular. Sin embargo, estas limitaciones de la capa germinativa pueden no ser siempre aplicables. En un informe reciente, los espermatogonios (células precursoras espermatógenas) obtenidos de testículos humanos, al parecer se diferenciaron en células somáticas de las tres capas germinales *in vitro*. Esto indica que los espermatogonios pueden volverse pluripotentes cuando se cultivan bajo condiciones apropiadas.

Investigaciones recientes demostraron que los fibroblastos humanos adultos diferenciados podrían modificarse hacia células precursoras pluripotenciales mediante el empleo de retrovirus (similares al HIV; figura 15-3) para insertar cuatro genes humanos, que codifican cuatro factores de transcripción, en el DNA de la célula. Las células reprogramadas, que los científicos llamaron **células precursoras pluripotenciales inducidas** (**iPS**, *induced pluripotent stem*), al parecer son pluripotentes, al igual que las células precursoras embrionarias. La observación de que células iPS derivadas de ratón pueden usarse para generar ratones enteros demuestran que de hecho son células madre pluripotentes. Este descubrimiento importante ha sido motivo de gran interés, pues las células iPS se pueden utilizar para: 1) generar gran cantidad de linajes celulares con diferentes enfermedades genéticas, de manera que se puedan estudiar los mecanismos de las enfermedades; 2) evaluar de qué manera diferentes fármacos actúan en esas enfermedades; 3) evaluar la eficacia y la toxicidad de los fármacos sobre las células de personas con diferencias genéticas, y 4) producir células precursoras que se puedan utilizar para tratar muchas enfermedades. Últimamente, esta esperanza se ha fortalecido con un estudio que muestra que un modelo de ratón de anemia drepanocítica podía corregirse utilizando células iPS.

Un campo denominado **medicina regenerativa** implica el desarrollo de futuros tratamientos farmacológicos mediante

el uso de células precursoras. Las células precursoras embrionarias, derivadas utilizando un núcleo del paciente insertado en el citoplasma de un ovocito no fecundado (la técnica de la transferencia nuclear celular somática, antes descrita), puede desarrollarse para formar tejidos que son tolerados por el sistema inmunitario del huésped. Asimismo, las células iPS derivadas de los fibroblastos de un paciente pueden producir tejidos diferenciados que no serán rechazados inmunitariamente. Sin embargo, existen diferencias entre las células iPS y las células precursoras embrionarias, entre ellas, un gran número de lugares donde los cuatro genes del factor de transducción sean insertados por el virus en el DNA del huésped. Éstos pueden causar alteraciones genéticas y provocar la formación de tumores ocasionando cáncer. Asimismo, se ha encontrado que las células iPS tienen cambios epigenéticos (de manera específica, metilación de DNA; sección 3.5) característicos de sus células de origen más que de células madre embrionarias. Se desconoce la importancia de esto en la medicina regenerativa.

En un avance reciente interesante, los científicos produjeron células iPS a partir de fibroblastos derivados de pacientes con enfermedad de Parkinson. Estos científicos luego pudieron eliminar los cuatro genes de transducción de las células iPS y activar estas células para que se diferenciaran en neuronas dopaminérgicas. Tales neuronas podían utilizarse para aprender la forma esporádica de la enfermedad de Parkinson (la variante más frecuente) y cabe esperar que sea la base para tratamientos futuros. También se están desarrollando otras técnicas para generar células iPS sin dejar los genes transformadores en la cromatina del huésped. Junto con la demostración reciente de que las células iPS derivadas de los fibroblastos de una persona con ALS (capítulo 12) pueden diferenciarse neuronas motoras, estos informes y otros fomentan la esperanza de los posibles beneficios terapéuticos de las células iPS en la medicina regenerativa. Sin embargo, los científicos advierten que las células iPS difieren entre sí y de las células precursoras embrionarias, lo que complica la evaluación de su tolerabilidad.

Para sortear problemas potenciales de células iPS, los científicos recientemente reportaron que podían convertir directamente células fibroblasto de piel de ratón y de ser humano hacia neuronas funcionantes. Dado que los fibroblastos se derivan de mesodermo embrionario y neuronas del ectodermo embrionario, este es un ejemplo de *transdiferenciación* (conversión de una célula adulta directamente en otra) que cruza capas germinales. Un grupo reportó producir neuronas liberadoras de dopamina derivadas de los fibroblastos de pacientes con enfermedad de Parkinson, mientras que otro grupo reportó producir neuronas liberadoras de glutamina a partir de los fibroblastos de pacientes tanto normales como con enfermedad de Alzheimer. Otros reportes han demostrado la capacidad para convertir fibroblastos de ratón directamente en células miocárdicas, neuronas, células madre hematopoyéticas, y otras. Con todo, al igual que con las células iPS, se requiere más investigación para determinar la seguridad de esta técnica y su eficacia.

Implantación del blastocisto y formación de la placenta

Si no tiene lugar la fecundación, el cuerpo amarillo empieza a disminuir su secreción de esteroides unos 10 días después de la ovulación. Esta supresión de esteroides ováricos con la muerte del cuerpo amarillo causa desprendimiento del endometrio (menstruación) después del día 28 del ciclo típico. Si han ocurrido fecundación e implantación, es obvio que estos eventos se deben evitar para mantener el embarazo.

Gonadotropina coriónica

El blastocisto se salva de ser eliminado con el endometrio al secretar una hormona que evita de manera indirecta la menstruación. Incluso antes del sexto día, cuando ocurre la implantación, las células del trofoblasto del corion secretan **gonadotropina coriónica**, o **hCG** (la *h* representa "humano"). Esta hormona es idéntica a la LH en cuanto a sus efectos, y por tanto permite mantener el cuerpo lúteo más allá del tiempo en que por lo demás experimentaría regresión. Por tanto, se mantiene la secreción de estradiol y progesterona y normalmente se evita la menstruación.

APLICACIÓN CLÍNICA

Todas las **pruebas de embarazo** analizan la presencia de hCG en la sangre o en la orina debido a que esta hormona es secretada por el blastocisto, pero no por las glándulas endocrinas de la madre. Las pruebas de embarazo modernas detectan la subunidad β de hCG, que es singular a la hCG y proporciona la menor cantidad de reacción cruzada con otras hormonas. Los inmunoanálisis exactos y sensibles para hCG en las pruebas de embarazo utilizan anticuerpos producidos por una clona de linfocitos —denominados *anticuerpos monoclonales*; sección 15.4— contra la subunidad β específica de hCG. Los estuches para diagnóstico de embarazo en el domicilio que utilizan estos anticuerpos por lo general son exactos en la semana siguiente al primer periodo menstrual fallido.

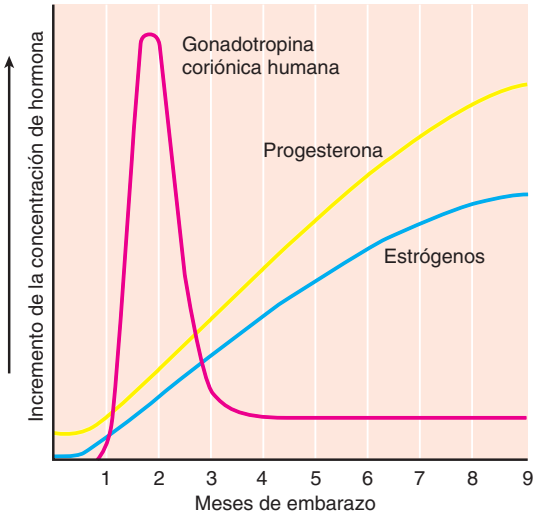


Figura 20-44 Secreción de gonadotropina coriónica humana (hCG). Esta hormona es secretada por las células del trofoblasto durante el primer trimestre del embarazo y mantiene el cuerpo lúteo de la madre durante las primeras cinco semanas y media. Después de este tiempo, la placenta se convierte en la principal glándula productora de hormonas sexuales, secretando cantidades crecientes de estrógeno y progesterona durante todo el embarazo.

La secreción de hCG disminuye hacia la décima semana del embarazo (figura 20-44). De hecho, es necesaria esta hormona sólo durante las primeras 5 a 6 semanas del embarazo debido a que la propia placenta se convierte en una glándula de secreción activa de hormonas esteroides. Hacia la quinta a sexta semana, el cuerpo lúteo de la madre comienza a experimentar regresión (incluso en la presencia de hCG), pero para este tiempo la placenta está secretando más que las cantidades suficientes de esteroides para mantener el endometrio y evitar la menstruación.

PISTAS de investigación clínica

Las pruebas de embarazo de Gloria fueron negativas.

- ¿Qué sustancia química de un estuche para diagnóstico evalúa su embarazo?
- Si la prueba de embarazo ha dado positivo, ¿cómo se explicaría la amenorrea de Gloria?

Membranas coriónicas

Entre los días 7 y 12, a medida que el blastocisto se integra completamente en el endometrio, el corion se convierte en una estructura con una capa de dos células de espesor que consta de una capa de *citotrofoblasto* interna y una capa externa de *sincitiotrofoblasto* (figura 20-43*b*). Mientras tanto, la masa interna de células (que se convertirá en el feto) también desarrolla dos capas de células. Éstas son el **ectodermo** (que formará el sistema nervioso y la piel) y el **endodermo** (que finalmente formará el intestino y sus derivados). En esta etapa aún no se observa una tercera capa embrionaria media: el **mesodermo**. El embrión en esta etapa es un disco de dos capas de espesor separado del citotrofoblasto del corion por una **cavidad amniótica**.

A medida que el sincitiotrofoblasto invade el endometrio, secreta enzimas que digieren proteína y que crean múltiples cavidades llenas de sangre en el tejido materno. El citotrofoblasto luego forma proyecciones o *vellosidades* (figura 20-45) que crecen en estas reservas de sangre venosa y producen una estructura de aspecto foliado llamada **corion frondoso** (*frondoso*, "hoja"). Esto ocurre sólo en el lado del corion que da hacia la pared uterina. Al crecer las estructuras embrionarias, el otro lado del corion sobresale hacia la cavidad del útero, pierde sus vellosidades y adopta un aspecto liso.

Puesto que la membrana coriónica se deriva del cigoto, que hereda los genes paternos que producen proteínas extrañas a la madre, los científicos por mucho tiempo se han planteado por qué el sistema inmunitario de la madre no ataca a los tejidos embrionarios. Al parecer, la placenta es un lugar "inmunitariamente privilegiado". Algunos estudios señalan que esta protección inmunitaria puede deberse al ligando de FAS, que es producido por el citotrofoblasto. Los linfocitos T producen un receptor de superficie llamado FAS (sección 15.3). La unión de FAS al ligando de FAS detona la apoptosis (suicidio celular) de estos linfocitos, evitando que ataquen a la placenta.

Formación de la placenta y del saco amniótico

A medida que el blastocisto se implanta en el endometrio y se desarrolla el corion, las células del endometrio también experimentan modificaciones. Estos cambios, que comprenden el crecimiento celular y la acumulación de glucógeno, en conjun-

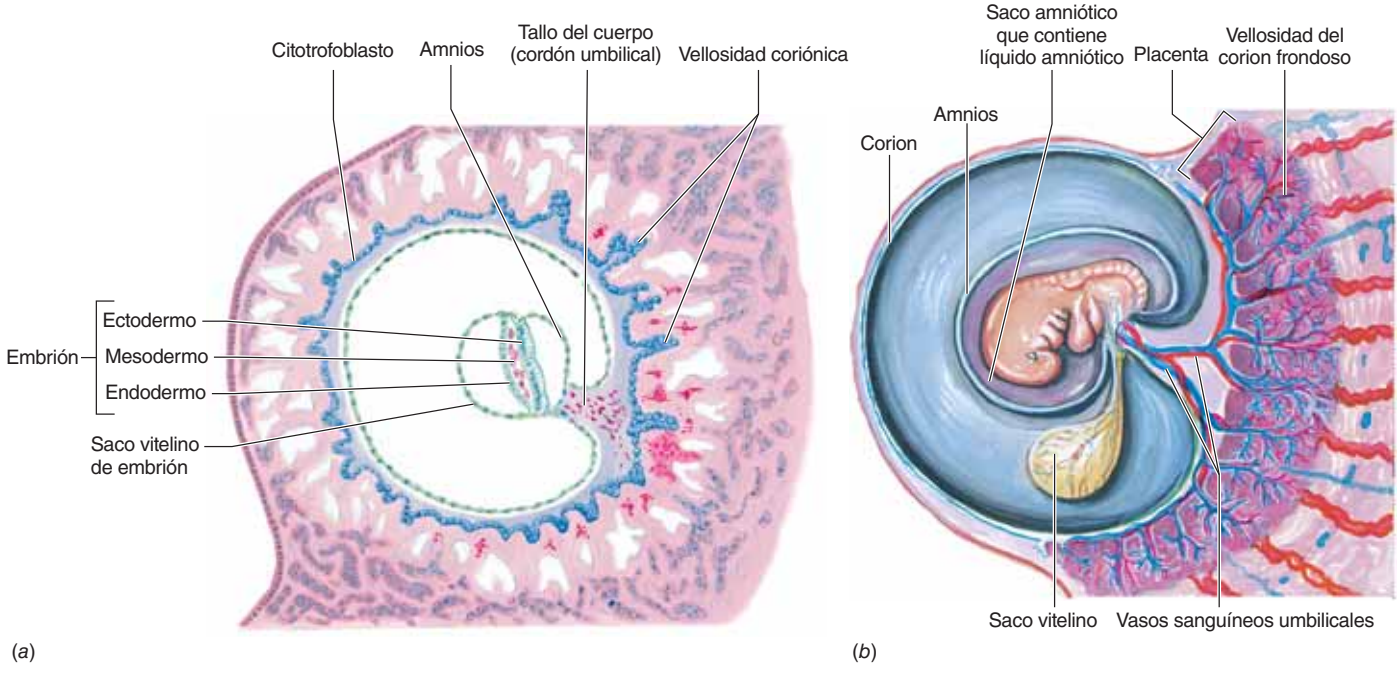


Figura 20-45 **Membranas extraembrionarias.** Después que el sincitiotrofoblasto ha creado cavidades llenas de sangre en el endometrio, estas cavidades son invadidas por extensiones del citotrofoblasto *a*). Estas extensiones, o vellosidades, se ramifican ampliamente para producir el corion frondoso *b*). El embrión en etapa de desarrollo está rodeado por una membrana denominada amnios.

to se denominan *reacción decidual*. Esto se debe a que el tejido materno en contacto con el corion frondoso se llama **decidua basal**. Estas dos estructuras —corion frondoso (tejido fetal) y decidua basal (tejido materno)— en conjunto forman la unidad funcional denominada **placenta**.

Las células del citotrofoblasto (figuras 20-43*b* y 20-45*a*) de las vellosidades coriónicas invaden las arterias espirales del endometrio. Como resultado, hacia el final del segundo trimestre, las arterias espirales se han remodelado en tubos dilatados revestidos por el citotrofoblasto. Éstos producen una escasa resistencia vascular, de manera que fluye más sangre materna hacia la placenta.

La placenta humana de forma de disco en su superficie externa está en continuidad con la parte lisa del corion, que sobresale hacia la cavidad uterina. Justo debajo de la cavidad coriónica se encuentra el amnios, que ha crecido para envolver todo el embrión (figura 20-46). El embrión, junto con su cordón umbilical, está situado dentro del **saco amniótico** lleno de líquido.

El líquido amniótico se forma inicialmente como una secreción isotónica. Despúes, aumenta el volumen y la concentración es modificada por la orina del feto. El líquido amniótico también contiene células que se esfacelan del feto, la placenta y el saco amniótico. Puesto que todas estas células se derivan del mismo óvulo fecundado, todas tienen la misma composición genética. Se pueden detectar muchas anomalías genéticas mediante la aspiración de este líquido y el examen de las células que se obtienen de esta manera. A este procedimiento se le denomina **amniocentesis** (figura 20-47).

La amniocentesis suele llevarse a cabo alrededor de la decimosexta semana del embarazo. Para este tiempo el saco

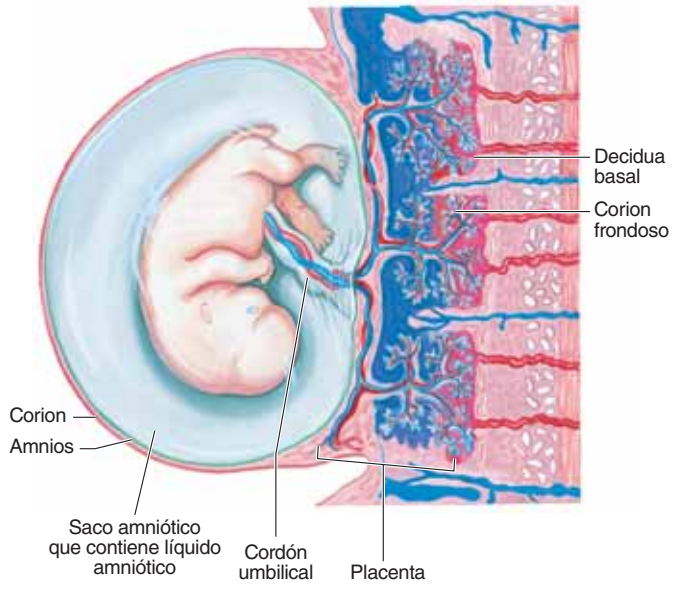


Figura 20-46 **Saco amniótico y placenta.** La sangre del embrión es transportada desde el corion frondoso y hacia el mismo por las arterias y venas umbilicales. El tejido materno entre las vellosidades coriónicas se conoce como decidua basal; este tejido, junto con las vellosidades coriónicas, forman la placenta funcional. El espacio entre el corion y el amnios está obliterado y el feto se encuentra dentro del saco amniótico lleno de líquido.

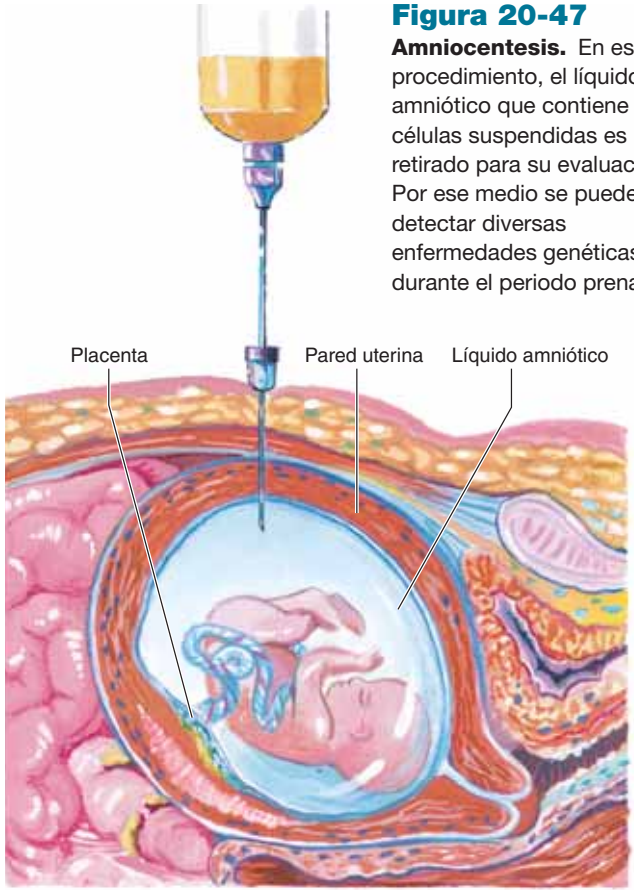


Figura 20-47 **Amniocentesis.** En este procedimiento, el líquido amniótico que contiene las células suspendidas es retirado para su evaluación. Por ese medio se pueden detectar diversas enfermedades genéticas durante el periodo prenatal.

APLICACIÓN CLÍNICA

El líquido amniótico que se retira contiene células fetales en una concentración demasiado baja para permitir la determinación directa de los trastornos genéticos o cromosómicos. Por tanto, estas células deben cultivarse *in vitro* durante 10 a 14 días antes que se presenten en números suficientes para las pruebas de laboratorio necesarias. En la actualidad se dispone de un método más nuevo llamado **biopsia de vellosidad coriónica** para detectar trastornos genéticos en una etapa más temprana que la permitida mediante la amniocentesis. En la biopsia de la vellosidad coriónica se inserta un catéter a través del cuello uterino hasta el corion y se obtiene una muestra de una vellosidad coriónica mediante aspiración o sección. Se pueden llevar a cabo pruebas genéticas en forma directa en la muestra de la vellosidad porque contiene un número mucho mayor de células fetales en una muestra de líquido amniótico. La biopsia de la vellosidad coriónica proporciona información genética a las 12 semanas de gestación. En cambio, la amniocentesis no puede proporcionar tal información antes de las 20 semanas, aproximadamente.

La *determinación del sexo fetal no invasiva* ahora es posible usando sangre de la madre. En estos análisis, se amplifican y analizan secuencias de DNA del cromosoma Y (incluso SRY; sección 20.1) de un feto varón que entran a la sangre de la madre. Estos análisis al parecer son bastante exactos después de las 20 semanas de gestación, pero inexactos antes de las siete semanas.

amniótico contiene entre 175 y 225 ml de líquido. Mediante el examen de los cromosomas se pueden detectar enfermedades genéticas como el síndrome de Down (que se caracteriza por tres en vez de dos cromosomas número 21); enfermedades como la de Tay-Sachs, en la cual la degeneración de las vainas de mielina se debe a una enzima defectuosa y se puede detectar mediante técnicas bioquímicas.

Las principales anomalías estructurales que pueden no ser previsibles con el análisis genético a menudo se pueden detectar mediante ecografía. Las vibraciones de las ondas de sonido se reflejan de la interfaz de los tejidos con diferentes densidades —como la interfaz entre el feto y el líquido amniótico— y se utiliza para producir una imagen. Esta técnica es tan sensible que se puede utilizar para detectar un latido cardiaco fetal varias semanas antes de que se pueda escuchar utilizando un estetoscopio.

Intercambio de moléculas a través de la placenta

Las *arterias umbilicales* abastecen de sangre fetal a los vasos dentro de las vellosidades del corion frondoso en la placenta; esta sangre circula en las vellosidades y regresa al feto a través de la vena umbilical. La sangre materna es abastecida y drenada de las cavidades presentes en la decidua basal que están situadas entre las vellosidades coriónicas (figura 20-48). Debido a la estructura de la placenta, sólo dos capas de células separan moléculas en la sangre materna de las moléculas en la sangre fetal. De esta manera, la sangre materna y la sangre fetal son llevadas cerca una de otra, pero nunca se mezclan dentro de la placenta.

La placenta es un lugar que sirve para el intercambio de gases y otras moléculas entre la sangre materna y la fetal. El oxígeno se difunde desde la madre hasta el feto y el dióxido de carbono se difunde en la dirección opuesta. Las moléculas nutrientes y los productos residuales también pasan entre la sangre materna y la fetal; después de todo, la placenta es el único vínculo entre el feto y el mundo externo.

Sin embargo, la placenta no sólo es un conducto pasivo para el intercambio entre la sangre materna y la fetal. Tiene una tasa metabólica muy elevada y utiliza casi un tercio de todo el oxígeno y la glucosa que abastece la sangre materna. De hecho, la tasa de síntesis de proteína es más elevada en la placenta que en el hígado. Al igual que el hígado, la placenta produce una gran variedad de enzimas capaces de convertir las hormonas y los fármacos exógenos en moléculas menos activas. De esta manera, las moléculas potencialmente peligrosas presentes en la sangre materna a menudo se evita que lesionen al feto.

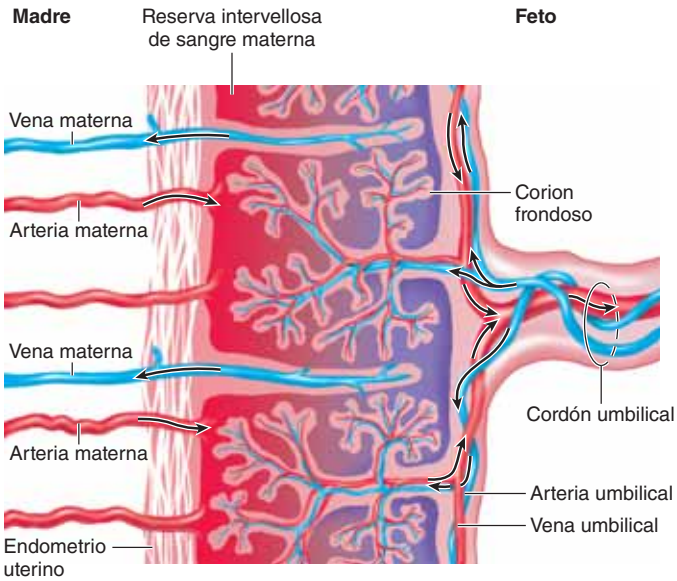


Figura 20-48 Circulación de la sangre en la placenta. La sangre materna es suministrada y evacuada de los espacios entre las vellosidades coriónicas. La sangre fetal es llevada a los vasos sanguíneos dentro de las vellosidades por ramas de la arteria umbilical y es evacuada por ramas de la vena umbilical.

Funciones endocrinas de la placenta

La placenta secreta hormonas esteroides y hormonas proteínicas. Estas últimas son **gonadotropina coriónica (hCG)** y **somatomamotropina coriónica (hCS)**, las cuales tienen acciones similares a las de algunas hormonas de la adenohipófisis (cuadro 20-7). La gonadotropina coriónica tiene efectos similares a

Cuadro 20-7 | Hormonas secretadas por la placenta

Hormonas	Efectos
Hormonas parecidas a las hipofisarias	
Gonadotropina coriónica (hCG)	Similares a los de la LH; mantiene el cuerpo lúteo de la madre durante las primeras 5 1/2 semanas del embarazo; puede intervenir en la supresión del rechazo inmunoneurológico del embrión; también muestra actividad parecida a la de la PSH
Somatomamotropina coriónica (hCS)	Similar a la prolactina y la hormona de crecimiento; en la madre, la hCS favorece el incremento de la degradación de los lípidos y la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo y fomenta la no utilización de la glucosa para que la utilice el feto (efectos "diabeticoides")
Esteroides sexuales	
Progesterona	Ayuda a mantener el endometrio durante el embarazo; ayuda a suprimir la secreción de gonadotropina; estimula el desarrollo del tejido alveolar en las glándulas mamarias
Estrógenos	Ayuda a mantener el endometrio durante el embarazo; ayuda a suprimir la secreción de gonadotropina; ayuda a estimular el desarrollo de la glándula mamaria; inhibe la secreción de prolactina; favorece la sensibilidad uterina a la oxitocina; estimula el desarrollo de los conductos en las glándulas mamarias

la LH, según se describió antes; también tiene la capacidad de estimular a la glándula tiroides, al igual que la TSH hipofisaria. Además, la somatomamotropina coriónica tiene acciones similares a las dos hormonas hipofisarias: la hormona de crecimiento y la prolactina. Las hormonas placentarias hCG y hCS duplican, por tanto, las acciones de cuatro hormonas hipofisarias anteriores.

Hormonas de la placenta parecidas a las de la hipófisis

Ya se describió la importancia de la gonadotropina coriónica para mantener el cuerpo lúteo de la madre durante las primeras cinco y media semanas del embarazo. Asimismo, hay pruebas de que la hCG de alguna manera puede ayudar a evitar el rechazo inmunitario del embrión que se implanta.

La somatomamotropina coriónica actúa en conjunto con la hormona de crecimiento de la hipófisis de la madre para producir un efecto diabeticoide en la mujer embarazada. Estas dos hormonas favorecen: 1) la lipólisis y el aumento de la concentración de ácidos grasos en el plasma; 2) la falta de utilización de glucosa por los tejidos maternos y, por tanto, un incremento de las concentraciones sanguíneas de glucosa, y 3) poliuria (excreción de grandes volúmenes de orina), originando de esta manera un grado de deshidratación y sed. Este efecto diabeticoide en la madre ayuda a garantizar un aporte suficiente de glucosa para la placenta y el feto, que (al igual que el cerebro) utiliza glucosa como su fuente de energía primaria). En tanto, las células β de los islotes pancreáticos de la madre proliferan durante el embarazo para proporcionar más insulina, de manera que normalmente se evita la aparición de *diabetes gestacional* (sección 11.6).

Hormonas esteroides de la placenta

Después de las primeras 5 $^{1}/_{2}$ semanas del embarazo, cuando el cuerpo lúteo experimenta regresión, la placenta se convierte en la principal glándula productora de esteroides sexuales. A consecuencia de la secreción placentaria, la concentración sanguínea de estrógenos aumenta a grados que son más de 100 veces mayores de los que existen al principio del embarazo. La placenta también secreta grandes cantidades de progesterona, modificando el cociente estrógeno/progesterona en la sangre de 100:1 al inicio del embarazo a cerca de 1:1 hacia el término. La progesterona "calma" el útero durante el embarazo al inhibir genes que codifican para proteínas uterinas que promueven el trabajo de parto: proteínas conexina para uniones intercelulares comunicantes (conexiones comunicantes) entre las células miometriales y las proteínas receptoras de oxitocina.

Sin embargo, la placenta es una "glándula endocrina incompleta" pues no puede producir estrógeno y progesterona sin la ayuda de los precursores que le abastecen tanto la madre como el feto. Por ejemplo, la placenta no puede producir colesterol a partir de acetato de manera que debe abastecerse del colesterol presente en la circulación de la madre. El colesterol, que es un esteroide que contiene 27 carbonos, puede entonces ser convertido por las enzimas de la placenta en esteroides que contienen 21 carbonos —como la progesterona—. Sin embargo, la placenta carece de las enzimas necesarias para convertir progesterona en andrógenos (los cuales tienen 19 carbonos). Debido a esto, se necesitan andrógenos producidos por el feto

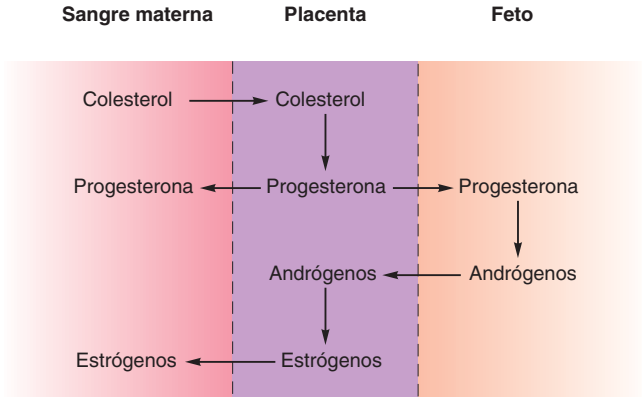


Figura 20-49 **Las interacciones entre el embrión y la placenta producen las hormonas esteroides.** La secreción de progesterona y estrógeno de la placenta exige el suministro de colesterol por la sangre de la madre y la cooperación de las enzimas fetales que convierten progesterona en andrógenos.

(principalmente por la corteza suprarrenal fetal) para que la placenta los convierta en estrógenos (figura 20-49), que tienen 18 carbonos. De este modo, el feto y la placenta funcionan juntos en la producción de hormonas esteroides, una asociación llamada **unidad fetoplacentaria**.

Además de producir estradiol, la placenta secreta grandes cantidades de un estrógeno débil llamado **estriol**. La producción de estriol incrementa 10 tantos durante el embarazo, de manera que hacia el tercer trimestre el estriol contribuye a casi 90% de los estrógenos excretados en la orina de la madre. Puesto que casi todo este estriol se deriva de la placenta (más que de los tejidos maternos), se pueden utilizar las determinaciones de estriol urinario para la evaluación clínica de la salud de la placenta.

Trabajo de parto y parto

Se necesitan potentes contracciones del útero para la expulsión del feto en una sucesión de fenómenos que se denomina **trabajo de parto**. Se sabe que estas contracciones uterinas son estimuladas por dos compuestos: 1) **oxitocina**, una hormona polipeptídica producida por el hipotálamo y liberada por la neurohipófisis (y también producida por el propio útero), y 2) **prostaglandina**, una clase de ácidos grasos cíclicos con funciones paracrinas que se producen dentro del útero. Las prostaglandinas específicas (PG) que intervienen son $PGF_{2\alpha}$ y PGE_2. De hecho, se puede provocar artificialmente el trabajo de parto mediante las inyecciones de oxitocina o con la inserción de prostaglandinas en la vagina a través de un supositorio.

Aunque se sabe que el trabajo de parto es estimulado por la oxitocina y las prostaglandinas, no se conocen bien los factores que intervienen en el inicio del trabajo de parto. En todos los mamíferos, el parto es iniciado por la activación de la corteza suprarrenal fetal. En otros mamíferos diferentes a los primates, el eje hipotálamo-adenohipófisis-corteza suprarrenal del feto establece el momento del trabajo de parto. Los corticosteroides secretados por la corteza suprarrenal del feto estimulan luego a la placenta para convertir a la progesterona en estrógenos. Esto es importante pues la progesterona inhibe la

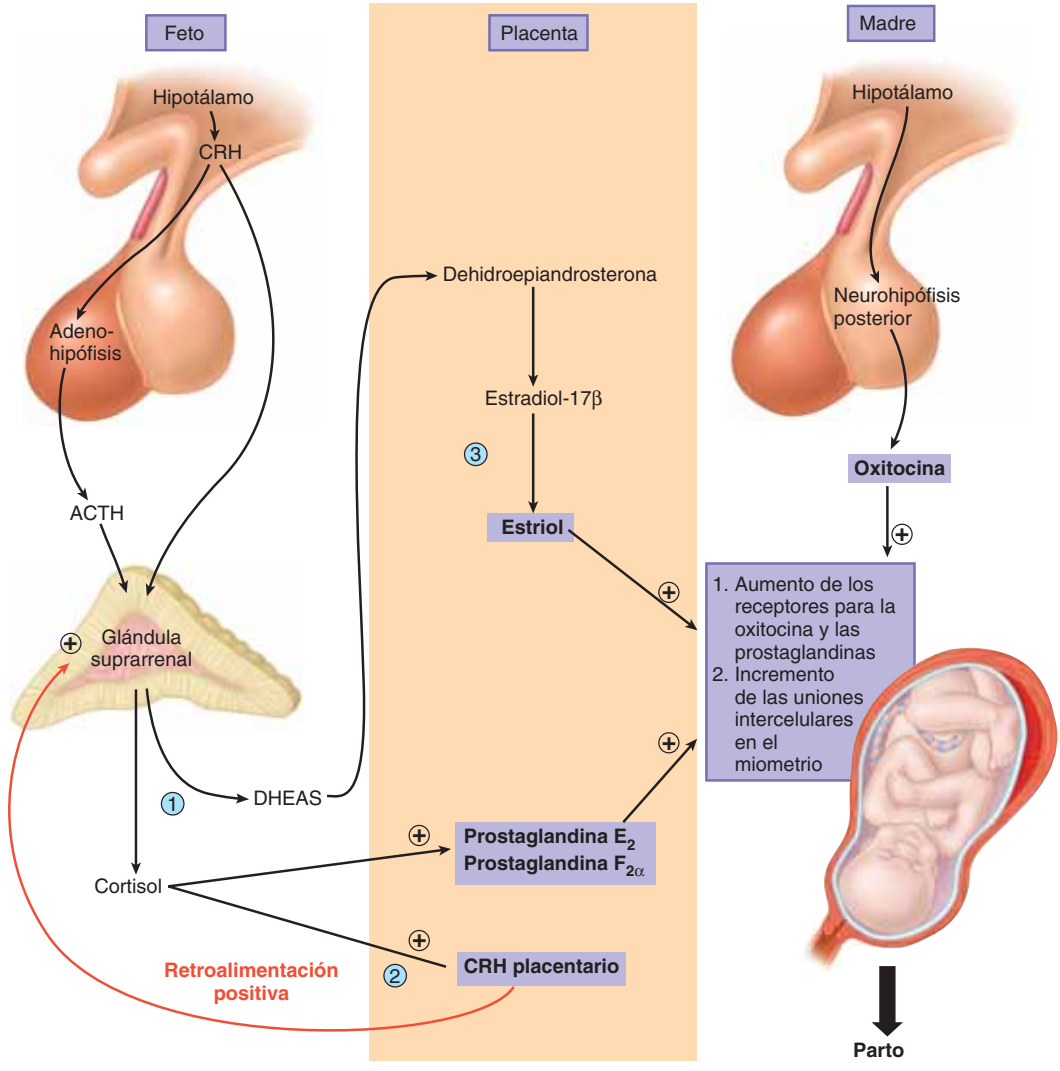


Figura 20-50 **Trabajo de parto en el humano.** 1) La glándula suprarrenal fetal secreta DHEAS y cortisol tras la estimulación por la CRH y la ACTH (hormona adrenocorticotrópica). 2) A su vez, el cortisol estimula a la placenta para que secrete CRH, produciendo un circuito de retroalimentación positiva. 3) La DHEAS es convertida por la placenta en estriol, que es necesario, junto con las prostaglandinas y la oxitocina, para estimular el miometrio del útero de la madre a fin de que experimente cambios que den lugar al parto. Los signos de más resaltan los pasos de activación que son decisivos para este proceso.

actividad del miometrio, en tanto que los estrógenos estimulan la capacidad del miometrio para contraerse; sin embargo, el inicio del trabajo de parto en el humano y otros primates es más complejo. Las concentraciones de progesterona no disminuyen debido a que la placenta humana no puede convertir progesterona en estrógenos. Sólo puede sintetizar estrógenos cuando es abastecida de andrógenos procedentes del feto (figura 20-49).

Sólo en los primates la placenta produce **hormona liberadora de corticotropina** (**CRH**, del inglés *corticotropin-releasing hormone*). Asimismo, sólo en el humano y los grandes simios la secreción de CRH aumenta con rapidez durante el embarazo. En la actualidad, la mayoría de los científicos considera que la velocidad de incremento de la secreción de CRH por la placenta es el factor determinante que tiene más importancia y que determina cuándo ocurrirá el **parto**. La CRH estimula la secreción de ACTH por la adenohipófisis, lo cual estimula la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal tanto en el feto como en la madre. El cortisol luego actúa de una manera de retroalimentación positiva para estimular a la placenta a que secreten más CRH (figura 20-50). El cortisol secretado por la corteza suprarrenal fetal también estimula la maduración de los pulmones fetales y su producción de sustancia tensoactiva pulmonar, que es necesaria para el funcionamiento pulmonar después que nace el lactante (sección 16.2).

Las glándulas suprarrenales fetales carecen de médula, pero la corteza en sí consta de dos partes. La parte externa secreta cortisol, lo mismo que la corteza suprarrenal del adulto. La porción interna, llamada *zona suprarrenal fetal*, secreta un andrógeno denominado **sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)**. Cuando la secreción de ACTH aumenta en respuesta a la CRH placentaria, estimula la corteza suprarrenal del feto para que secrete cortisol y DHEAS. El DHEAS viaja desde la corteza suprarrenal fetal hasta la placenta, donde es convertido en

estrógeno (principalmente estriol). El estriol de la placenta viaja luego en la sangre al útero de la madre, donde aumenta la sensibilidad del miometrio a la oxitocina y a las prostaglandinas (figura 20-50). Esto ocurre porque el estriol estimula el miometrio para producir: 1) más receptores para la oxitocina; 2) más receptores para la prostaglandina $F_{2\alpha}$, y 3) más uniones intercelulares entre las células miometriales. Durante el parto, la oxitocina y la prostaglandina $F_{2\alpha}$ estimula la apertura de los canales del Ca^{2+} en la membrana plasmática para la contracción muscular y las uniones intercelulares ayudan a coordinar y sincronizar las contracciones uterinas.

El parto en animales como cerdos, ratas y cobayos es facilitado por una hormona llamada **relaxina**, que produce ablandamiento de la sínfisis púbica y relajación del cuello uterino. Sin embargo, en el humano, la hormona no parece ser necesaria para el parto. Más bien, al parecer se necesita la relaxina secretada por el ovario humano junto con la progesterona durante el primer trimestre para la reacción decidual (la formación de una decidua basal en el endometrio). Asimismo, la relaxina favorece el crecimiento de los vasos sanguíneos hacia la decidua basal, ayudando así a nutrir al embrión en crecimiento.

Después del nacimiento del lactante, se necesita la oxitocina para mantener el tono muscular del miometrio y reducir la hemorragia de las arterias uterinas. La oxitocina también desempeña una función favoreciendo la involución (reducción del tamaño) del útero después del parto; el útero pesa aproximadamente 1 kg al término pero sólo casi 60 g hacia la sexta semana después del parto.

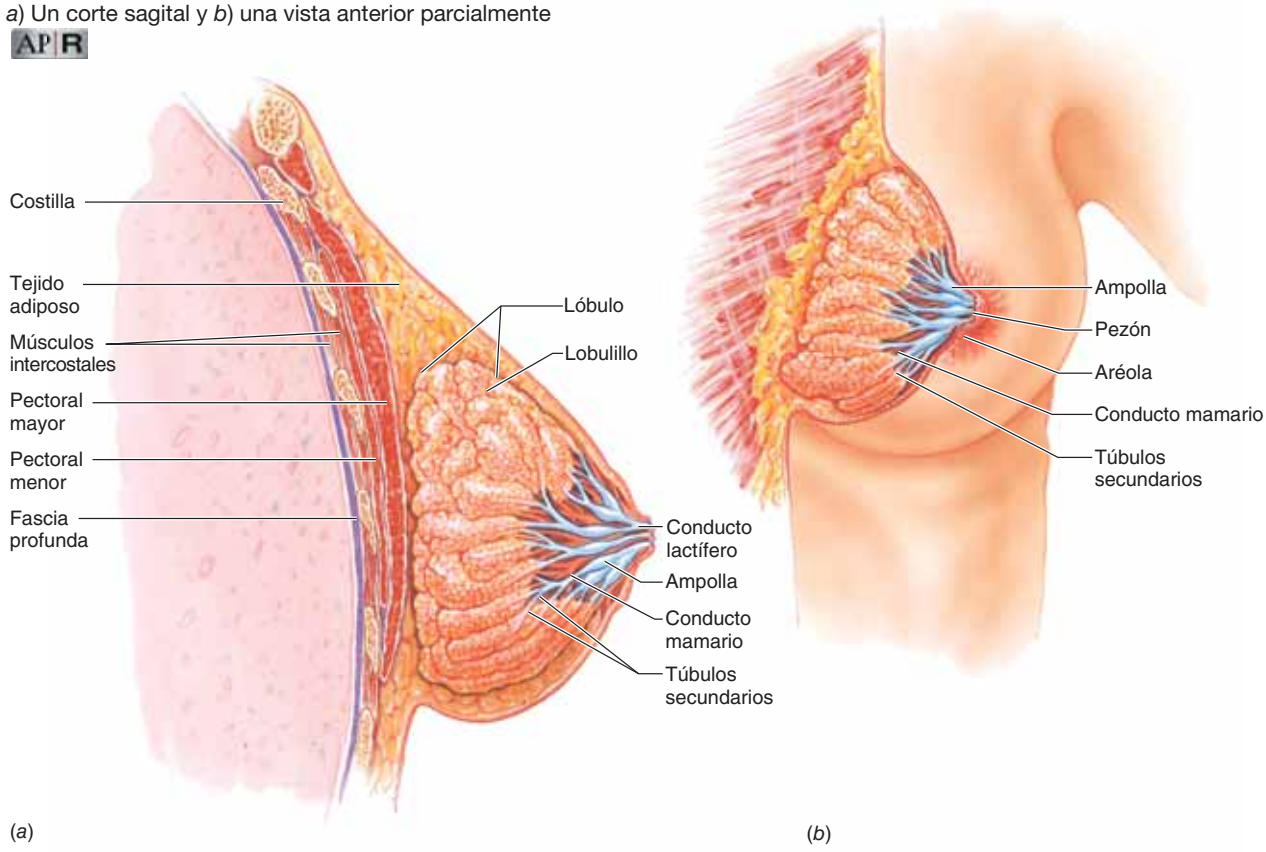
APLICACIÓN CLÍNICA

Se lleva a cabo la **detección genética** en los neonatos (recién nacidos) en hospitales utilizando solamente una gota de sangre obtenida de la función del pie. La mayor parte de estas pruebas sanguíneas no implican análisis de DNA o cromosómicos, pero pueden detectar diversos trastornos genéticos, entre ellos, fenilcetonuria, hipotiroidismo, fibrosis quística, trastornos de la hemoglobina como la anemia drepanocítica y muchos otros. Asimismo, se pueden llevar a cabo el **almacenamiento de la sangre de cordón umbilical** en banco después del nacimiento. Esto se realiza en virtud de que la sangre de cordón umbilical contiene una gran concentración de hemocitoblastos que pueden restituir la capacidad formadora de células sanguíneas de la médula ósea que ha sido lesionada (por quimioterapia de leucemia, por ejemplo). De hecho, una unidad de sangre del cordón puede reconstituir todo el sistema hematopoyético de una persona. Utilizando la sangre del cordón umbilical almacenada en banco para su trasplante subsiguiente minimiza el rechazo inmunitario.

Lactación

Cada glándula mamaria consta de 15 a 20 lóbulos, divididos por tejido adiposo. La cantidad de tejido adiposo determina el tamaño y la forma de la mama pero no tiene nada que ver con la capacidad de una mujer para amamantar. Cada lóbulo se

Figura 20-51 Estructura de la mama y las glándulas mamarias. *a*) Un corte sagital y *b*) una vista anterior parcialmente seccionada. AP R



subdivide en lobulillos, que contienen los *alvéolos* glandulares (figura 20-51) que secretan la leche de una mujer en lactación.

Los alvéolos conglomerados secretan leche hacia una serie de *túbulos secundarios.* Estos túbulos convergen para formar una serie de *conductos mamarios* los cuales, a su vez, convergen para formar el conducto lactífero que desemboca en la punta del pezón. La luz de cada conducto lactífero se expande inmediatamente debajo de la superficie del pezón para formar una *ampolla* donde se acumula la leche durante la lactación. Las células epiteliales que revisten los túbulos, y las que forman los alvéolos, secretan agua y nutrientes para las glándulas mamarias en lactación. También hay células mioepiteliales especializadas en las glándulas mamarias que pueden contraerse para propulsar leche a través de su sistema de conductos.

Los cambios en las glándulas mamarias durante el embarazo y la regulación de la lactación producen ejemplos excelentes de interacciones hormonales y regulación neuroendocrina. El crecimiento y el desarrollo de las glándulas mamarias durante el embarazo exigen las acciones permisivas de insulina, cortisol y hormonas tiroideas. Cuando son adecuadas las cantidades de estas hormonas, las altas concentraciones de progesterona estimulan el desarrollo de los alvéolos mamarios y el estrógeno estimula la proliferación de los túbulos y los conductos (figura 20-52).

La **prolactina** es secretada por la adenohipófisis, estimula a las glándulas mamarias después del parto para producir proteínas de la leche, entre ellas caseína y lactoalbúmina. La secreción de prolactina es controlada por la *hormona inhibidora de la prolactina* (*PIH*, del inglés *prolactin-inhibiting hormone*), identificada como dopamina, la cual es liberada por el hipotálamo hacia el sistema porta hipotálamo-hipofisario de los vasos. La secreción de PIH es estimulada por estrógeno y así durante el embarazo —cuando las concentraciones de estrógeno permanecen elevadas— la secreción de prolactina de la adenohipófisis es inhibida de manera tónica. Como resultado, las cifras altas de estrógeno durante el embarazo ayudan a preparar las glándulas mamarias para la lactación pero, al inhibir la secreción de prolactina, evitan la producción de leche.

Después del parto, cuando la placenta es expulsada como las secundinas, las concentraciones decrecientes de estrógeno se acompañan de un incremento de la secreción de prolactina. La producción de leche se estimula de esta manera. Si una mujer no desea amamantar a su lactante puede tomar estrógenos orales para inhibir la secreción de prolactina. En estas circunstancias suele administrarse un fármaco diferente, y en otras en las cuales es conveniente inhibir la secreción de prolactina es la *bromocriptina.* Este fármaco se une a los receptores de dopamina y de esta manera favorecen la acción de la dopamina y de la PIH.

El acto de la lactación ayuda a mantener concentraciones elevadas de secreción de prolactina a través de un *reflejo neuroendocrino* (figura 20-53). Las terminaciones sensoriales en la mama, activadas por el estímulo de la succión, relevan impulsos al hipotálamo e inhiben la secreción de PIH. Asimismo, hay pruebas indirectas de que el estímulo de la succión puede causar la secreción de una *hormona liberadora de prolactina,* pero esto es debatido. Por consiguiente, la succión da por resultado la secreción refleja de altas concentraciones de prolactina que favorece la secreción de leche por los alvéolos hacia los conductos. Sin embargo, para que el lactante obtenga la leche se necesita la acción de otra hormona.

El estímulo de la succión también da por resultado la secreción refleja de oxitocina por la neurohipófisis. Esta hormona se produce en el hipotálamo y se almacena en la hipófisis posterior; su liberación da por resultado el **reflejo de eyección de la leche** o **bajada de la leche**. El reflejo de eyección de leche ocurre porque la oxitocina estimula la contracción de las células mioepiteliales que rodean los conductos lactíferos, conforme también estimula la contracción del útero.

La alimentación con leche materna suplementa la protección inmunitaria que recibe el lactante de su madre. Mientras el feto está *in utero*, los anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG; capítulo 15) atraviesan la placenta desde la madre hasta la sangre fetal. Estos anticuerpos proporcionan protección inmunitaria

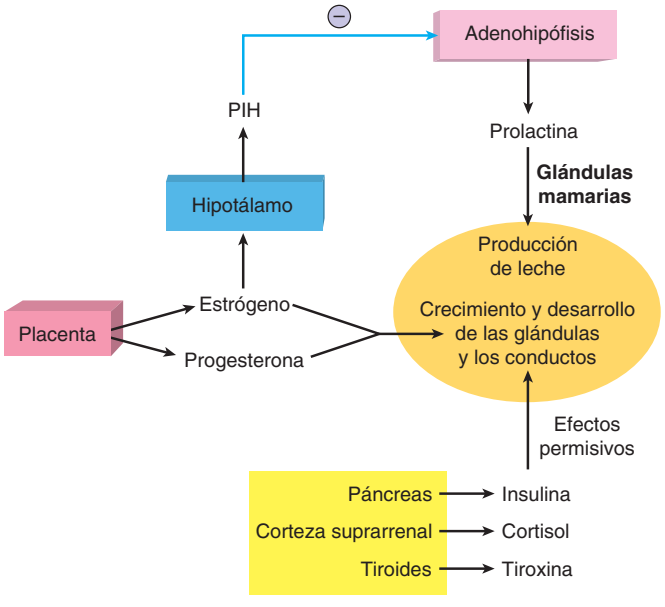


Figura 20-52 **Control hormonal del desarrollo y de la glándula mamaria y la lactación.** Observe que la producción de leche es retraída durante el embarazo por la inhibición de la secreción de prolactina a través del estrógeno. Esta inhibición se logra por la estimulación de la secreción de PIH por el hipotálamo.

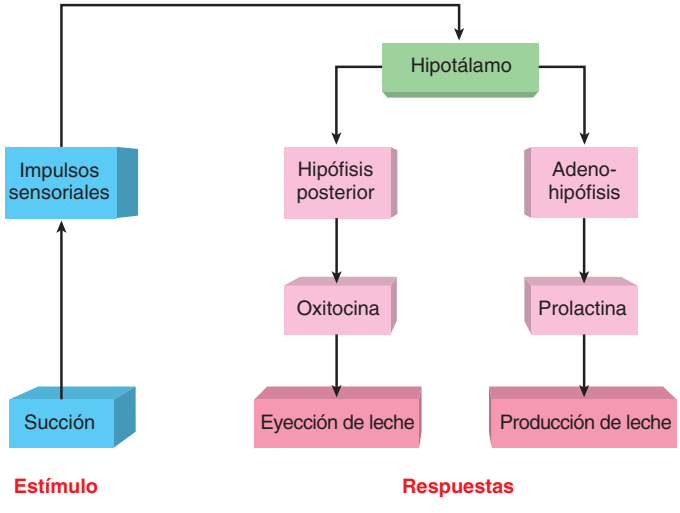


Figura 20-53 **Producción de leche y el reflejo de eyección de la leche.** La lactación ocurre en dos etapas: producción de leche (estimulada por la prolactina) y eyección de leche (estimulada por la oxitocina). El estímulo de la succión desencadena un reflejo neuroendocrino que da por resultado un aumento de la secreción de oxitocina y prolactina.

APLICACIÓN PARA UNA BUENA FORMA FÍSICA

El reflejo de eyección de la leche puede volverse un reflejo condicionado en respuesta a claves visuales o auditivas; el llanto de un lactante puede desencadenar la secreción de oxitocina y el reflejo de eyección de la leche. Por otra parte, este reflejo es suprimido por los efectos adrenérgicos que produce la reacción de ataque o huida. Por consiguiente, si una mujer se vuelve nerviosa y ansiosa mientras está amamantando, producirá leche pero no fluirá (no habrá salida de la leche). Esto puede causar una mayor presión, intensificar su ansiedad y frustración e inhibir más el reflejo de eyección de la leche. Por tanto, es importante que las madres amamanten a sus bebés en un entorno tranquilo y calmado. Si es necesario, se puede administrar oxitocina sintética como una atomización nasal para favorecer la salida de la leche.

pasiva a lactantes durante los primeros 3 a 12 meses después del nacimiento (figura 20-54). Los lactantes que son amamantados también reciben anticuerpos IgA de la leche de la madre, lo que proporciona una protección inmunitaria pasiva adicional en el intestino del lactante. Además, la leche de la madre contiene citocinas, linfocitos y anticuerpos que favorecen el desarrollo del sistema de inmunidad activa del lactante. La capacidad del lactante para producir sus propios anticuerpos no está bien desarrollada durante varios meses después del nacimiento (figura 20-54), de manera que la inmunidad pasiva que proporcionan los anticuerpos maternos en la leche materna puede ser importante para proteger al lactante contra diversas infecciones.

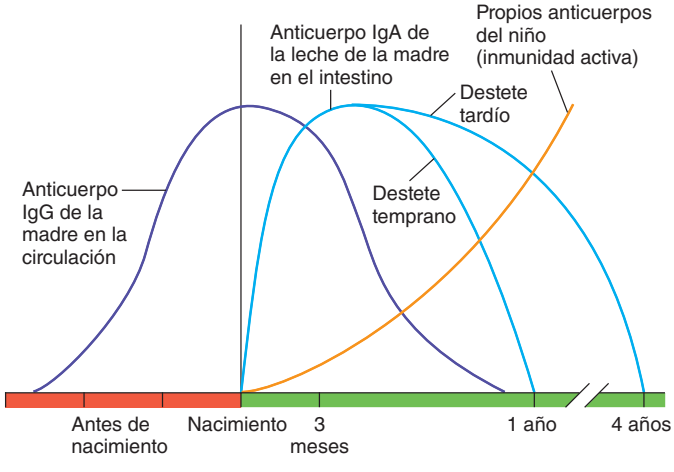


Figura 20-54 Anticuerpos maternos que protegen al lactante. Los anticuerpos IgG circulantes atraviesan la placenta y protegen al lactante durante tres meses a un año después del nacimiento. Esta inmunidad pasiva es complementada por los anticuerpos IgA en el intestino del lactante por la leche de la madre. Esa protección dura más tiempo en los lactantes destetados a una mayor edad. Observe la incapacidad del lactante para producir una gran cantidad de sus propios anticuerpos hasta que tiene varios meses de edad. Adaptada de R. M. Zinkemagel, "Advances in immunology: Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases." *New England Journal of Medicine*, *345:18*, págs. 1331-1335. Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

La lactancia natural, al actuar a través de la inhibición refleja de la secreción de GnRH, también puede inhibir la secreción de gonadotropina de la adenohipófisis de la madre y de esta manera inhibir la ovulación. Por consiguiente, la lactancia natural es un mecanismo anticonceptivo natural que ayuda a espaciar los nacimientos. Este mecanismo, al parecer es muy eficaz en las mujeres con una ingesta calórica limitada y en las que alimentan a sus lactantes a intervalos frecuentes a través del día y la noche. En las sociedades tradicionales de los países menos industrializados, por consiguiente, la lactancia natural es un anticonceptivo eficaz. Asimismo, tiene un efecto anticonceptivo mucho menor en las mujeres que no están bien nutridas y que amamantan a sus lactantes a intervalos más ampliamente espaciados.

PUNTOS DE CONTROL

12a. Describa los cambios que ocurren en la célula espermática y el óvulo durante la fecundación.

12b. Identifique la fuente de hCG y explique por qué es necesaria esta hormona para mantener el embarazo durante las primeras 10 semanas.

13a. Enumere los componentes fetales y maternos de la placenta y describa la circulación en estos dos componentes. Explique de qué manera ocurre el intercambio de gases entre el feto y la madre.

13b. Liste las hormonas proteínicas y los esteroides sexuales secretados por la placenta. Describa sus funciones.

14. Identifique los dos compuestos que estimulan la contracción uterina durante el trabajo de parto. Describa los mecanismos propuestos que pueden iniciar el trabajo de parto en el ser humano.

15. Describa las interacciones hormonales necesarias para el desarrollo de las mamas durante el embarazo y para la lactación después del nacimiento.

RECAPITULACIÓN

No cesaremos de explorar
y el final de toda nuestra exploración
será la llegada a donde comenzamos
y conocíamos el lugar desde un principio.

T.S. Eliot, *Little Gidding*, V

Quizá parezca extraño terminar un libro de texto sobre fisiología considerando los tópicos de embarazo y parto, pero ello se debe en parte a motivos prácticos, pues se trata de conceptos complejos y para comprenderlos es necesario contar con una base sólida de los temas ya abordados. Asimismo, parece apropiado terminar al principio, al principio de una nueva vida, aunque generaciones de investigadores han acumulado una serie impresionante de conocimientos, el estudio de la fisiología todavía es joven y está en rápido crecimiento. Espero que este libro de texto introductorio satisfaga las necesidades prácticas inmediatas de los estudiantes como un recurso para comprender las aplicaciones actuales y que brinde un fundamento satisfactorio para toda una vida de estudio adicional.

Interacciones



HPer Links (hiperlink de HP [*Human Physiology*]) del sistema reproductor con los sistemas corporales

Sistema tegumentario

- La piel sirve de estimulante sexual y ayuda a proteger al organismo de microorganismos patógenos (p. 494)
- Las hormonas sexuales afectan la distribución del pelo corporal, el depósito de grasa subcutánea y otras características sexuales secundarias (p. 709)

Sistema esquelético

- El cinturón pélvico brinda soporte y protege algunos órganos de la reproducción (p. 722)
- Las hormonas sexuales estimulan el crecimiento óseo y el mantenimiento del tejido óseo (p. 692)

Sistema muscular

- Las contracciones del músculo liso ayudan al movimiento de los gametos (p. 393)
- Las contracciones del miometrio ayudan al trabajo de parto y al parto (p. 743)
- Los músculos cremasterianos ayudan a mantener la temperatura apropiada de los testículos (p. 704)
- La testosterona favorece un incremento de la masa muscular (p. 322)

Sistema nervioso

- Los nervios autonómicos inervan los órganos de la reproducción masculina para estimular la erección y la eyaculación (p. 719)
- Los nervios autonómicos favorecen aspectos de la respuesta sexual humana (p. 711)
- El sistema nervioso central coordina diferentes aspectos de la reproducción a través de su acción sobre la hipófisis (p. 337)
- El sistema límbico del cerebro interviene en el impulso sexual (p. 219)
- Las hormonas sexuales gonadales influyen en la actividad cerebral (p. 336)

Sistema endocrino

- La adenohipófisis controla la actividad de las gónadas (p. 332)
- La testosterona secretada por los testículos mantiene la estructura y la función del sistema reproductor masculino (p. 713)
- El estradiol y la progesterona secretados por los ovarios regulan los órganos sexuales accesorios femeninos, incluido el endometrio del útero (p. 730)
- Se necesitan hormonas secretadas por la placenta para mantener un embarazo (p. 739)
- Se necesita la prolactina y la oxitocina para la producción de leche materna y el reflejo de eyección de la leche (p. 746)

Sistema circulatorio

- El sistema circulatorio transporta oxígeno y nutrimentos a los órganos de la reproducción (p. 405)
- La circulación fetal permite al feto obtener oxígeno y nutrimentos de la placenta (p. 742)
- El estrógeno secretado por los ovarios ayuda a aumentar las concentraciones de transportadores de colesterol de las HDL en la sangre, disminuyendo el riesgo de aterosclerosis (p. 438)

Sistema inmunitario

- El sistema inmunitario protege al organismo, incluido al sistema reproductor, contra las infecciones (p. 494)
- La barrera hematotesticular evita que el sistema inmunitario ataque a los espermatozoides en los testículos (p. 716)
- La placenta es un lugar inmunitariamente privilegiado; está protegida del rechazo por el sistema inmunitario de la madre (p. 740)

Sistema respiratorio

- Los pulmones proporcionan oxígeno a todos los sistemas corporales, incluido el sistema reproductor y permiten la eliminación del dióxido de carbono (p. 533)
- Los eritrocitos de un feto contienen hemoglobina F, que tiene una gran afinidad por el oxígeno (p. 563)

Sistema urinario

- Los riñones regulan el volumen, el pH y el equilibrio electrolítico de la sangre y elimina los residuos (p. 582)
- La uretra del hombre transporta orina y también semen (p. 584)

Aparato digestivo

- El aparato digestivo proporciona los nutrimentos para todos los órganos del cuerpo, incluidos los del sistema reproductor (p. 621)
- Los nutrimentos obtenidos del tubo digestivo de la madre pueden cruzar la placenta hasta el embrión y el feto (p. 742)



RESUMEN de investigación clínica

La amenorrea de Gloria no se acompañaba de dolor y no tenía ningún antecedente de manchado o de hemorragia menstrual excesiva. Ella había menstruado antes de su amenorrea, lo que descarta la posibilidad de una amenorrea primaria. Su amenorrea secundaria podría haberse debido a embarazo, pero éste se descartó con la prueba de embarazo negativa. La amenorrea podría haber sido causada por su hipotiroidismo, pero declaró que tomaba con regularidad sus fármacos tiroideos y su análisis sanguíneo demostró concentraciones normales de tiroxina.

Es muy probable que Gloria tenga una amenorrea secundaria debida a estrés emocional, bajo peso corporal o su programa de ejercicio extenuante. Debiera tomar las medidas para aliviar estos problemas si desea reanudar sus periodos menstruales normales. Si se rehúsa a subir de peso y reducir su grado de actividad física, su médico podría recomendar el empleo de anticonceptivos orales que ayudarán a regular sus ciclos.

Vea las Investigaciones clínicas adicionales para el capítulo 20 sobre *Adenoma hipofisario* masculino y *Síndrome de ovario poliquístico* en el sitio de Connect para este libro en www.mhhe.com/fox13.

connect
ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Visite el sitio web de este libro en **www.mhhe.com/fox13** donde encontrará:

- Exámenes del capítulo, ejercicios de aprendizaje interactivos y otras herramientas de estudio
- Investigaciones clínicas adicionales
- Acceso a LearnSmart —una herramienta diagnóstica adaptativa que constantemente evalúa el conocimiento del estudiante respecto al material del curso
- Ph.I.L.S. 4.0—simulaciones interactivas de laboratorio de fisiología que pueden usarse para complementar laboratorios de prácticas o sustituirlos

RESUMEN

20.1 Reproducción sexual 701

A. El espermatozoide que porta cromosomas X produce cigotos XX cuando fecunda un óvulo; los espermatozoides que portan cromosomas Y producen cigotos XY.
1. Los embriones que tienen el genotipo XY desarrollan testículos; los que no tienen un cromosoma Y producen ovarios.
2. Los testículos de un embrión masculino secretan testosterona y factor de inhibición mülleriano. El MIF produce degeneración de los órganos sexuales accesorios de la mujer y la testosterona favorece la formación de los órganos sexuales accesorios del hombre.

B. Los órganos sexuales accesorios del hombre son el epidídimo, el conducto deferente, las vesículas seminales, la próstata y el conducto eyaculador.
1. Los órganos sexuales accesorios de la mujer son el útero y las trompas uterinas (Falopio). Se presentan cuando no hay testosterona ni factor de inhibición mülleriano.
2. La testosterona favorece de manera indirecta (al actuar a través de la conversión en dihidrotestosterona) la formación de genitales externos en el hombre; los genitales femeninos se forman cuando no hay testosterona.

C. Múltiples trastornos del desarrollo sexual embrionario pueden comprenderse tomando en cuenta la fisiología normal de los procesos de desarrollo.

20.2 Regulación endocrina de la reproducción 707

A. Las gónadas son estimuladas por dos hormonas de la adenohipófisis: la FSH y la LH.
1. La secreción de FSH y LH es estimulada por la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que es secretada por el hipotálamo.
2. La secreción de FSH y LH también está sujeta al control de las gónadas por medio de una retroalimentación negativa ejercida por las hormonas esteroides gonadales y por un péptido llamado inhibina.

B. La elevación de la secreción de FSH y LH que ocurre en la pubertad puede deberse a los cambios en la maduración del cerebro y a una menor sensibilidad del hipotálamo y la hipófisis a los efectos de retroalimentación negativa de las hormonas esteroides sexuales.

C. La glándula pineal secreta melatonina. Esta hormona tiene un efecto inhibidor sobre la función gonadal en algunas especies de mamíferos, pero en la actualidad es debatible su intervención en la fisiología humana.

D. La respuesta sexual humana se divide en cuatro fases: excitación, orgasmo, meseta y resolución. Los individuos de uno y otro sexo siguen un patrón similar.

20.3 Sistema reproductor masculino 711

A. En el hombre, la secreción hipofisaria de LH es controlada por la retroalimentación negativa de la testosterona, en tanto que la secreción de FSH es controlada por la secreción de inhibina de los testículos.
1. El efecto de retroalimentación negativa de la testosterona es en realidad producido por la conversión de testosterona en andrógenos 5α-reducidos y en estradiol.
2. La secreción de testosterona es relativamente constante más que cíclica y no disminuye bruscamente a una edad concreta.

B. La testosterona favorece el crecimiento de los tejidos blandos y de los huesos antes que se sellen los discos epifisarios; por consiguiente, la testosterona y los andrógenos afines son esteroides anabólicos.

1. La testosterona es secretada por las células de Leydig intersticiales bajo la estimulación por la LH.
2. Las proteínas de receptor de LH están situadas en el tejido intersticial. Los receptores de FSH están situados en las células de Sertoli en los túbulos seminíferos.
3. Las células de Leydig del compartimiento intersticial y las células de Sertoli del compartimiento tubular de los testículos secretan moléculas reguladoras autocrinas que permiten la interacción de dos compartimientos.

C. Los espermatogonios diploides en los túbulos seminíferos experimentan división celular meiótica para producir espermatozoides haploides.
1. Al final de la meiosis se forman cuatro espermátides. Se desarrollan para convertirse en espermatozoides mediante un proceso de maduración llamado espermatogénesis.
2. Las células de Sertoli en los túbulos seminíferos son necesarias para la espermatogénesis.
3. En la pubertad es necesaria la testosterona para que concluya la meiosis y es necesaria la FSH para la espermiogénesis.

D. Los espermatozoides en los túbulos seminíferos son conducidos al epidídimo y evacuados del epidídimo hacia el conducto deferente. La próstata y las vesículas seminales añaden líquido al semen.

E. La erección del pene es producida por la vasodilatación provocada por los impulsos parasimpáticos. La eyaculación es producida por la estimulación de la contracción peristáltica de los órganos sexuales accesorios del hombre por los nervios simpáticos.

20.4 Sistema reproductor femenino 722

A. Los folículos primordiales presentes en el ovario contienen ovocitos primarios que se han detenido en la profase de la primera división meiótica. Su número es máximo al nacer y a partir de entonces disminuye.
1. Un pequeño número de ovocitos en cada ciclo son estimulados para completar su primera división meiótica y convertirse en ovocitos secundarios.
2. Al concluir la primera división meiótica, el ovocito secundario es la única célula completa que se forma. El otro producto de esta división es un pequeñísimo cuerpo polar, el cual se desintegra.

B. Uno de los folículos secundarios adquiere un gran tamaño, se convierte en un folículo de Graaf y es ovulado.
1. Tras la ovulación, el ovocito secundario sale del ovario. No concluye la segunda división meiótica a menos que se fecunde.
2. Después de la ovulación, el folículo vacío se convierte en una nueva glándula endocrina llamada cuerpo lúteo.
3. Los folículos ováricos secretan sólo estradiol, en tanto que el cuerpo lúteo secreta tanto estradiol como progesterona.

C. El hipotálamo secreta GnRH de una manera pulsátil, causando la secreción pulsátil de gonadotropinas. Esto es necesario para evitar la desensibilización y la regulación por decremento de las glándulas terminales.

20.5 Ciclos menstruales 727

A. Durante la fase folicular del ciclo, los folículos ováricos son estimulados por la FSH de la adenohipófisis.
1. Bajo la estimulación por la FSH, los folículos crecen, maduran y secretan cantidades crecientes de estradiol.
2. Alrededor del día 13, la elevación rápida de la secreción de estradiol estimula una secreción intensa de LH por la adenohipófisis. Esto representa una retroalimentación positiva.
3. La secreción intensa de LH estimula la ovulación alrededor del día 14.
4. Tras la ovulación, el folículo vacío es estimulado por la LH para convertirse en un cuerpo lúteo, a cuyo momento el ovario está en una fase lútea.
5. La secreción de progesterona y estradiol aumenta durante la primera parte de la fase lútea y ejerce retroalimentación negativa sobre la secreción de FSH y LH.
6. Sin una estimulación persistente por la LH, el cuerpo lúteo experimenta regresión al final de la fase lútea y disminuye la secreción de estradiol y progesterona. Esta declinación da por resultado la menstruación y el inicio de un nuevo ciclo.

B. La concentración creciente de estradiol durante la fase folicular produce la fase proliferativa del endometrio. La secreción de progesterona durante la fase lútea produce la fase secretora del endometrio.

C. Los anticonceptivos orales por lo general contienen combinaciones de estrógeno y progesterona que ejercen un control de retroalimentación negativa de la secreción de FSH y LH.

20.6 Fecundación, embarazo y parto 733

A. Los espermatozoides experimentan una reacción acrosómica que les permite penetrar la corona radiada y la zona pelúcida.
1. Tras la fecundación, el ovocito secundario concluye la división meiótica y produce un segundo cuerpo polar, el cual se degenera.
2. El cigoto diploide experimenta desdoblamiento para formar una mórula y luego un blastocisto. La implantación del blastocisto en el endometrio comienza entre el quinto y el séptimo día.

B. Las células trofoblásticas del blastocisto secretan hCG, la cual funciona del mismo modo que LH y mantiene el cuerpo lúteo de la madre durante las primeras 10 semanas del embarazo.
1. Las células del trofoblasto proporcionan la contribución fetal a la placenta. Ésta también se forma por el tejido materno adyacente en el endometrio.
2. El oxígeno, los nutrimentos y los residuos son intercambiados por difusión entre la sangre fetal y la materna.

C. La placenta secreta somatomamotropina coriónica (hCS), hCG y hormonas esteroides.
1. La acción de la hCS es similar a la de la prolactina y la hormona del crecimiento. La acción de la hCG es similar a la de la LH y la TSH.
2. La principal hormona esteroide secretada por la placenta es el estriol. La placenta y las glándulas fetales cooperan en la producción de hormonas esteroides.

D. La contracción del útero durante el parto es estimulada por la oxitocina de la neurohipófisis y por las prostaglandinas, producidas dentro del útero.
1. Los andrógenos, principalmente el DHEAS, secretados por la corteza suprarrenal del feto son convertidos en estrógeno por la placenta.
2. El estrógeno secretado por la placenta provoca la síntesis de oxitocina, intensifica la sensibilidad uterina a la oxitocina y favorece la síntesis de prostaglandina en el útero. Estos fenómenos culminan en el trabajo de parto y en el parto.

E. Las altas concentraciones de estrógeno durante el embarazo, al tener una acción sinérgica con otras hormonas, estimulan el crecimiento y el desarrollo de las glándulas mamarias.
1. La prolactina (y los efectos prolactínicos de la hCS) puede estimular la producción de las proteínas de la leche. Sin embargo, la secreción y la acción de la prolactina son

bloqueadas durante el embarazo por las altas concentraciones de estrógeno que secreta la placenta.
2. Después del parto, cuando descienden las concentraciones de estrógeno, la prolactina estimula la producción de leche.
3. El reflejo de eyección de la leche es un reflejo neuroendocrino. El estímulo de la succión produce la secreción refleja de oxitocina. Esto estimula las contracciones de los conductos lactíferos y la eyección de leche por el pezón.

ACTIVIDADES DE REVISIÓN

Pruebe su conocimiento

Señale cuáles incisos de la segunda columna corresponden a los de la primera.

1. Fase menstrual.
2. Fase folicular.
3. Fase lútea.
4. Ovulación.

a. Concentraciones altas de estrógeno y progesterona; concentraciones bajas de FSH y LH.
b. Concentraciones bajas de estrógeno y progesterona.
c. Secreción intensificada de LH.
d. Incremento de las concentraciones de estrógeno; bajas concentraciones de LH y de progesterona.

5. Una persona con un genotipo XO tiene
   a. ovarios.
   b. testículos.
   c. tanto ovarios como testículos.
   d. ni ovarios ni testículos.
6. Un embrión con el genotipo XX desarrolla órganos sexuales accesorios femeninos a causa de
   a. andrógenos.
   b. estrógenos.
   c. falta de andrógenos.
   d. falta de estrógenos.
7. En el hombre
   a. la FSH es secretada por la hipófisis.
   b. los receptores de FSH están situados en las células de Leydig.
   c. los receptores de FSH están situados en los espermatogonios.
   d. los receptores de FSH están situados en las células de Sertoli.
8. La secreción de FSH en un hombre es inhibida por los efectos de retroalimentación negativa de
   a. inhibina secretada por los túbulos.
   b. inhibina secretada por las células de Leydig.
   c. testosterona secretada por los túbulos.
   d. testosterona secretada por las células de Leydig.
9. ¿Cuáles de estas aseveraciones es correcta?
   a. Los espermatozoides no son móviles hasta que pasan a través del epidídimo.
   b. Los espermatozoides requieren capacitación en el sistema reproductor femenino antes que puedan fecundar un óvulo.
   c. Un ovocito secundario no completa la división meiótica hasta que se ha fecundado.
   d. Todas estas aseveraciones son correctas.
10. El cuerpo lúteo se mantiene durante las primeras 10 semanas del embarazo por
    a. hCG.
    b. LH.
    c. estrógeno.
    d. progesterona.
11. La fecundación normalmente ocurre en
    a. los ovarios.
    b. las trompas de Falopio.
    c. el útero.
    d. la vagina.
12. La placenta es formada por
    a. el corion frondoso del feto.
    b. la decidua basal de la madre.
    c. tanto *a* como *b*.
    d. ni *a* ni *b*.
13. Las contracciones uterinas son estimuladas por
    a. oxitocina.
    b. prostaglandinas.
    c. prolactina.
    d. tanto *a* como *b*.
    e. tanto *b* como *c*.
14. La contracción de las glándulas mamarias y los conductos durante el reflejo de expulsión de la leche es estimulada por
    a. prolactina
    b. oxitocina.
    c. estrógeno.
    d. progesterona.
15. Si se secretara GnRH en grandes cantidades y a una velocidad constante en vez de en una forma pulsátil, ¿cuál de las siguientes aseveraciones sería *verdadera*?
    a. la secreción de LH aumentará al principio y luego disminuirá.
    b. la secreción de LH aumentará por tiempo indefinido.
    c. la secreción de testosterona en un hombre estará continuamente alta.
    d. la secreción de estradiol en una mujer estará continuamente elevada.
16. El contenido de los anticonceptivos orales
    a. inhibe la secreción de gonadotropinas.
    b. ejerce retroalimentación negativa sobre el hipotálamo.
    c. evita la ovulación.
    d. mantiene el endometrio.
    e. todas las anteriores.
17. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones con respecto a la espermatogénesis es *falsa*?
    a. La testosterona estimula la espermatogénesis.
    b. La cromatina se compacta en alto grado conforme las protaminas reemplazan a las proteínas de histona.
    c. Las células de Sertoli envuelven el citoplasma de la espermátide mediante fagocitosis.
    d. Se necesita FSH para que ocurra la espermatogénesis.
18. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones con respecto a la progesterona es *falsa*?
    a. La progesterona es secretada por el cuerpo lúteo.
    b. La progesterona es secretada por la placenta.
    c. La progesterona disminuye la temperatura corporal basal.
    d. La secreción de progesterona desciende hacia el final de la fase lútea no fecunda.

Pruebe su entendimiento

19. Identifique los productos de conversión de testosterona y describa sus funciones en el cerebro, la próstata y los túbulos seminíferos.
20. Explique por qué se dice que un testículo consta de dos compartimientos separados. Describa las interacciones que pueden ocurrir entre esos dos compartimientos.
21. Describa las funciones de las células de Sertoli en los testículos.
22. Describa los pasos de la espermatogénesis y explique su control hormonal.
23. Explique las interacciones hormonales que controlan la ovulación y hacen que ocurra en el tiempo apropiado.
24. Compare la hemorragia menstrual y la hemorragia que ocurre durante el ciclo estroso de un perro por lo que respecta a los mecanismos de control hormonal y el ciclo ovárico.
25. "Los anticonceptivos orales engañan al cerebro para que piense que estás embarazada." Interprete esta explicación popularizada en términos de los mecanismos fisiológicos.
26. ¿Por qué ocurre normalmente la menstruación? ¿Bajo qué condiciones no ocurre la menstruación? Explique.
27. Explique los mecanismos propuestos mediante los cuales el acto de la lactancia natural da por resultado la lactación. ¿Por cuáles mecanismos podría el llanto de un bebé desencadenar el reflejo de eyección de la leche?
28. Describa los pasos de la ovogénesis cuando ocurre la fecundación y cuando no ocurre. ¿Por qué se producen los cuerpos polares?
29. Identifique las hormonas secretadas por la placenta. ¿Por qué se considera que la placenta es una glándula endocrina incompleta?
30. Describa los cambios endocrinos que ocurren en la menopausia y las consecuencias de estos cambios. ¿Cuáles son los beneficios y riesgos inherentes a la hormonoterapia restitutiva?
31. Explique la sucesión de fenómenos por los cuales los órganos sexuales accesorios del hombre y los genitales externos se producen ¿Qué ocurre cuando un embrión masculino carece de proteínas de receptor para la testosterona? ¿Qué ocurre cuando un embrión masculino carece de la enzima 5α-reductasa?
32. Describa los mecanismos que se han propuesto para determinar el inicio del parto en los corderos y en el humano.

Pruebe su habilidad analítica

33. Según su amiga, hay una píldora para el control de la natalidad en la mujer y no una para el control de la natalidad en el varón sólo porque el sistema médico está dirigido por los hombres. ¿Es válida su teoría de la conspiración? Proporcione el respaldo fisiológico a su respuesta.
34. Los hombres ancianos con hiperplasia prostática benigna a veces reciben tratamiento con estrógenos. ¿De qué manera podría ayudar esto al trastorno? ¿Qué otro tipo de fármacos se pueden administrar y cuáles serían los efectos secundarios que pronosticaría que se podrían presentar?
35. Describa la importancia de la apoptosis y la atresia de los folículos en la fisiología ovárica. ¿Cómo se podría regular este proceso?
36. ¿Es verdad que los estrógenos son una hormona exclusivamente femenina y que la testosterona es una hormona exclusivamente masculina? Explique su respuesta.
37. La extirpación quirúrgica de los ovarios de una mujer (ovariectomía) desencadena la menstruación. La ovariectomía en una perra o en una gata, no obstante, no produce la descarga de sangre uterina. ¿Cómo explicaría estas respuestas diferentes?
38. El tejido endometrial se mantiene gracias a los estrógenos y, sin embargo, la endometriosis se trata con un fármaco agonista de GnRH. Explique esta aparente paradoja.
39. Si los científicos desarrollaran un nuevo fármaco para bloquear el receptor de FSH en los hombres, para reducir la secreción de FSH del hombre, ¿llevaría esto a la creación de una píldora anticonceptiva en el hombre? Explique, en términos de control hormonal de la espermatogénesis.
40. Describa las ubicaciones y las características de las células precursoras del adulto. ¿De qué manera su potencial se relaciona con el desarrollo normal del tejido embrionario? ¿Cuáles son las ventajas y desventajas potenciales de utilizar las células precursoras del adulto, en comparación con las células precursoras embrionarias, para la medicina regenerativa (tratamientos con citoblastos).

Pruebe su habilidad cuantitativa

Consulte la figura 20-32 para responder a las siguientes preguntas:

41. ¿Durante cuál intervalo de días las secreciones de estradiol y progesterona están en sus concentraciones más altas en el gráfico?
42. ¿Cuál es el porcentaje de incremento de la secreción de LH en el día que da por resultado la secreción máxima de LH?
43. En los cinco días que culminan en el pico de secreción de LH, ¿cuál es el porcentaje de incremento de la secreción de estradiol?
44. A los cinco días después del pico de secreción de LH, ¿cuántas veces mayor es la concentración sanguínea de progesterona que la de estradiol? (*Pista*: un picogramo es 10^{-12} g, en tanto que un nanogramo es 10^{-9} g).

Apéndice

Respuestas a las preguntas de Pruebe su conocimiento

Capítulo 1

1. d
2. d
3. b
4. b
5. d
6. c
7. b
8. b
9. a
10. c
11. c
12. c

Capítulo 2

1. c
2. b
3. a
4. d
5. c
6. b
7. c
8. d
9. d
10. b
11. d
12. b
13. b
14. d

Capítulo 3

1. d
2. b
3. a
4. c
5. d
6. a
7. a
8. c
9. a
10. b
11. e
12. e
13. b
14. a
15. b
16. a

Capítulo 4

1. b
2. d
3. d
4. a
5. d
6. e
7. e
8. d
9. d
10. d

Capítulo 5

1. b
2. a
3. c
4. e
5. d
6. c
7. a
8. c
9. a
10. d
11. b
12. d
13. b

Capítulo 6

1. c
2. b
3. a
4. c
5. b
6. d
7. a
8. a
9. b
10. d
11. b
12. b
13. c
14. d
15. a

Capítulo 7

1. c
2. d
3. a
4. a
5. c
6. d
7. d
8. a
9. c
10. c
11. b
12. d
13. d
14. b
15. a
16. c
17. a
18. e

Capítulo 8

1. d
2. b
3. e
4. a
5. b
6. e
7. c
8. d
9. b
10. c
11. a
12. b
13. d
14. a
15. b

Capítulo 9

1. c
2. c
3. c
4. a
5. c
6. b
7. b
8. e
9. c
10. c
11. b
12. b

Capítulo 10

1. d
2. a
3. c
4. d
5. c
6. a
7. c
8. c
9. d
10. c
11. d
12. b
13. b
14. c
15. b
16. c
17. c
18. b

Capítulo 11

1. d
2. d
3. e
4. e
5. d
6. a
7. b
8. e
9. d
10. a
11. d
12. c
13. b
14. d
15. c
16. b

Capítulo 12

1. b
2. d
3. c
4. b
5. e
6. b
7. a
8. c
9. b
10. b
11. d
12. a
13. e
14. c
15. b
16. d
17. b
18. a

Capítulo 13

1. c
2. b
3. e
4. a
5. b
6. c
7. c
8. a
9. d
10. b
11. c
12. d
13. d
14. c
15. c
16. b
17. d

Capítulo 14

1. a
2. d
3. c
4. e
5. b
6. c
7. a
8. c
9. d
10. b
11. c
12. d
13. b
14. d
15. c
16. e
17. b
18. d
19. d
20. c

Capítulo 15

1. c
2. b
3. d
4. a
5. c
6. d
7. d
8. b
9. e
10. a
11. d
12. a
13. d
14. c
15. b
16. c
17. a
18. d

Capítulo 16

1. c
2. d
3. c
4. a
5. c
6. c
7. b
8. a
9. e
10. c
11. a
12. c
13. a
14. d
15. b
16. a
17. c
18. b

Capítulo 17

1. b
2. a
3. c
4. b
5. e
6. d
7. d
8. c
9. d
10. a
11. e
12. c
13. a
14. d
15. b
16. e
17. c
18. b

Capítulo 18

1. e
2. d
3. b
4. c
5. d
6. b
7. d
8. a
9. d
10. e
11. e
12. d
13. b
14. d
15. d
16. b
17. a
18. a

Capítulo 19

1. c
2. b
3. c
4. a
5. b
6. d
7. a
8. d
9. c
10. b
11. b
12. c
13. a
14. d
15. d
16. c
17. d
18. c

Capítulo 20

1. b
2. d
3. a
4. c
5. a
6. c
7. d
8. a
9. d
10. a
11. b
12. c
13. d
14. b
15. a
16. e
17. d
18. c

Glosario

1,25-dihidroxivitamina D_3 Forma activa de la vitamina D que el hígado y los riñones producen en el cuerpo por reacciones de hidroxilación en la vitamina D formada por la piel. Se trata de una hormona que promueve la absorción intestinal de Ca^{2+}.

2,3-DPG Ácido 2,3-difosfoglicérico. Un producto de los glóbulos rojos, el 2,3-DPG se enlaza con el componente proteínico de la hemoglobina e incrementa la capacidad de la oxihemoglobina de disociarse y liberar su oxígeno.

A

ABO, sistema El sistema más común para clasificar los antígenos de los glóbulos rojos. Con base en los antígenos superficiales de los glóbulos rojos, los individuos pueden ser tipo A, tipo B, tipo AB o tipo O.

absorción El transporte de moléculas a través de membranas epiteliales hacia los líquidos corporales.

acarreador, transporte mediado por Transporte de moléculas o iones a través de la membrana celular por medio de proteínas acarreadoras específicas. Incluye la difusión facilitada y el transporte activo.

acetil-CoA (acetil coenzima A) Molécula intermediaria en la respiración celular aeróbica que, junto con ácido oxaloacético, comienza el ciclo de Krebs. La acetil-CoA es también un intermediario en la síntesis de ácidos grasos.

acetilcolina (ACh) Un éster de ácido acético y colina —una sustancia que funciona como un neurotransmisor químico en los nervios motores somáticos y en las fibras nerviosas parasimpáticas.

acetilcolinesterasa (AChE) Enzima de la membrana de las células postsinápticas que cataliza la conversión de ACh en colina y ácido acético. Esta reacción enzimática inactiva al neurotransmisor.

ácido desoxirribonucleico (DNA) Ácido nucleico compuesto de nucleótidos y desoxirribosa que contiene el código genético.

ácido paraaminohipúrico Sustancia usada para medir el flujo plasmático renal total debido a que su tasa de depuración es igual a la tasa total del flujo plasmático hacia los riñones. El ácido paraaminohipúrico es filtrado y secretado por las nefronas renales pero no se reabsorbe.

ácido ribonucleico (RNA) Ácido nucleico consistente en bases nitrogenadas de adenina, guanina, citosina y uracilo; el azúcar ribosa, y grupos fosfato. En el citoplasma se encuentran tres tipos de RNA: RNA mensajero (mRNA), RNA de transferencia (tRNA) y RNA ribosómico (rRNA).

acidosis Un incremento anormal en la concentración de H^+ de la sangre que hace descender el pH arterial debajo de 7.35.

acidosis respiratoria Disminución del pH de la sangre por debajo de 7.35 como consecuencia de la acumulación de CO_2 causada por la hipoventilación.

acomodación Ajuste; de manera específica, el proceso por el cual la longitud focal del ojo es modificada por el ajuste automático de la curvatura del cristalino para colocar las imágenes de los objetos desde diversas distancias en el foco de la retina.

acromegalia Afección causada por la hipersecreción de hormona del crecimiento por la hipófisis después de la madurez y que se caracteriza por agrandamiento de las extremidades, como la nariz, mandíbula, dedos de las manos y de los pies.

acrosoma Casquete membranoso de la cabeza de un espermatozoide que contiene enzimas digestivas. Durante la fertilización, una reacción acrosómica libera estas enzimas de manera que el espermatozoide puede pasar a través de la zona pelúcida y alcanzar la membrana plasmática del ovocito.

ACTH Hormona adrenocorticotrópica. Hormona secretada por la hipófisis anterior que estimula la corteza suprarrenal.

actina Proteína estructural del músculo que, junto con la miosina, realiza la contracción muscular.

acuaporinas Los canales proteínicos de la membrana celular (plasmática) que permiten que la ósmosis suceda a través de la membrana. En ciertos tejidos, en particular los conductos colectores del riñón, las acuaporinas se insertan en la membrana celular en respuesta al estímulo de la hormona antidiurética.

acuoso, humor Líquido producido por el cuerpo ciliar que llena las cámaras anterior y posterior del ojo.

adaptación general, síndrome Respuesta específica del cuerpo a estímulos inespecíficos, lo que incluye la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

adenilato ciclasa Enzima que se encuentra en las membranas celulares y que cataliza la conversión de ATP en AMP cíclico y pirofosfato (PP_1). Esta enzima se activa en una interacción entre una hormona específica y su proteína receptora de membrana.

adenohipófisis El lóbulo anterior, glandular de la glándula hipófisis que secreta FSH (hormona estimulante del folículo), LH (hormona luteinizante), ACTH (hormona adrenocorticotrópica), TSH (hormona estimulante de la tiroides), GH (hormona de crecimiento) y prolactina. El hipotálamo secreta hormonas que controlan las secreciones de la hipófisis anterior.

adipocinas Hormonas (se incluyen la leptina, adiponectina, resistina y otras) secretadas por las células adiposas.

adiponectina Hormona secretada por el tejido adiposo que estimula la utilización de glucosa y la oxidación de los ácidos grasos. Su secreción está disminuida en la obesidad y en la diabetes mellitus tipo 2.

adiposo, tejido Tejido graso. Un tipo de tejido conjuntivo consistente en células grasas en una matriz de tejido conjuntivo laxo.

adrenalina Hormona catecolamínica secretada por la médula suprarrenal en respuesta a la estimulación de un nervio simpático. Actúa junto con la noradrenalina liberada por las terminaciones nerviosas simpáticas para preparar al organismo para la "lucha o la huida"; también se conoce como *epinefrina*.

adrenérgico Denota las acciones de la adrenalina, noradrenalina, o de otras moléculas con actividad similar (como en el *receptor adrenérgico* y la *estimulación adrenérgica*).

aeróbica, capacidad La capacidad de un órgano de utilizar oxígeno y respirar aeróbicamente para satisfacer sus necesidades energéticas.

aeróbica, respiración celular Las vías metabólicas que suministran electrones para el sistema de transporte de electrones en las crestas mitocondriales y proporcionan protones para la formación de ATP por fosforilación oxidativa en la mitocondria. Las células obtienen la mayor parte de su ATP por respiración aeróbica celular.

afasia Habla, escritura o comprensión del lenguaje escrito o hablado defectuoso o ausente causado por un daño o enfermedad cerebral. Implica el compromiso alternativo del área de Broca, el área de Wernicke, el fascículo arqueado o el giro angular.

aferente Conducción o transmisión hacia adentro, hacia un centro. Las neuronas aferentes, por ejemplo, conducen impulsos hacia el sistema nervioso central; las arteriolas aferentes conducen sangre hacia los glomérulos.

aglutinado Conglomerado de células (de manera usual eritrocitos) que surge como consecuencia de una interacción química específica entre antígenos superficiales y anticuerpos.

agonista Con respecto a músculos, un agonista es un músculo que realiza una acción particular a la que se oponen uno o más músculos antagonistas. En relación con moléculas reguladoras y fármacos, un agonista es una molécu-

la que se une de manera específica y activa a una proteína receptora particular; las moléculas antagonistas pueden bloquear la capacidad del agonista de activar la proteína receptora.

agranulares, leucocitos Son glóbulos blancos (leucocitos) con gránulos citoplásmicos que son demasiado pequeños para verse con claridad; de manera específica, linfocitos y monocitos.

agujero oval Abertura normalmente presente en el tabique interauricular del corazón fetal que permite la comunicación directa entre las aurículas derecha e izquierda.

albúmina Proteína hidrosoluble que produce el hígado; el componente principal de las proteínas plasmáticas.

alcalosis Alcalinidad anormalmente alta de la sangre y los líquidos corporales (sangre pH > 7.45).

alcalosis respiratoria Elevación del pH sanguíneo por arriba de 7.45 como consecuencia de la eliminación excesiva del CO_2 sanguíneo causada por la hiperventilación.

aldosterona La principal hormona corticosteroide que interviene en la regulación del equilibrio electrolítico (mineralocorticoides).

alergeno Un antígeno que provoca una respuesta alérgica en lugar de una respuesta inmunitaria normal.

alergia Estado de hipersensibilidad causado por la exposición a alergenos. Resulta en la liberación de histamina y otras moléculas con efectos parecidos a la histamina.

alfa, motoneurona Tipo de neurona motora somática que estimula las fibras musculares esqueléticas extrafusales.

alostérico Denota la alteración de la actividad de una enzima por su combinación con una molécula reguladora. La inhibición alostérica por un producto final representa un control por retroalimentación negativa de la actividad de una enzima.

alvéolos Dilataciones pequeñas en forma de saco (como en los *alvéolos pulmonares*).

amarilla (lútea), mancha Depresión amarillenta de la retina del ojo que contiene la fóvea, el área de visión más aguda.

ameboideo, movimiento Movimiento de una célula de un sitio a otro sitio por medio de seudópodos, la forma en que una ameba (un animal unicelular) se mueve.

amilasa Enzima digestiva que hidroliza los enlaces entre subunidades de glucosa en el almidón y el glucógeno. La amilasa salival se encuentra en la saliva y la amilasa pancreática se encuentra en el jugo pancreático.

aminoácidos esenciales Los ocho aminoácidos en los adultos y nueve aminoácidos en los niños que no pueden ser elaborados por el cuerpo humano; por lo tanto, deben obtenerse de la dieta.

amniocentesis Procedimiento para obtener líquido amniótico y células fetales en este líquido mediante la perforación transabdominal del útero.

amnios Membrana del desarrollo que circunda al feto y que contiene líquido amniótico; de manera coloquial se le llama "bolsa de las aguas".

amortiguador Molécula que evita cambios pronunciados del pH al combinarse con H^+ o liberar H^+ en una solución.

an- (Gr.) Sin; no.

anabólicos, esteroides Esteroides con efectos estimulantes parecidos a los andrógenos en la síntesis de proteínas.

anabolismo Reacciones químicas intracelulares que resultan en la producción de moléculas más grandes a partir de otras más pequeñas; de manera específica, la síntesis de proteínas, glucógeno y grasas.

anaeróbico, metabolismo Vía metabólica que suministra energía a las células en ausencia de oxígeno. En las células animales, se refiere a la fermentación del ácido láctico, la formación de ácido láctico a partir de la glucosa. En el proceso, se forman dos ATP por molécula de glucosa.

anaeróbico, umbral Tasa máxima de consumo de oxígeno que puede obtenerse antes de que se produzca una cantidad significativa de ácido láctico a partir de los músculos esqueléticos que funcionan por respiración anaeróbica. En general ocurre cuando se alcanza cerca de 60% de la captación de oxígeno máxima por persona.

anafilaxis Reacción alérgica grave e inusual que puede terminar en un choque cardiovascular y la muerte.

andrógeno Hormona esteroidea que controla el desarrollo y mantenimiento de las características masculinas; de forma primaria, la testosterona secretada por los testículos, aunque la corteza suprarrenal secreta andrógenos más débiles.

andrógeno, proteína fijadora de (ABP) Proteína producida por las células de Sertoli y liberada a la luz de los túbulos seminíferos. Se supone que concentra testosterona en la luz de tales túbulos.

anemia Reducción anormal en la cuenta de glóbulos rojos, concentración de hemoglobina, o hematócrito, o cualquier combinación de estas mediciones. Esta afección se acompaña de una capacidad disminuida de la sangre para transportar oxígeno.

anfotérica Tener características ácidas y básicas; se usa para denotar que una molécula puede tener carga positiva o negativa, de acuerdo con el pH de su ambiente.

angina *pectoris* Dolor torácico, con frecuencia referido al área pectoral y brazo izquierdos, causado por isquemia miocárdica.

angiogénesis El crecimiento de nuevos vasos sanguíneos.

angiotensina II Un polipéptido de ocho aminoácidos formado a partir de la angiotensina I (un precursor de 10 aminoácidos), la cual a su vez se forma por desdoblamiento de una proteína (angiotensinógeno) por la acción de la renina, una enzima que secretan los riñones. La angiotensina II es un vasoconstrictor poderoso y un estimulante de la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal.

anhidrasa carbónica Enzima que cataliza la formación o descomposición de ácido carbónico. Cuando las concentraciones de dióxido de carbono son relativamente altas, esta enzima cataliza la formación de ácido carbónico a partir de CO_2 y H_2O. Cuando las concentraciones de dióxido de carbono son bajas, cataliza la descomposición de ácido carbónico en CO_2 y H_2O. Tales reacciones contribuyen a transportar el dióxido de carbono de los tejidos al aire alveolar.

anión Un ion que tiene carga negativa, como el cloruro, bicarbonato o fosfato.

aniones orgánicos, transportadores de Familia de proteínas transportadoras con un amplio espectro de especificidades (descritos como multiespecíficos o poliespecíficos), capaz de transportar numerosos fármacos y moléculas endógenas a través de las membranas celulares de los túbulos renales y conductillos biliares. Como consecuencia de esta acción, los transportadores de aniones orgánicos determinan la secreción renal de muchos compuestos (como los antibióticos) en los túbulos renales y la secreción de muchos compuestos en la bilis, para eliminarlos en la orina y en las heces, de manera respectiva.

antagonistas, efectos Acciones de reguladores como las hormonas o los nervios que contrarrestan los efectos de otros reguladores. Las acciones de las neuronas simpáticas y parasimpáticas sobre el corazón, por ejemplo, son antagónicas.

anticoagulante Sustancia que inhibe la coagulación de la sangre.

anticodón Un tripleto de bases provisto por nucleótidos en un asa de RNA de transferencia que es complementario en el apareamiento de bases con las propiedades de otro tripleto (el codón del mRNA). El afrontamiento de codón con anticodón proporciona el mecanismo para la traducción del código genético en una secuencia específica de aminoácidos.

anticuerpos Proteínas inmunoglobulinas secretadas por los linfocitos B que se han transformado en células plasmáticas. Los anticuerpos son los encargados de la inmunidad humoral. Antígenos específicos inducen su síntesis, sólo con los cuales se combinan, ya que no lo hacen con otros antígenos.

antigénico, sitio determinante Región de una molécula de antígeno que reacciona de manera específica con determinados anticuerpos. Una molécula grande de antígeno puede tener varios de tales sitios.

antígeno Una molécula capaz de inducir la producción de anticuerpos y de reaccionar de una manera específica con anticuerpos.

antioxidantes Moléculas que eliminan los radicales libres, y de ese modo alivian el estrés oxidativo del cuerpo.

antiporte Una forma de transporte activo secundario (transporte acoplado) en el cual una molécula o ion es movido junto pero en dirección opuesta a los iones de Na^+; esto es, fuera de la célula; también se denomina *contratransporte*.

antisuero Suero que contiene anticuerpos específicos para uno o más antígenos.

apnea Cese temporal de la respiración.

apnea del sueño Cese temporal de la respiración durante el sueño que por lo regular dura unos cuantos segundos.

apnéustico, centro Agrupamiento de neuronas del tallo cerebral que participa en el control del ritmo de la respiración.

apolar, molécula Molécula sin carga positiva ni negativa y por tanto insoluble en agua.

apolipoproteína Componente proteínico de las lipoproteínas plasmáticas, como los quilomicrones, las LDL y las HDL.

apoptosis Muerte celular en que las células muestran cambios histológicos característicos. Ocurre como parte de muerte celular programada y otros acontecimientos en los cuales la muerte celular es una respuesta fisiológica.

arco reflejo Vía neural para una respuesta involuntaria a un estímulo; incluye información sensorial que neuronas aferentes conducen en el sistema nervioso central, información motora que neuronas eferentes conducen fuera del sistema nervioso central y en muchos casos también incluye neuronas de asociación dentro del sistema nervioso central. No participan neuronas de asociación en el arco reflejo monosináptico por estiramiento del músculo.

arteria Vaso que conduce la sangre desde el corazón.

arteriosclerosis Cualquiera de un grupo de enfermedades que se caracteriza por engrosamiento y endurecimiento de la pared arterial y estrechamiento de su luz.

arteriovenosa, anastomosis Conexión directa entre una arteria y una vena que prescinde del lecho capilar.

asesinas naturales (NK), células Se relacionan con los linfocitos asesinos T, pero son parte del sistema inmunitario innato. Las células NK (de *natural killer*) atacan los cuerpos celulares infectados con virus y células tumorales por contacto directo y también secretan citocinas que activan los linfocitos B y T, así como macrófagos y neutrófilos.

astigmatismo Curvatura desigual de las superficies refractarias del ojo (córnea y/o cristalino), de manera que la luz que entra al ojo por ciertos meridianos no hace foco en la retina.

aterosclerosis Tipo común de arteriosclerosis en el cual áreas elevadas, o placas, sobre la túnica interna de arterias medianas y grandes están formadas por células de músculo liso, colesterol y otros lípidos. Tales placas ocluyen las arterias y sirven como sitios para la formación de trombos.

atómico, número Número entero que representa el número de protones con carga positiva en el núcleo de un átomo.

atópica, dermatitis Reacción alérgica de la piel a agentes como la hiedra venenosa y el roble venenoso; un tipo de hipersensibilidad retardada.

atrésico Sin una abertura. Los folículos ováricos atrésicos son aquellos que fallan en romperse y liberar un ovocito.

atrofia Desgaste constante y gradual, o reducción de la masa y tamaño de un órgano; lo opuesto de hipertrofia.

atropina Droga alcaloide, obtenida de una planta de la especie *Belladonna* que actúa como agente anticolinérgico. Se usa como recurso médico para inhibir los efectos de los nervios parasimpáticos, dilatar la pupila del ojo, incrementar la frecuencia cardiaca e inhibir los movimientos intestinales.

auriculoventricular, nodo Masa especializada de tejido de conducción localizada en la aurícula derecha, cerca de la unión con el tabique interventricular. Transmite el impulso hacia el haz de His; también se lo designa *nodo AV.*

auriculoventriculares, válvulas Válvulas de un solo sentido localizadas entre las aurículas y los ventrículos. La válvula AV del lado derecho del corazón es la tricúspide, y la del lado izquierdo es la válvula bicúspide, o mitral.

autoanticuerpo Anticuerpo que se forma en respuesta a moléculas que son parte del propio cuerpo, contra las cuales reacciona.

autocrina, regulación Un tipo de regulación en la que una parte de un órgano libera sustancias químicas que ayudan a regular otra parte del mismo órgano. Las prostaglandinas, por ejemplo, son reguladores autocrinos.

autónomo, sistema nervioso Parte del sistema nervioso que controla el músculo liso, el músculo cardiaco y las glándulas. El sistema nervioso autónomo se subdivide en las divisiones simpática y parasimpática.

autorregulación La capacidad de un órgano de modificar de manera intrínseca el grado de constricción o dilatación de sus pequeñas arterias y arteriolas, y por tanto de regular la tasa de su propio flujo sanguíneo. La autorregulación se logra por medio de mecanismos miógenos o metabólicos.

autosómicos, cromosomas Cromosomas pareados; que no son cromosomas sexuales.

axón El proceso (prolongación) de una célula nerviosa que conduce impulsos hacia afuera del cuerpo celular.

axónico, transporte El transporte de materiales a través del axón de una neurona. Suele ocurrir desde el cuerpo celular al extremo del axón, pero también se produce el transporte retrógrado (hacia atrás).

B

barorreceptores Receptores de la presión sanguínea arterial localizados en el cayado aórtico y los senos carotídeos.

Barr, cuerpo de Estructura microscópica del núcleo celular producida por un cromosoma X inactivo en las mujeres.

barrera hematoencefálica Estructuras y células que evitan de manera selectiva el paso de determinadas moléculas plasmáticas al sistema nervioso central.

barrera hematotesticular Barrera formada por las células de Sertoli alrededor de los túbulos seminíferos, las cuales separan los antígenos de las células espermatogénicas del sistema inmunitario de la sangre.

basales, ganglios Sustancia gris, o núcleos, dentro de los hemisferios cerebrales, donde forman el cuerpo estriado, el núcleo amigdaloide y el claustro.

basófilo El tipo de leucocito más raro; es granular y tiene afinidad por el colorante azul con el procedimiento de tinción estándar.

bastones Una de dos categorías de fotorreceptores (la otra son los conos) de la retina ocular. Los bastones se encargan de la visión en blanco y negro cuando la iluminación es baja.

benigno No maligno o que no pone en riesgo la vida.

bi- Dos, dos veces.

bifosfato de adenosina (ADP) Molécula que, junto con fosfato inorgánico, se usa para producir ATP (trifosfato de adenosina).

bilirrubina Pigmento biliar derivado de la desnaturalización de la porción hemo de la hemoglobina.

bilis Líquido producido por el hígado y almacenado en la vesícula biliar que contiene sales biliares, pigmentos biliares, colesterol y otras moléculas. La bilis se secreta en el intestino delgado.

blastocisto Etapa del desarrollo embrionario inicial que consiste en una masa celular interna que se convertirá en el embrión, y de células trofoblásticas circundantes que pasarán a formar parte de la placenta. Ésta es la forma del embrión que se implanta en el endometrio del útero para alrededor del quinto día de la fertilización.

Bohr, efecto Efecto del pH de la sangre sobre la disociación de la oxihemoglobina. La reducción del pH facilita la disociación.

Boyle, ley de Establece que la presión de una determinada cantidad de un gas es inversamente proporcional a su volumen.

bradicardia Frecuencia cardiaca lenta, menor de sesenta latidos por minuto.

bradicinina Polipéptido corto que estimula la vasodilatación y otros cambios cardiovasculares.

bronquíolo El más pequeño paso de aire de los pulmones; contiene músculo liso y células epiteliales cuboidales.

bulbo raquídeo (médula oblongada) Parte del tallo cerebral que contiene centros neurales para el control de la respiración y la regulación del sistema cardiovascular por intermedio de los nervios autónomos.

C

cable, propiedades Término que se refiere a la capacidad de las neuronas de conducir una corriente eléctrica. Ello ocurre, por ejemplo, entre los nodos de Ranvier, donde se producen los potenciales de acción en una fibra mielinizada.

calcio, canales liberadores Son proteínas de la membrana del retículo sarcoplásmico que permiten que el Ca^{2+} se difunda por debajo de su gradiente de concentración, fuera de las cisternas, en el citoplasma.

calcitonina También se llama *tirocalcitonina.* Es una hormona polipeptídica producida por las células parafoliculares de la tiroides y secretada en respuesta a la hipercalcemia. Su acción consiste en disminuir las concentraciones sanguíneas de calcio y fosfato, además de operar como un antagonista de la hormona paratiroidea.

calloso, cuerpo Gran fascículo transverso de fibras nerviosas que conectan los hemisferios cerebrales.

calmodulina Proteína receptora de Ca^{2+} localizada en el citoplasma de las células objetivo. Parece mediar los efectos de este ion en las actividades celulares.

caloría Unidad de calor igual a la cantidad de calor necesaria para aumentar 1°C la temperatura de 1 gramo de agua.

cáncer Tumor que se caracteriza por una división celular anormalmente rápida y por la pérdida de las características de tejido especializado. El término suele referirse a los tumores malignos.

capacitación Cambios que se suscitan en los espermatozoides en el aparato reproductor femenino que le permiten fertilizar el huevo. El espermatozoide que no ha sido capacitado en el tracto femenino es incapaz de fertilizar el huevo.

capilar El vaso más pequeño del sistema vascular. Las paredes capilares sólo tienen una célula de grosor, y todos los intercambios de moléculas entre la sangre y el líquido tisular tienen lugar a través de la pared capilar.

capsaicina, receptor Es un canal iónico de las dendritas sensoriales cutáneas y un receptor de la capsaicina —la molécula de los chiles que causa sensación de calor y dolor—. En

respuesta a una alta temperatura nociva, o a la capsaicina de los chiles (ajíes), este canal iónico se abre, lo que provoca la percepción de calor y dolor.

captación de oxígeno máxima Tasa máxima de consumo de oxígeno corporal por unidad de tiempo durante el ejercicio pesado o exigente. También llamada *capacidad aeróbica*, la captación de oxígeno máxima suele indicarse por lo regular con el símbolo V_{O_2} máx.

carbohidrato Molécula orgánica que contiene carbono, hidrógeno y oxígeno en una proporción de 1:2:1. La clase de carbohidrato de las moléculas se subdivide en monosacáridos, disacáridos y polisacáridos.

carboxihemoglobina Forma anormal de hemoglobina en la cual el hemo está ligado al monóxido de carbono.

cardiaco, ruido Ruido producido por el cierre de las válvulas AV del corazón durante la sístole (primer ruido) y por el cierre de las válvulas semilunares de la aorta y del tronco de la pulmonar durante la diástole (segundo ruido).

cardiaco, soplo Ruido cardiaco anormal causado por turbulencias anormales del flujo de sangre en el corazón. Los soplos se deben a defectos estructurales, por lo regular de las válvulas o los tabiques.

cardiógeno, choque Choque que resulta de un gasto cardiaco bajo en la enfermedad cardiaca.

catabolismo Reacciones químicas celulares donde moléculas muy grandes y complejas se convierten en otras más pequeñas y simples.

catalizador Sustancia que incrementa la velocidad de una reacción química sin modificar la naturaleza de la reacción ni ser cambiada por ésta.

catecolaminas Grupo de moléculas entre las que se incluyen adrenalina, noradrenalina, L-dopa y moléculas relacionadas. Los efectos de las catecolaminas son similares a los que produce la activación del sistema nervioso simpático.

cationes Iones con carga positiva, como el sodio, potasio, calcio y magnesio.

células B, linfocitos Linfocitos a los que los antígenos pueden transformar en células plasmáticas que secretan anticuerpos (y de ese modo se encargan de la inmunidad humoral). La *B* equivale a la *bursa (bolsa),* que se supone es la médula ósea.

células cebadas (mastocito) Tipo de célula del tejido conjuntivo que produce y secreta histamina y heparina.

células colaboradoras Subpoblación de células T (linfocitos) que ayudan a estimular la producción de anticuerpos por los linfocitos B por los antígenos.

células de Paneth Situadas en el fondo de criptas intestinales, las células de Paneth secretan lisozima y péptidos bactericidas llamados defensinas.

células madre Células relativamente indiferenciadas (sin especializarse) y capaces de dividirse y producir diferentes células especializadas.

células madre embrionarias Son las células de la masa celular interna de un blastocisto. Las células madre embrionarias son pluripotenciales y, por tanto, tienen el potencial para diferenciarse en todos los tipos de tejidos, excepto las células del trofoblasto de la placenta.

células principales Células de las glándulas gástricas que secretan pepsinógeno. El pepsinógeno es una enzima inactiva (cimógeno) que en la luz gástrica se convierte en la enzima activa, pepsina. También se llaman *células cimógenas.*

centríolo Organelo celular que forma el aparato fusiforme (huso mitótico) durante la división celular.

centrómero Región central de un cromosoma a la cual se fijan los brazos del cromosoma.

cepillo, borde en (enzimas) Enzimas digestivas que se localizan en la membrana celular de las microvellosidades de las células epiteliales intestinales.

cerebelo Parte del metencéfalo que funciona como centro principal de control del sistema motor extrapiramidal.

cetoacidosis Tipo de acidosis metabólica resultante de la producción excesiva de cuerpos cetónicos, como en la diabetes mellitus.

cetogénesis Producción de cuerpos cetónicos.

cetónicos, cuerpos Sustancias derivadas de los ácidos grasos vía la acetilcoenzima A en el hígado; sus nombres son acetona, ácido acetoacético y ácido hidroxibutírico beta. Los músculos esqueléticos oxidan los cuerpos cetónicos para obtener energía.

cetosis Elevación anormal de la concentración sanguínea de cuerpos cetónicos. Esta complicación no produce una acidosis forzosa.

Cheyne-Stokes, respiración Caracterizada por una alternancia rítmica en la profundidad de la respiración, con periodos de apnea (falla para respirar) que se producen con regularidad.

choque Se relaciona con el sistema cardiovascular y consiste en la caída rápida y descontrolada de la presión arterial, la cual en algunos casos se vuelve irreversible y conduce a la muerte.

choque hipovolémico Caída rápida de la presión de la sangre como consecuencia de un volumen sanguíneo (volemia) disminuido.

cianosis Coloración azulada de la piel o las membranas mucosas debida a una concentración excesiva de desoxihemoglobina; es indicativa de una concentración inadecuada de oxígeno en la sangre.

ciclinas Grupo de proteínas que promueve las diferentes fases del ciclo celular por medio de la activación de enzimas llamadas cinasas dependientes de ciclinas.

ciclo cardiaco Patrón repetitivo de contracción (sístole) y relajación (diástole) de aurículas y ventrículos del corazón. Las cámaras se llenan con sangre durante la diástole y la expulsan durante la sístole.

cigoto Huevo fertilizado.

cilindros Cúmulo de proteínas moldeadas en los túbulos renales que aparece en el sedimento urinario.

cilios Diminutos procesos (prolongaciones) parecidos a cabellos que se extienden desde la superficie celular y que se mueven de forma coordinada.

cimógeno Enzima inactiva que se vuelve activa cuando por medio de otra enzima o por otros medios se elimina parte de su estructura.

cinasa Cualquiera de una clase de enzimas que transfieren grupos fosfatos a moléculas orgánicas. Las hormonas y otras moléculas reguladoras pueden promover la actividad de determinadas cinasas de proteína. Estas enzimas pueden, a su vez, fosforilar otras enzimas y por lo tanto, regular sus actividades.

circadianos, ritmos Cambios fisiológicos que se repiten en periodos aproximados de 24 horas. Por lo general están sincronizados con cambios del ambiente externo, como los ciclos día-noche.

circuitos recurrentes Circuitos de actividad neural donde las neuronas activan otras neuronas en una secuencia que, a su vez, se regresa sobre sí misma (también conocidos como *circuitos reverberantes*). Se cree que estos circuitos recurrentes subyacen al proceso de la memoria de corto plazo.

circulación enterohepática Recirculación de un compuesto entre el hígado y el intestino delgado. El compuesto está presente en la bilis secretada por el hígado en el intestino delgado. Luego, el compuesto se reabsorbe y se devuelve al hígado a través de la vena porta.

cirrosis Enfermedad hepática que se caracteriza por la pérdida de la estructura microscópica normal, a la que sustituyen la fibrosis y la regeneración nodular.

citocina Regulador autocrino o paracrino secretado por varios tejidos.

citocinesis División del citoplasma que se produce en la mitosis y la meiosis cuando la célula madre se divide para producir dos células hijas.

citocromo Pigmento mitocondrial que transporta electrones en el proceso de la respiración aeróbica.

citocromo P-450, enzimas Enzimas de una clase particular, no relacionadas con los citocromos mitocondriales, que metabolizan un amplio espectro de moléculas biológicas, como las hormonas esteroideas y los fármacos tóxicos. Son cuantiosas en el hígado, donde ayudan en la desintoxicación de la sangre.

citoesqueleto Enrejado de proteínas estructurales del citoplasma dispuesto en la forma de microfilamentos y microtúbulos.

citoplasma Parte semilíquida de la célula entre la membrana celular y el núcleo, exclusiva de organelos rodeados de membrana. Contiene muchas enzimas y proteínas estructurales.

clona Grupo de células derivado de una sola célula madre por división celular mitótica. La formación de clonas de linfocitos ocurre durante la inmunidad activa.

clonal, teoría de la selección Teoría inmunológica acerca de que el desarrollo de clonas de linfocitos capaces de responder a un antígeno particular produce la inmunidad activa.

cloruro, desviación del Difusión de Cl^- hacia los glóbulos rojos al mismo tiempo que el HCO_3^- se difunde hacia afuera de las células. Lo anterior ocurre en tejidos capilares como resultado de la producción de ácido carbónico a partir del dióxido de carbono.

cóclea Órgano de la audición del oído interno en el que se generan impulsos nerviosos en respuesta a ondas sonoras.

codón Secuencia de tres nucleótidos en el mRNA que especifica un determinado aminoácido y determina la posición de ese aminoácido en una cadena peptídica a través del apareamiento complementario de bases con un anticodón del RNA de transferencia.

coenzima Molécula orgánica, por lo regular derivada de una vitamina hidrosoluble, que se combina con una enzima específica a la que activa.

cofactor Sustancia necesaria para la acción catalítica de una enzima; en general se usa en referencia a iones inorgánicos como Ca^{2+} y Mg^{2+}.

colecistocinina (CCK) Hormona secretada por el duodeno que estimula la contracción de la vesícula biliar y promueve la secreción de jugo pancreático.

colesterol Esteroide de 27 carbonos que sirve como precursor de las hormonas esteroideas.

colinérgico Se refiere a terminaciones nerviosas que, cuando se estimulan, liberan acetilcolina como neurotransmisor, como las del sistema parasimpático.

coloidosmótica, presión Presión osmótica ejercida por las proteínas plasmáticas, que están presentes como una suspensión coloidal; también se llama *presión oncótica*.

complejos de unión Estructuras que mantienen juntas a las células epiteliales adyacentes, entre las que se incluyen la zona ocluyente, la zona adherente y la mancha adherente (desmosoma).

complemento, sistema Sistema de proteínas plasmáticas que, como parte del sistema inmunitario innato, puede activarse por la unión de los anticuerpos a los antígenos de la membrana de una célula patógena. Cuando se activa, diferentes proteínas del complemento sirven para atraer y activar células fagocitarias y formar un poro que promueva la lisis del agente patógeno.

compuertas Término utilizado para describir estructuras internas de la membrana celular que regulan el paso de iones a través de los canales de membrana. Las compuertas pueden recibir regulación química (por neurotransmisores) o regulación por voltaje (en cuyo caso se abren en respuesta al nivel umbral de despolarización).

condrocito Célula formadora de cartílago.

conducción, zona Estructuras y vías respiratorias que transmiten el aire inspirado hacia la zona respiratoria de los pulmones, donde ocurre el intercambio de gases. La zona de conducción incluye estructuras como la tráquea, bronquios y los bronquíolos más grandes.

conducto arterioso Vaso sanguíneo fetal que conecta en forma directa la arteria pulmonar con la aorta.

Conn, síndrome de Hiperaldosteronismo primario en el que la secreción excesiva de aldosterona produce desequilibrio electrolítico.

cono Fotorreceptor retiniano que proporciona visión de color y alta agudeza visual.

contracorriente, intercambio Proceso que sucede en los vasos rectos de la médula renal en el cual el flujo sanguíneo hace asas en forma de U. Ello permite que el cloruro de sodio permanezca atrapado en el líquido intersticial al tiempo que se saca agua de los riñones.

contracorriente, sistema multiplicador Interacción que se produce entre la rama descendente y la rama ascendente del asa de Henle en el riñón. Esta interacción resulta en la multiplicación de la concentración del soluto en el líquido intersticial de la médula renal.

contractilidad Capacidad del músculo cardiaco de contraerse y acortarse a cualquier longitud de fibra particular, en forma independiente de la precarga. La adrenalina aumenta la contractilidad.

contralateral Que se asienta o se origina en la parte correspondiente al lado opuesto del cuerpo.

corea Amplia variedad de movimientos rápidos, complejos, espasmódicos que parecen ser bien coordinados, pero que se hacen en forma involuntaria.

córnea Estructura transparente que forma la parte anterior del tejido conjuntivo que recubre el ojo.

corteza 1. Capa externa de un órgano interno o estructura corporal, como el riñón o la glándula suprarrenal. **2**. La capa curvada de sustancia gris que cubre la superficie de los hemisferios cerebrales.

Corti, órgano de Estructura interna de la cóclea que constituye la unidad funcional de la audición. Consiste en células vellosas y células de apoyo situadas sobre la membrana basilar que contribuyen a transducir las ondas sonoras en impulsos nerviosos; también se le conoce como *órgano espiral*.

corticosteroide Cualquiera de una clase de hormonas esteroideas de la corteza suprarrenal, consistente en glucocorticoides (como hidrocortisona) y mineralocorticoides (como aldosterona).

cotransporte También llamado *transporte acoplado* o *transporte activo secundario*. Transporte mediado por acarreador en el cual un solo acarreador transporta un ion (p. ej., Na^+) por debajo de su gradiente de concentración mientras transporta una molécula específica (p. ej., glucosa) contra su gradiente de concentración. De una manera indirecta, para el cotransporte se requiere la hidrólisis de ATP debido a que es necesaria para mantener el alto gradiente de concentración del ion.

creatina, fosfato de Molécula de fosfato orgánico en las células musculares que sirve como fuente de fosfato de alta energía para la síntesis de ATP; también llamada *fosfocreatina*.

creatinina Molécula formada a partir de la creatina muscular que los riñones mantienen a una concentración plasmática normal, lo que consiguen al filtrar la creatinina hacia la orina. Como la creatinina no se reabsorbe y sólo se secreta en mínimas cantidades, su depuración plasmática renal se usa con frecuencia como una medida de la tasa de filtración glomerular (GFR).

crenación Aspecto mellado o festoneado de la membrana del glóbulo rojo causado por la pérdida osmótica de agua de la célula.

cretinismo Afección causada por una secreción tiroidea insuficiente durante el desarrollo prenatal o en los años de la infancia temprana. La consecuencia es la suspensión del crecimiento y el desarrollo mental insuficiente.

criptorquidia Defecto del desarrollo en que los testículos fallan en descender al escroto y en su lugar permanecen en la cavidad abdominal.

cromátides Cromosomas duplicados, unidos juntos en el centrómero y que se separan durante la división celular.

cromatina Estructura filiforme del núcleo celular constituida en forma primaria por DNA y proteína. Representa la forma extendida de los cromosomas durante la interfase.

cromosoma Estructura del núcleo celular que contiene DNA y proteínas asociadas, así como RNA, elaborado de acuerdo con las instrucciones genéticas del DNA. Los cromosomas adquieren una forma compacta durante la división celular; en consecuencia, se vuelven visibles como estructuras discretas con el microscopio de luz en ese momento.

cromosomas homólogos Pareja de cromosomas de una célula diploide.

cuadrigéminos, tubérculos Región del mesencéfalo que consiste en los colículos superior e inferior. Los colículos superiores son centros para el control de los reflejos visuales; los colículos inferiores son centros para el control de los reflejos auditivos.

curare Sustancia química derivada de una planta que causa parálisis flácida por bloqueo de la proteína receptora de ACh en las membranas celulares del músculo.

Cushing, síndrome de Síntomas causados por hipersecreción de hormonas esteroideas suprarrenales como consecuencia de tumores de la corteza suprarrenal o tumores de la hipófisis anterior secretores de ACTH.

D

Dalton, ley de Establece que la presión total de una mezcla gaseosa es igual a la suma que cada gas de la mezcla ejercería de manera independiente. La parte en que contribuye cada gas se conoce como la presión parcial del gas.

De Graaf, folículo de Folículo ovárico maduro que contiene una cavidad llena de líquido, con un ovocito localizado hacia un lado del folículo, colocado en el extremo de un montículo de células granulosas.

deglución El proceso de tragar o pasar los alimentos.

dendrita Proceso (prolongación) neural muy ramificado y relativamente corto que conduce actividad eléctrica al cuerpo celular.

dendríticas, células Las células presentadoras de antígenos más potentes para la activación de linfocitos T colaboradores. Las células dendríticas se originan en la médula ósea y migran a través de la sangre y la linfa a los órganos linfoides y no linfoides como los pulmones y la piel.

deposición ósea Formación de la matriz ósea extracelular por los osteoblastos. Este proceso incluye secreción de colágeno y precipitación de fosfato de calcio en la forma de cristales de hidroxiapatita.

depuración plasmática renal Volumen de plasma del cual se elimina un soluto particular cada minuto por la excreción del mismo en la orina. Si los túbulos nefrónicos no resorben ni secretan tal soluto, la depuración plasmática renal es igual a la tasa de filtración glomerular.

deshidratación, síntesis La unión de subunidades para formar una molécula más grande en una reacción que también resulta en la producción de una molécula de agua.

desintoxicación Reducción de las propiedades tóxicas de las moléculas. Consiste en la transformación química de las moléculas y tiene lugar de manera predominante en el hígado.

desnervación, hipersensibilidad por Sensibilidad aumentada de los músculos lisos a la estimulación neural después de que su inervación se bloquea o elimina durante un tiempo.

desoxihemoglobina Forma de la hemoglobina en la que los grupos hemo están en la forma reducida normal, pero sin ligarse a ningún gas. La desoxihemoglobina se produce cuando la oxihemoglobina libera oxígeno.

despolarización Pérdida de la polaridad de la membrana en la que el lado interno de la mem-

brana celular se vuelve menos negativo al compararlo con el lado externo. El término también se usa para indicar la inversión de la polaridad de la membrana que ocurre durante la producción de potenciales de acción en células nerviosas y musculares. También es llamada *hipopolarización*.

diabetes insípida Afección en la cual la hipófisis posterior secreta cantidades inapropiadas de hormona antidiurética (ADH). Como resultado, se produce una resorción insuficiente de agua por los túbulos renales, y por consiguiente la excreción de un gran volumen de orina diluida.

diabetes mellitus Aparición de glucosa en la orina debido a la presencia de altas concentraciones de la glucosa plasmática, incluso cuando hay estado de ayuno. Esta enfermedad es causada por la falta de suficiente secreción de insulina o por una respuesta inadecuada de los tejidos objetivo (blanco) a los efectos de la insulina.

diálisis Método para eliminar elementos no deseados de la sangre por difusión selectiva a través de membrana porosa.

diapédesis Migración de los glóbulos blancos a través de las paredes endoteliales de los capilares sanguíneos hacia los tejidos conjuntivos circundantes.

diarrea Frecuencia defecatoria mayor que la normal acompañada de heces de consistencia más líquida que la normal.

diástole Fase de relajación en la cual el corazón se llena con sangre. A menos que se acompañe de un modificador *auricular*, la diástole se refiere a la fase de reposo de los ventrículos.

diastólica, presión sanguínea La presión arterial mínima que se produce durante la fase diastólica del corazón. La indica el último ruido de Korotkoff cuando se mide la presión de la sangre.

diastólico final, volumen Volumen de sangre en cada ventrículo al final de la diástole, inmediatamente antes de que los ventrículos se contraigan en la sístole.

difusión Movimiento neto de las moléculas o iones de las regiones que tienen una concentración más alta a regiones de concentración más baja.

difusión facilitada Transporte mediado por un acarreador de moléculas a través de la membrana celular a favor de la dirección de sus gradientes de concentración. No requiere gasto de energía metabólica.

digestión Proceso de conversión de los alimentos en moléculas que pueden absorberse a través del intestino hacia la sangre.

dihidrotestosterona (DHT) Metabolito formado por la enzima reductasa alfa-5 en las células objetivo a partir de la testosterona. La DHT es la principal determinante de muchas de las acciones de la testosterona en sus órganos objetivo.

dinucleótido de flavina y adenina (FAD) Coenzima derivada de la riboflavina que participa en el transporte de electrones dentro de la mitocondria.

dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) Coenzima derivada de la niacina que se desempeña en el transporte de electrones en las reacciones de oxidación-reducción. Proporciona ayuda al transporte de electrones hacia la cadena de transporte de electrones de la mitocondria.

diploide Denota células que tienen dos de cada cromosoma, o el doble del número de cromosomas presente en el espermatozoide o el ovocito.

disacárido Cualquiera de una clase de azúcares dobles; carbohidratos que se desdoblan en dos azúcares simples, o monosacáridos, tras la hidrólisis.

disnea Dificultad subjetiva para respirar.

distensibilidad **1.** Una medida de la facilidad con la cual una estructura como el pulmón se expande bajo presión. **2.** Una medida del cambio de volumen como una función del cambio de presión.

distrofina Proteína relacionada con el sarcolema de las células musculares esqueléticas y que es producida por el gen defectuoso de la gente con distrofia muscular de Duchenne.

diurético Sustancia que incrementa la tasa de producción de orina, y en consecuencia disminuye el volumen de sangre (volemia).

dopa Dihidroxifenilalanina. Aminoácido formado en el hígado a partir de la tirosina y convertido en dopamina en el cerebro. La L-dopa se usa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson para estimular la producción de dopamina.

dopamina Un tipo de neurotransmisor del sistema nervioso central; es también el precursor de la noradrenalina, otra molécula neurotransmisora.

dopaminérgicas, vías Vías neurales encefálicas que liberan dopamina. La vía nigroestriatal interviene en el control motor, en tanto que la vía mesolímbica de la dopamina participa en el humor y la emoción.

E

E. coli Especie de bacteria que se halla de manera habitual en el intestino humano; el nombre completo es *Escherichia coli*.

ectópico, foco Área del corazón diferente del nodo SA que asume la actividad de marcapaso.

edema Hinchazón resultante de un incremento en el líquido tisular.

efectores, órganos Nombre genérico para músculos y glándulas activados por neuronas motoras.

eferente Conducción o transportación de algo lejos de una estructura central. Las fibras nerviosas eferentes conducen impulsos fuera del sistema nervioso central, por ejemplo, y las arteriolas eferentes alejan la sangre de los glomérulos.

eicosanoides Derivados del ácido araquidónico (un ácido graso que se encuentra en las membranas celulares) con actividad biológica. Entre los eicosanoides se reconocen las prostaglandinas y los leucotrienos.

elasticidad Tendencia de una estructura a recuperar sus dimensiones iniciales después de distenderse (estirarse).

electrocardiograma Un registro de la corriente eléctrica que produce el corazón.

electroencefalograma Registro de la actividad eléctrica del cerebro con base en electrodos colocados sobre el cuero cabelludo.

electroforesis Técnica bioquímica con la que pueden separarse e identificarse diferentes moléculas por sus grados de movimiento en un campo eléctrico.

electrólito Un ion o molécula que es capaz de ionizarse y por tanto de conducir una corriente eléctrica. Los electrólitos más comunes del plasma son Na^+, HCO_3^- y K^+.

electromiograma Registro eléctrico de la actividad de los músculos esqueléticos mediante el uso de electrodos superficiales.

elefantiasis Enfermedad en la que la larva de un nematodo bloquea el drenaje linfático y produce edema. Las áreas más bajas del cuerpo pueden hincharse de manera desproporcionada como consecuencia.

elemento químico Sustancia que no puede desdoblarse por medios químicos en sustancias más simples. Un elemento es un compuesto de átomos en el que todos tienen el mismo número atómico. Sin embargo, un elemento puede incluir diferentes formas de un determinado átomo (isótopos) que tienen diferentes números de neutrones y por consiguiente distintos pesos atómicos.

embarazo ectópico Desarrollo embrionario que se produce en cualquier otro sitio que no sea el útero (como en las trompas de Falopio o en la cavidad abdominal).

emetropía Condición de la visión normal en la que la imagen de los objetos se enfoca en la retina, en oposición a la visión corta (miopía) o la visión larga (hipermetropía).

emulsificación El proceso para producir una emulsión o suspensión fina. En el intestino delgado, la acción detergente de la bilis emulsifica los glóbulos de grasa.

enanismo Afección en la que un sujeto presenta una talla menor debido a la secreción insuficiente de hormona del crecimiento.

encefalina Cualquiera de dos polipéptidos cortos, que contienen cinco aminoácidos, que producen analgesia y se agrupan como endorfinas.

endergónica Denota una reacción química que requiere el aporte de energía de una fuente externa.

endocannabinoides Moléculas endógenas que actúan como el tetrahidrocannabinol de la marihuana, y se supone que actúan como neurotransmisores retrógrados.

endocitosis Captación celular de partículas que son demasiado grandes para cruzar la membrana celular. La endocitosis implica la invaginación de la membrana celular hasta que una vesícula cerrada por una membrana es estrangulada y liberada en el citoplasma.

endodermo La más interna de las tres capas germinales primarias del embrión. Da origen al tubo digestivo y estructuras asociadas, las vías respiratorias, la vejiga y la uretra.

endógeno Denota un producto o proceso que se origina en el cuerpo (en oposición a producto o influencias exógenas, que se originan en una fuente externa).

endolinfa Líquido contenido en el laberinto membranoso del oído interno.

endometrio La membrana mucosa del útero, cuyo grosor y estructura varían con las fases del ciclo menstrual.

endorfina Cualquiera de un grupo de moléculas opioides endógenas que pueden actuar como un analgésico natural.

endotelina Polipéptido secretado por el endotelio de un vaso sanguíneo que funciona como un regulador paracrino, ya que promueve la contracción del músculo liso y la constricción subsecuente del vaso.

endotelio Epitelio escamoso simple que reviste los vasos sanguíneos y el corazón.

endotoxina Toxina encontrada dentro de cierto tipo de bacterias capaz de estimular la liberación de pirógenos endógenos y producir fiebre.

enfisema Enfermedad pulmonar en que algunos alvéolos resultan destruidos y los restantes alvéolos se agrandan. La consecuencia de ello es una capacidad vital disminuida y una resistencia mayor de las vías respiratorias.

entérico Término que alude a intestino.

entérico, sistema nervioso Neuronas localizadas dentro de la pared del tubo digestivo (GI). Incluye neuronas sensoriales, asociativas y motoras. Coordina la peristalsis y otras funciones GI.

enterocromafines, células tipo Células del epitelio gástrico que secretan histamina. La hormona gastrina y el nervio vago estimulan las células enterocromafines; a su vez, la histamina de las células enterocromafines estimula la secreción ácida gástrica por las células parietales.

entropía Energía de un sistema que no está disponible para efectuar trabajo. Una medida del grado de trastorno de un sistema, la entropía se incrementa tan pronto como la energía se transforma.

enzima Proteína catalítica que incrementa la tasa de reacciones químicas específicas.

epidídimo Estructura tubular externa a los testículos. Los espermatozoides pasan de los túbulos seminíferos a la cabeza del epidídimo y después de atravesarlo pasan desde su cola al conducto (vaso) deferente. El espermatozoide madura (adquiere movilidad) una vez que pasa a través del epidídimo.

epífisis Glándula intracerebral que secreta la hormona melatonina. Se afecta por impulsos sensitivos de los fotorreceptores de los ojos. También se conoce como *glándula pineal*.

epitelio Uno de los cuatro tipos de tejido primarios; el tipo de tejido que cubre y reviste la superficie corporal y forma las glándulas exocrinas y endocrinas.

eritema y roncha, reacción Reacción cutánea a una lesión de la piel o a la administración de antígenos producida por la liberación de histamina y moléculas relacionadas; se caracteriza por edema local y un exantema rojo.

eritroblastosis fetal Anemia hemolítica en un recién nacido Rh positivo causada por anticuerpos maternos contra el factor Rh que cruzó la placenta.

eritrocito Un glóbulo rojo. Los eritrocitos son los elementos formados en sangre que contienen hemoglobina y transportan oxígeno.

eritropoyetina Hormona secretada por los riñones que estimula la médula ósea para producir glóbulos rojos.

esfigmomanómetro Manómetro (transductor de presión) usado para medir la presión sanguínea.

espástica, parálisis Parálisis en la cual los músculos presentan un tono alto que los mantiene en un estado de contractura. Puede ser causada por incapacidad para degradar la ACh liberada en la unión neuromuscular (ciertos fármacos lo hacen) o por daño en la médula espinal.

espermátide Cualquiera de cuatro células haploides formadas por meiosis en los túbulos seminíferos que maduran para convertirse en espermatozoide sin una división adicional.

espermatocito Células diploides de los túbulos seminíferos testiculares que se dividen por meiosis para originar espermátides.

espermatogénesis Formación de espermatozoos, incluidos meiosis y los procesos de maduración en los túbulos seminíferos.

espermatozoo Espermatozoide. Célula espermática madura formada a partir de una espermátide.

espermiogénesis Cambios de maduración que transforman las espermátides en espermatozoides.

esquelética, bomba muscular Término utilizado con referencia al efecto de la contracción muscular esquelética sobre el flujo sanguíneo en las venas. Conforme los músculos se contraen, comprimen las venas y de esta forma ayudan a mover la sangre hacia el corazón.

estereoisómeros Moléculas con los mismos átomos en la misma secuencia, pero que difieren en la disposición tridimensional de sus átomos.

esteroide Lípido derivado del colesterol que tiene tres anillos de carbono de seis lados y un anillo de carbono de cinco lados. Éstos forman las hormonas esteroides de la corteza suprarrenal y de las gónadas.

estiramiento, reflejo Reflejo monosináptico donde el estiramiento del músculo resulta en una contracción refleja. El reflejo de la rodilla (patada) es un ejemplo de un reflejo de estiramiento.

estradiol Estrógeno principal (hormona sexual femenina esteroidea) secretado por los ovarios.

estral, ciclo Cambios cíclicos en estructura y función de los ovarios y del tracto reproductor femenino, acompañados por periodos de "calor" (estro), o receptividad sexual; el equivalente de los mamíferos inferiores del ciclo menstrual, del cual se diferencia en que el endometrio no se elimina con el sangrado acompañante.

estriado, músculo Músculos esquelético y cardiaco, las células de los cuales exhiben bandas transversales, o estriaciones, debido a la disposición de los filamentos delgados y gruesos.

excéntrica, contracción Contracción muscular en la cual el músculo se alarga pese a su contracción debido a una fuerza de estiramiento mayor aplicada sobre el mismo. En este caso, la contracción puede actuar con la función de absorber el choque, como cuando los músculos cuadríceps de la pierna se contraen de forma excéntrica al caer sobre el suelo cuando una persona salta desde una altura.

excitación-contracción, acoplamiento Medio por el cual la excitación eléctrica del músculo resulta en contracción muscular. Este acoplamiento se alcanza por el Ca^{2+}, el cual ingresa al citoplasma de la célula muscular en respuesta a la excitación eléctrica, la cual estimula los acontecimientos que culminan en la contracción.

exergónico Denota reacciones químicas que liberan energía.

exocitosis Proceso de secreción celular en el cual los productos de secreción están contenidos en vesículas cerradas por una membrana. La vesícula se fusiona con la membrana celular de manera que la luz de la vesícula se abre al ambiente extracelular.

exocrina, glándula Glándula que descarga su secreción a través de un conducto hacia el lado externo de una membrana epitelial.

exón Secuencia de nucleótidos del DNA que codifica la producción de RNA mensajero.

expulsión, fracción de Relación del volumen por latido con el volumen diastólico final de un ventrículo. Por lo regular, es de alrededor de 60% en reposo.

exteroceptor Receptor sensitivo sensible a los cambios del ambiente externo (en oposición a un interoceptor).

extracelular, compartimiento Todo el material que queda fuera de las células, incluido el líquido extracelular con todos sus solutos, fibras de proteína insoluble y, en algunos casos, cristales. También se llama *matriz extracelular*.

extracelular, líquido Líquido externo a las células, en el que se incluyen el plasma sanguíneo y el líquido intersticial propio de los tejidos. También se le llama *compartimiento extracelular*.

extrafusales, fibras Fibras musculares ordinarias internas del músculo esquelético; no se encuentran dentro de los husos musculares.

extraoculares, músculos Músculos que se insertan en la esclerótica del ojo. Actúan para modificar la posición del ojo en la órbita (en oposición a los músculos intraoculares, como los del iris y del cuerpo ciliar, que se hallan dentro del ojo).

extrapiramidales, fascículos motores Vías neurales que se sitúan fuera del fascículo piramidal, o que son "independientes de este último". El fascículo extrapiramidal principal es el reticuloespinal, el cual se origina en la formación reticular del tallo cerebral y recibe estímulos excitatorios e inhibitorios del cerebro y el cerebelo. De esta manera, los fascículos extrapiramidales están influidos por la actividad cerebral, que incluye muchas sinapsis, y parecen ser requeridos para el control fino del movimiento voluntario.

F

factor de necrosis tumoral (TNF) Citocina liberada por las células inmunitarias y las células cebadas (mastocitos) que causa la destrucción de los tumores y la migración de los neutrófilos hacia el sitio de la infección bacteriana. Las células adiposas también secretan el TNF y puede ser un regulador paracrino de la sensibilidad a la insulina.

factor nuclear-κB Abreviado NF-κB, donde κ es la letra griega "kappa". Un factor de transcripción que activa genes para promover la inflamación; también se cree que contribuye al cáncer.

factor tisular Una glucoproteína de membrana que inicia la vía extrínseca de la coagulación de la sangre; también llamada *tromboplastina* o *factor III*.

fagocitosis Acción celular de comer; capacidad de algunas células (como los glóbulos blancos) de engullir grandes partículas (como bacterias) y de digerir tales partículas al fusionar la vacuola de alimento en la cual están contenidas con un lisosoma que contiene enzimas digestivas.

falciforme, anemia por células Rasgo recesivo autosómico hereditario que se produce de manera primaria en gente con ancestros africanos, en quienes aparenta constituir una protección (en el estado de portador) contra

el paludismo. En el estado homocigoto, se produce hemoglobina S en lugar de hemoglobina A, la cual conduce a la característica forma falciforme de los glóbulos rojos, a la anemia hemolítica y al daño orgánico.

FAS Receptor de superficie producido por los linfocitos T durante una infección. Después de unos pocos días, los linfocitos T activados comienzan a producir otra molécula de superficie, el ligando FAS. El enlace de FAS con el ligando FAS, sobre la misma célula o sobre células diferentes, desencadena la apoptosis de los linfocitos.

fascículo Conjunto de axones internos del sistema nervioso central que forma la sustancia blanca de éste.

fenilalanina Aminoácido que también sirve como precursor de la L-dopa, dopamina, noradrenalina y adrenalina.

fenilcetonuria Error del metabolismo congénito que resulta en la incapacidad para convertir el aminoácido fenilananina en tirosina. Este defecto puede causar daño del sistema nervioso central en los niños si no se les administra una dieta baja en fenilalanina.

fertilización Fusión de un ovocito y un espermatozoide.

fibra muscular Célula de músculo esquelético.

fibra nerviosa Axón de una neurona motora o la dendrita de una neurona sensitiva seudounipolar en el PNS.

fibrilación Afección del músculo cardiaco que se caracteriza eléctricamente por patrones de cambio azarosos y continuos de la actividad eléctrica que resultan en la incapacidad del miocardio para contraerse como una unidad y bombear sangre. Puede ser fatal si se produce en los ventrículos.

fibrina Proteína insoluble formada a partir del fibrinógeno por la acción enzimática de la trombina durante el proceso de formación del coágulo sanguíneo.

fibrinógeno Proteína plasmática soluble que sirve como precursor de la fibrina; también se denomina *factor I*.

fiebre del heno Tipo de rinitis alérgica estacional causada por el polen. Se caracteriza por picazón y lagrimeo de los ojos, hinchazón de la mucosa nasal, ataques de estornudos y con frecuencia asma.

filamento deslizante, teoría del Teoría de que los filamentos gruesos y delgados de una miofibrilla se deslizan uno sobre el otro durante la contracción muscular, disminuyendo la longitud de los sarcómeros pero manteniendo su longitud inicial propia.

filtración glomerular, tasa Volumen de plasma sanguíneo filtrado por los glomérulos de ambos riñones cada minuto. La tasa de filtración glomerular se mide mediante la depuración plasmática renal de inulina.

flácida, parálisis Incapacidad para contraer los músculos resultante de una pérdida del tono muscular. Puede deberse a daño de las neuronas motoras bajas o a factores que bloquean la transmisión neuromuscular.

flagelo Estructura tipo látigo que proporciona motilidad al espermatozoide.

flavoproteína Proteína conjugada que contiene el pigmento flavina, el cual participa en el transporte de electrones en la mitocondria.

folículo Estructura microscópica hundida dentro del órgano. Los folículos son las unidades funcionales de la glándula tiroides y del ovario.

fonocardiograma Exposición visual de los ruidos cardiacos.

fosfatidilcolina Nombre químico de la molécula también llamada lecitina.

fosfodiesterasa Enzima que desdobla el AMP cíclico en productos inactivos y, por tanto, inhibe la acción del AMP cíclico como segundo mensajero.

fosfolípido Lípido que contiene un grupo fosfato. Las moléculas de fosfolípidos (como la lecitina) son polares en un extremo y apolares en el otro. Pueden formar una gran parte de una membrana celular y funcionar en los alvéolos pulmonares como surfactantes (factores tensoactivos).

fosforilación Agregado de un grupo fosfato inorgánico a una molécula orgánica; por ejemplo, la adición de un grupo fosfato al ADP para producir ATP o la adición de un grupo fosfato a proteínas específicas como resultado de la acción de las enzimas proteína cinasas.

fotorreceptores Células sensitivas (bastones y conos) que producen una respuesta eléctrica a la luz. Se localizan en la retina de los ojos.

fóvea central Fosa diminuta en la mancha amarilla de la retina que contiene conos delgados y elongados. Proporciona la agudeza visual más alta (visión más clara).

Frank-Starling, ley del corazón Describe la interrelación entre el volumen diastólico final y el volumen por latido del corazón. Una cantidad de sangre mayor en el ventrículo antes de la contracción resulta en un estiramiento mayor del miocardio y por esta razón produce una contracción de potencia mayor.

fuga, canales de Canales iónicos de la membrana plasmática que permanecen abiertos debido a que carecen de compuertas. Un ejemplo de éstos son los canales de fuga (además de los canales de compuertas por voltaje) para el potasio, que hacen a la membrana en reposo más permeable al potasio que a otros iones.

fusales, fibras Filamentos que se extienden desde los polos de una célula a su ecuador y que se fijan a los cromosomas durante la etapa de metafase de la división celular. La contracción de las fibras fusales arrastra a los cromosomas hacia los polos opuestos de la célula.

G

G, proteína Asociación entre tres unidades proteínicas integradas en la membrana designadas como alfa, beta y gamma, a las que regulan los nucleótidos de guanosina (GDP y GTP). Las subunidades de la proteína G se disocian en respuesta a una señal de la membrana y, a su vez, activan otras proteínas intracelulares.

GABA, ácido gammaaminobutírico Aminoácido que se cree funciona como un neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central.

gameto Término genérico para las células germinales haploides: espermatozoide y ovocito.

gamma, motoneurona Tipo de neurona motora somática que estimula las fibras intrafusales dentro de los husos musculares.

ganglio Agrupamiento de cuerpos celulares nerviosos localizado fuera del cerebro y de la médula espinal.

gases, intercambio de Difusión de oxígeno y dióxido de carbono por debajo de sus gradientes de concentración que ocurre entre los capilares pulmonares y los alvéolos y entre los capilares sistémicos y las células de los tejidos circundantes.

gasto cardiaco Volumen de sangre bombeado por el ventrículo derecho o el izquierdo cada minuto.

gastrina Hormona secretada por el estómago que estimula la secreción gástrica de ácido clorhídrico y pepsina.

gastroileal, reflejo Reflejo en el cual la actividad gástrica incrementada causa la motilidad aumentada del íleon y un movimiento mayor de quimo a través del esfínter ileocecal.

genética, recombinación Formación de nuevas combinaciones de genes, como en el caso del entrecruzamiento entre cromosomas homólogos.

genética, traducción Proceso por el cual se producen las proteínas con secuencias de aminoácidos especificadas por la secuencia de codones del RNA mensajero.

genética, transcripción Proceso por el cual se produce el RNA con una secuencia de nucleótidos complementaria a la de una región del DNA.

genoma Todos los genes de un individuo o de una especie en particular.

gigantismo Crecimiento corporal anormal debido a la secreción excesiva de hormona del crecimiento.

giro Un pliegue o circunvolución en el cerebro.

glándulas endocrinas Glándulas que secretan hormonas en la circulación en lugar de hacerlo en un conducto; también se llaman *glándulas sin conducto*.

glomerular, ultrafiltrado Líquido filtrado a través de los capilares glomerulares hacia la cápsula glomerular (Bowman) de los túbulos renales.

glomerulonefritis Inflamación de los glomérulos renales; se acompaña por retención de líquidos, edema, hipertensión y la aparición de proteínas en la orina.

glomérulos Penachos de capilares renales que filtran líquido hacia los túbulos renales.

glucagon Hormona polipeptídica secretada por las células alfa de los islotes de Langerhans del páncreas y que actúa para promover la glucogenólisis y aumentar los niveles de glucosa en sangre.

glucocorticoide Cualquiera de una clase de hormonas esteroideas secretadas por la corteza suprarrenal (corticosteroides) que afectan el metabolismo de la glucosa, proteínas y grasas. Estas hormonas también ejercen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. El principal glucocorticoide de los humanos es la hidrocortisona (cortisol).

glucogénesis Formación de glucógeno a partir de glucosa.

glucógeno Polisacárido de glucosa —también llamado *almidón animal*— producido de manera primaria en el hígado y los músculos esqueléticos. Similar al almidón de las plantas en su composición, el glucógeno contiene más cadenas altamente ramificadas de subunidades de glucosa que el almidón de las plantas.

glucogenólisis Hidrólisis del glucógeno en glucosa-1-fosfato, la cual puede ser convertida en glucosa-6-fosfato. La glucosa-6-fosfato puede entonces ser oxidada a través de la glucólisis o (en el hígado) convertida en glucosa libre.

glucólisis Vía metabólica que convierte la glucosa en ácido pirúvico. Los productos finales son dos moléculas de ácido pirúvico y dos moléculas de NAD reducido, con una ganancia neta de dos moléculas de ATP. En el metabolismo anaerobio, el NAD reducido es oxidado por la conversión de ácido pirúvico en ácido láctico. En la respiración aeróbica, el ácido pirúvico ingresa en el ciclo de Krebs en la mitocondria y el NAD reducido termina por ser oxidado por el oxígeno hasta obtener agua.

gluconeogénesis Formación de glucosa a partir de moléculas que no son carbohidratos, como aminoácidos, ácido láctico y glicerol.

glucosuria Excreción de una cantidad anormal de glucosa en orina (de manera habitual, la orina sólo contiene cantidades insignificantes de glucosa).

GLUT Sigla de los *transportadores de glucosa*. Las proteínas GLUT promueven la difusión facilitada de la glucosa hacia las células. Una isoforma de GLUT, designada GLUT-4, se inserta en las membranas celulares del músculo y de las células adiposas en respuesta a la estimulación de la insulina y el ejercicio.

glutamato Forma ionizada del ácido glutámico, un aminoácido que sirve como el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central. *Glutamato* y *ácido glutámico* son términos que pueden utilizarse en forma intercambiable.

glutatión Molécula de tripéptido que funciona como el principal antioxidante celular.

Golgi, complejo Red de sacos membranosos apilados, aplanados, dentro del citoplasma de las células. Su función principal es concentrar y empacar proteínas dentro de vesículas que brotan de los sacos. También se designa con el nombre de *aparato de Golgi*.

Golgi, órgano tendinoso Receptor de tensión en los tendones de los músculos que se activa por la fuerza ejercida por un músculo sobre su tendón; también se le llama *receptor neurotendinoso*.

gónada Nombre genérico asignado a los testículos y ovarios.

gonadotrópicas, hormonas Hormonas de la hipófisis anterior que estimulan la función gonadal —formación de gametos y secreción de hormonas esteroides sexuales—. Las dos gonadotropinas son FSH (hormona estimulante del folículo) y LH (hormona luteinizante), las cuales son esencialmente iguales en mujeres y varones.

gonadotropina coriónica humana (hCG) Hormona secretada por el embrión que produce acciones del tipo de la LH y que se requiere para el mantenimiento del cuerpo lúteo de la madre durante las primeras 10 semanas del embarazo.

graduado, potencial Cambio en el potencial de membrana (despolarización o hiperpolarización) con amplitudes que son variadas, o graduadas, por graduaciones en la intensidad del estímulo. Los estímulos para los potenciales graduados en las neuronas postsinápticas son neurotransmisores, y el grado de despolarización o hiperpolarización producido depende de la cantidad de moléculas de neurotransmisor liberadas por los axones presinápticos.

granulosos, leucocitos Leucocitos con gránulos citoplasmáticos. Sobre la base de las propiedades tintoriales de los gránulos, tales células son de tres tipos: neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

grasa parda El tipo de grasa más abundante al nacer y el que proporciona una fuente única de energía calórica a los lactantes, además de protegerlos contra la hipotermia.

Graves, enfermedad de Afección hipertiroidea que se considera causada por una estimulación excesiva de la glándula tiroides por autoanticuerpos. Se relaciona con exoftalmos (ojos que protruyen o saltones), frecuencia del pulso alta, tasa metabólica alta y otros síntomas de hipertiroidismo.

ghrelina Hormona secretada por el estómago. La secreción de ghrelina aumenta entre las comidas y estimula los centros hipotalámicos que promueven el hambre.

gris, sustancia Parte del sistema nervioso central que contiene cuerpos de células neuronales y dendritas, pero pocos axones mielinizados. Forma la corteza del cerebro, los núcleos cerebrales (ganglios basales) y la región central de la médula espinal.

gustoducinas Proteínas G que intervienen en la sensación del gusto, en particular de los sabores dulce y amargo.

H

haploide Denota células que tienen uno de cada tipo de cromosoma y por lo tanto la mitad del número cromosómico presente en la mayoría de las otras células corporales. Sólo los gametos (espermatozoide y ovocito) son haploides.

hapteno Molécula pequeña que no es antigénica por sí misma, pero que cuando se combina con proteínas lo es y, por tanto, es capaz de estimular la producción de anticuerpos específicos.

haversiano, sistema Canal de Havers y sus capas de hueso dispuestas de manera concéntrica (o láminas). Constituyen la estructura básica del hueso compacto.

heces Excremento eliminado por el intestino grueso.

hematócrito Relación de la masa de glóbulos rojos con el volumen de sangre total en una muestra centrifugada de sangre, expresado como un porcentaje.

hematopoyesis La formación de las nuevas células sanguíneas, lo que incluye a la eritropoyesis (formación de nuevos glóbulos rojos) y a la leucopoyesis (la formación de nuevos glóbulos blancos).

hemo Pigmento rojo que contiene hierro y que, junto con la proteína globina, forma la hemoglobina.

hemoglobina Combinación del pigmento hemo y de una proteína dentro de los glóbulos rojos que actúa en el transporte del oxígeno y (en un grado menor) el dióxido de carbono. La hemoglobina también sirve como un amortiguador débil dentro de los glóbulos rojos.

hemoglobina reducida Hemoglobina con hierro en estado ferroso (reducido). Es capaz de ligarse con el oxígeno pero no se combina con éste. También se llama *desoxihemoglobina*.

Henderson-Hasselbalch, ecuación de Fórmula usada para determinar el pH de la sangre producido por una determinada relación de las concentraciones de bicarbonato y de dióxido de carbono.

Henry, ley de Establece que la concentración de un gas disuelto en un líquido es directamente proporcional a la presión parcial de dicho gas.

heparina Mucopolisacárido que se encuentra en muchos tejidos, pero que es más abundante en los pulmones y el hígado. Se usa como anticoagulante en el contexto médico.

hepático Perteneciente al hígado.

hepatitis Inflamación del hígado.

Hering-Breuer, reflejo de Reflejo en el que la distensión pulmonar estimula receptores de estiramiento, los cuales a su vez actúan para inhibir la distensión adicional de los pulmones.

hermafrodita Organismo que contiene tanto tejido testicular como ovárico.

heterocromatina Forma de la cromatina condensada, inactiva.

hialina, enfermedad por membrana Enfermedad que afecta a los recién nacidos prematuros por falta del factor pulmonar tensoactivo. Se caracteriza por colapso alveolar (atelectasia) y edema pulmonar; también se la llama *síndrome de sufrimiento respiratorio*.

hiatal, hernia Protrusión de una estructura abdominal a través del hiato esofágico del diafragma dentro de la cavidad torácica.

hidrocortisona Principal hormona esteroidea secretada por la corteza suprarrenal, con acción glucocorticoide; también se llama *cortisol*.

hidrofílico Se refiere a una sustancia que absorbe agua con facilidad; de manera literal, "amor por el agua".

hidrofóbico Se refiere a una sustancia que repele y que es repelida por el agua; de manera literal, "miedo al agua".

hidrólisis División de las moléculas grandes en sus subunidades constitutivas en una reacción que también resulta en la pérdida de una molécula de agua.

hipercapnia Concentración excesiva de dióxido de carbono en la sangre.

hiperemia Flujo sanguíneo excesivo hacia una parte del cuerpo.

hiperglucemia Concentración anormalmente aumentada de glucosa en sangre.

hiperopía Trastorno de la refracción en el cual los rayos de luz son desviados hacia un foco que se encuentra por detrás de la retina como resultado de que el globo ocular es demasiado corto; también se conoce como *largo de vista o visión larga*.

hiperplasia Incremento del tamaño de un órgano debido al aumento del número de células como consecuencia de la división celular mitótica.

hiperpnea Volumen-minuto total incrementado durante el ejercicio. A diferencia de la hiperventilación, el dióxido de carbono en la sangre arterial no cambia durante la hiperpnea debido a que el incremento de la ventilación se ajusta al aumento de la tasa metabólica.

hiperpolarización Incremento de la negatividad del lado interno de una membrana celular con respecto al potencial de la membrana en reposo.

hiperpotasemia Concentración anormalmente alta de K^+ en la sangre.

hipersensibilidad Otro nombre que se le asigna a la *alergia*; respuesta inmunitaria anormal que puede ser inmediata (debida a anticuerpos de la clase IgE) o retardada (la mediada por la inmunidad celular).

hipersensibilidad inmediata La hipersensibilidad (alergia) que es mediada por anticuerpos de la clase IgE y que resulta en la liberación de histamina y compuestos rela-

cionados por parte de las células de los tejidos.

hipersensibilidad retardada Tipo de respuesta alérgica en la que el inicio de los síntomas puede retrasarse hasta dos o tres días después de exponerse a un antígeno. Producida por las células T, es un tipo de inmunidad mediada por células.

hipertensión Presión de la sangre alta. Se clasifica como primaria, o esencial, hipertensión de causa desconocida o de hipertensión secundaria, que se desarrolla como consecuencia de otros procesos de enfermedad conocidos.

hipertónica Denota una solución con una concentración del soluto más alta, y por lo tanto una presión osmótica mayor, que la del plasma.

hipertrofia Crecimiento del órgano debido al aumento del tamaño de sus células.

hiperventilación Una tasa y profundidad de la respiración mayores que resultan en una reducción de la concentración en sangre del dióxido de carbono por debajo de lo normal.

hipófisis También recibe el nombre de *glándula pituitaria*. Pequeña glándula endocrina situada junto al hipotálamo en la base del cerebro. Desde el punto de vista funcional, la hipófisis se divide en porciones anterior y posterior. La hipófisis anterior secreta ACTH, TSH, FSH, LH, hormona del crecimiento y prolactina. La hipófisis posterior libera oxitocina y hormona antidiurética (ADH), las cuales produce el hipotálamo.

hipófisis anterior *Véase* adenohipófisis.

hipotálamo Área del cerebro que está ubicada por debajo del tálamo y por encima de la hipófisis. El hipotálamo regula a la glándula hipófisis y contribuye a regular el sistema nervioso autónomo, entre muchas otras funciones.

hipotálamo-hipofisario, sistema portal Sistema vascular que transporta hormonas liberadoras e inhibidoras desde el hipotálamo a la hipófisis anterior.

hipotálamo-hipofisario, tracto Fascículo de fibras nerviosas (axones) que transporta la hormona antidiurética y la oxitocina desde el hipotálamo a la hipófisis posterior.

hipotensión Presión de la sangre anormalmente baja.

hipotermia Temperatura corporal baja. Es una afección peligrosa de la que el organismo se defiende por intermedio de los escalofríos y otros mecanismos fisiológicos que producen calor corporal.

hipoventilación Ventilación pulmonar inadecuada, de manera que la concentración plasmática de dióxido de carbono (presión parcial de dióxido de carbono) está anormalmente alta.

hipoxemia Concentración de oxígeno baja de la sangre arterial.

hipóxico, impulso Estimulación de la respiración por una caída de la concentración plasmática de oxígeno (presión parcial de oxígeno), como ocurre en las grandes altitudes.

His, haz de Cordón de fibras cardiacas de conducción rápida que se origina en el nodo AV y se extiende por el tabique interventricular hacia la punta del corazón. Este tejido conduce potenciales de acción de las aurículas a los ventrículos.

histamina Compuesto secretado por las células cebadas y otras células del tejido conjuntivo que estimula la vasodilatación e incrementa la permeabilidad capilar. Es la causante de muchos de los síntomas de la inflamación y la alergia.

histocompatibilidad, antígenos de Grupo de antígenos celulares superficiales encontrados en todas las células del cuerpo excepto en los glóbulos rojos maduros. Son importantes para el funcionamiento de los linfocitos T, y cuanto más grandes sean sus variaciones, más grande será la probabilidad de rechazar un trasplante.

histona Proteína básica integrante del DNA que se cree reprime la expresión genética.

homeostasis Constancia dinámica del ambiente interno; su mantenimiento es la función principal de los mecanismos fisiológicos reguladores. El concepto de homeostasis proporciona un marco para comprender la mayoría de los procesos fisiológicos.

hormona Regulador químico producido por una glándula endocrina que se secreta en la sangre y es transportado a las células objetivo, que responden a la hormona con una modificación en su metabolismo.

hormona antidiurética (ADH) también conocida como *vasopresina*. Es una hormona que produce el hipotálamo pero que libera la hipófisis posterior. Actúa en los riñones para promover la resorción de agua, y por tanto disminuye el volumen urinario.

hormona del crecimiento (GH) Hormona secretada por la hipófisis anterior que estimula el crecimiento del esqueleto y de los tejidos blandos durante los años de crecimiento y que influye en el metabolismo de proteínas, carbohidratos y grasas a lo largo de toda la vida.

hormona estimulante de la tiroides (TSH) También llamada *tiroxina*. Hormona secretada por la hipófisis anterior que estimula la glándula tiroides.

hormona estimulante del folículo (FSH) Una de las dos hormonas gonadotrópicas secretadas por la hipófisis anterior. En las mujeres, la FSH estimula el desarrollo de los folículos ováricos; en los varones, estimula la producción de espermatozoides en los túbulos seminíferos.

hormona luteinizante (LH) Hormona gonadotrópica secretada por la hipófisis anterior. En una mujer, la LH estimula la ovulación y el desarrollo de un cuerpo amarillo (lúteo); en un varón, estimula a las células de Leydig para que secreten andrógenos.

hormonal, elemento de respuesta Región específica del DNA que se une a un receptor hormonal nuclear particular cuando ese receptor es activado al unirse con su hormona. Ello estimula la transcripción genética (síntesis de RNA).

humoral, inmunidad Forma de inmunidad adquirida en la cual las moléculas de anticuerpo son secretadas en respuesta a la estimulación antigénica (es lo opuesto a la inmunidad mediada por células).

I

ictericia Afección que se caracteriza por valores de bilirrubina en sangre altos y coloración de los tejidos con bilirrubina, la cual les imparte una coloración amarilla a la piel y a las membranas mucosas.

ileogástrico, reflejo Reflejo en el cual la distensión del íleon causa una disminución de la motilidad gástrica.

implantación Proceso por el cual un blastocisto se fija y penetra por sí mismo en el endometrio uterino.

in vitro Hecho que ocurre fuera del cuerpo, en un tubo de ensayo o en otro ambiente artificial.

in vivo Que sucede dentro del cuerpo.

infarto Área de tejido necrótico (muerto) producida por un flujo sanguíneo inadecuado (isquemia).

inhibición lateral Agudización de la percepción que se produce en el procesamiento neural del estímulo sensitivo. El estímulo de aquellos receptores que se estimulan con mayor fuerza es aumentado, mientras que el estímulo de los demás receptores se reduce. La consecuencia de ello es, por ejemplo, una mejoría en la discriminación tonal durante la audición.

inhibina Se cree que es una hormona hidrosoluble secretada por los túbulos seminíferos de los testículos que ejerce de manera específica un control por retroalimentación negativa de la secreción de FSH por la hipófisis anterior.

inmunidad activa Inmunidad que incluye sensibilización, en la cual la exposición previa a un antígeno estimula la producción de anticuerpos.

inmunidad adaptativa También denominada inmunidad específica; capacidad de los linfocitos para reaccionar a objetivos moleculares específicos, o antígenos, y para responder a dichos objetivos con más efectividad después de la exposición previa a ellos.

inmunidad innata También llamada inmunidad inespecífica, se refiere a la parte del sistema inmunitario que se hereda y que combate a los agentes patógenos sin que exista una exposición previa a éstos.

inmunidad mediada por células Defensa inmunológica aportada por los linfocitos T que tiene lugar en cercana proximidad con sus células víctimas (en oposición a la inmunidad humoral provista por la secreción de anticuerpos por parte de las células plasmáticas).

inmunización Proceso por el cual aumenta la resistencia del individuo a los agentes patógenos. En la inmunidad activa, un sujeto es inyectado con antígenos que estimulan el desarrollo de clonas de linfocitos específicos T o B; en la inmunidad pasiva, el sujeto es inyectado con anticuerpos producidos por otro organismo.

inmunoensayo Cualquiera de diversas técnicas de laboratorio clínico que emplean uniones específicas entre antígenos y sus anticuerpos homólogos con el fin de identificar y cuantificar una sustancia en una muestra.

inmunoglobulinas Subclase de proteínas plasmáticas de globulina gamma que tiene funciones de anticuerpos y suministra inmunidad humoral.

inmunovigilancia Función del sistema inmunitario de reconocimiento y ataque a las células malignas que producen antígenos no reconocidos como "propios". Se cree que esta función está mediada por células más que por el plasma.

inositol, trifosfato de (IP_3) Segundo mensajero en la acción hormonal que es producido por la membrana celular de una célula objetivo en respuesta a la acción de una hormona. Se cree que este compuesto estimula la liberación de Ca^{2+} por el retículo endoplásmico de la célula.

insuficiencia cardiaca congestiva La incapacidad del corazón para producir un flujo sanguíneo adecuado debido a enfermedad cardiaca o hipertensión. Se acompaña de dificultad respiratoria, retención de sal y agua, y edema.

insulina Hormona polipeptídica secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas que promueve el anabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. La insulina actúa para promover la captación celular de la glucosa sanguínea y, por tanto, para reducir la concentración de glucosa en sangre; la deficiencia de insulina produce hiperglucemia y diabetes mellitus.

integrinas Familia de glucoproteínas que se extiende desde el citoesqueleto, a través de la membrana plasmática de las células, y dentro de la matriz extracelular. Funcionan como integradoras de las diferentes células de un tejido y de la matriz extracelular y para unir unas células con otras células, como los neutrófilos con las células endoteliales de los capilares para el proceso de extravasación.

intercelulares comunicantes, uniones Regiones especializadas de fusión entre las membranas celulares de dos células adyacentes que permiten la difusión de iones y moléculas pequeñas desde una célula a la otra. Estas regiones sirven como sinapsis eléctricas en ciertas áreas, como el músculo cardiaco.

interfase Intervalo entre divisiones celulares sucesivas durante el cual los cromosomas se encuentran en un estado extendido y son activos en la síntesis de RNA.

interferones Pequeñas proteínas que inhiben la multiplicación de los virus dentro de las células huésped y que también tienen propiedades antitumorales.

interleucina 2 Linfocina secretada por los linfocitos T que estimula la proliferación tanto de los linfocitos B como de los T.

interneuronas Aquellas neuronas del sistema nervioso central que no se extienden al sistema nervioso periférico. Se interponen entre las neuronas sensitivas (aferentes) y las motoras (eferentes). También se las llama *neuronas de asociación*.

interoceptores Receptores sensitivos que responden a los cambios en el ambiente interno (en oposición a los exteroceptores).

intersticial, líquido Líquido externo a las células dentro de los tejidos de un órgano. El líquido intersticial y el plasma sanguíneo juntos componen el líquido extracelular del cuerpo. También se le denomina *líquido tisular*.

intrafusales, fibras Fibras musculares modificadas que se encuentran encapsuladas formando los órganos denominados husos musculares, los cuales son receptores musculares del estiramiento.

intrapleural, espacio Espacio real o potencial entre la pleura visceral —que recubre los pulmones— y la pleura parietal —que reviste la pared torácica—. De manera habitual, representa un espacio potencial; sin embargo, puede volverse real en situaciones anormales.

intrapulmonar, espacio Espacio comprendido por los sacos aéreos y las vías respiratorias de los pulmones.

intrínseco, factor gástrico Glucoproteína secretada por el estómago necesaria para la absorción de vitamina B_{12}.

intrón Secuencia de nucleótidos no codificadores de RNA que interrumpen las regiones codificadoras (exones) del mRNA.

inulina Polisacárido de fructosa producido por ciertas plantas que es filtrado por los riñones humanos, pero que no se reabsorbe ni secreta. La tasa de depuración de la inulina inyectada es, por tanto, utilizada para medir la tasa de filtración glomerular.

ion Átomo o grupo de átomos que tienen una carga neta positiva o negativa debido a la ganancia o pérdida de electrones.

ionización Disociación de un soluto para formar iones.

ipsolateral En el mismo lado (en oposición a contralateral).

isoenzimas Enzimas que de manera habitual producen diferentes órganos que catalizan la misma reacción, pero que difieren unas de otras por su composición de aminoácidos.

isométrica, contracción Contracción muscular en la que hay un acortamiento inapreciable del músculo.

isotónica, contracción Contracción muscular en la cual el músculo se acorta en longitud y se mantiene en casi la misma cantidad de tensión a través del proceso de acortamiento.

isotónica, solución Solución que tiene la misma concentración total de solutos, osmolalidad y presión osmótica que la presión con la cual se compara; una solución con la misma concentración de solutos y presión osmótica que el plasma.

isquemia Tasa de flujo sanguíneo a un órgano inadecuada para aportar oxígeno suficiente y mantener la respiración aeróbica del órgano.

J

jugo gástrico Secreción de la mucosa gástrica. El jugo gástrico contiene agua, ácido clorhídrico y pepsinógeno como sus componentes principales.

K

kilocaloría Unidad de medida igual a 1 000 calorías, la cual representa una unidad de calor. (Una kcal es la cantidad de calor requerida para aumentar 1 °C la temperatura de 1 kg de agua.) En nutrición, las kilocalorías se llaman gran caloría (Caloría).

Klinefelter, síndrome Síndrome producido en un varón por la presencia de un cromosoma X extra (genotipo XXY).

***knockout*, ratones** Cepas de ratones en las que se inactiva un gen objetivo específico al desarrollar el ratón a partir de embriones inyectados con células portadoras de la mutación específica.

Korotkoff, ruidos Ruidos que se oyen cuando se mide la presión sanguínea con un esfigmomanómetro y un estetoscopio. Estos ruidos se producen por el flujo turbulento de sangre a través de una arteria que ha sido constreñida en forma parcial por un manguito de presión.

Krebs, ciclo de Vía metabólica cíclica en la matriz de la mitocondria por la cual parte del ácido acético de la acetilcoenzima A es oxidado y los sustratos son la fuente de reacciones que se acoplan para formar ATP.

Kupffer, células de Células fagocíticas que revisten los sinusoides hepáticos y que son parte del sistema reticuloendotelial.

L

laberinto membranoso Sistema de sacos y conductos comunicantes dentro del laberinto óseo del oído interno.

lactato, umbral Medida de la intensidad del ejercicio. Es el porcentaje de la captación máxima de oxígeno de una persona en la cual se produce un aumento en los niveles sanguíneos de lactato. El umbral promedio de lactato ocurre cuando el ejercicio se realiza a 50 a 70% de la captación máxima de oxígeno (capacidad aerobia).

lactosa Azúcar de la leche; un disacárido de glucosa y galactosa.

lactosa, intolerancia a la Incapacidad de muchos adultos para digerir la lactosa debido a una deficiencia de la enzima lactasa.

Langherhans, islotes de Agrupamiento de células endocrinas encapsulado dentro del tejido exocrino del páncreas; incluye las células alfa, que secretan glucagon, y las células beta, que secretan insulina; también se conocen como *islotes pancreáticos*.

Laplace, ley de Establece que la presión dentro de un alvéolo es directamente proporcional a su tensión superficial e inversamente proporcional a su radio.

largo plazo, depresión de Proceso por el cual la estimulación apropiada de una neurona presináptica causa que la neurona postsináptica libere endocanabinoides, que suprimen la liberación de neurotransmisores por parte de las neuronas presinápticas. La depresión del estímulo excitatorio del glutamato puede inhibir la activación de la neurona postsináptica, pero la depresión del estímulo inhibitorio de axones presinápticos liberadores de GABA puede aumentar la activación de la neurona postsináptica.

largo plazo, potenciación Capacidad mejorada de una neurona presináptica que ha sido estimulada con alta frecuencia a estimular de manera subsecuente una neurona postsináptica durante un periodo de semanas o incluso meses. Éste puede representar un mecanismo de aprendizaje neural.

laringe Estructura consistente en tejido epitelial, músculo y cartílago que sirve como esfínter protector de la entrada a la tráquea. Es el órgano donde se origina la voz.

lateralización cerebral Especialización funcional de cada hemisferio cerebral. La capacidad de hablar, por ejemplo, está lateralizada en el hemisferio izquierdo en la mayoría de la gente.

lentas, ondas Despolarizaciones marcapaso del intestino producidas por células marcapaso, las células intersticiales de Cajal; éstas producen potenciales de acción que resultan en contracciones del músculo liso.

leptina Hormona secretada por el tejido adiposo que actúa como un factor de saciedad para reducir el apetito. También incrementa el gasto calórico corporal.

lesión 1. Un área de tejido herida o dañada. **2**. Una lesión o herida. **3**. Una zona de la piel infectada en una enfermedad de la piel.

leucocito Glóbulo blanco.

Leydig, células de Células intersticiales de los testículos que desempeñan una función endocrina al secretar testosterona y otras hormonas androgénicas.

liberadoras, hormonas Hormonas polipeptídicas secretadas por neuronas hipotalámicas

que viajan en el sistema portal hipotálamo-hipofisario hacia la hipófisis anterior donde estimulan a esta región de la glándula mencionada para que secrete las hormonas específicas.

ligamento Cordón duro o banda fibrosa de tejido conjuntivo regular denso que contiene numerosos haces paralelos de fibras colágenas. Conecta huesos o cartílagos y sirve para reforzar las articulaciones.

ligando La molécula más pequeña que se une en forma química a una molécula más grande, la cual suele ser una proteína. El oxígeno, por ejemplo, es el ligando del hemo en la hemoglobina, y las hormonas o neurotransmisores pueden ser los ligandos de determinadas proteínas de membrana específicas.

límbico, sistema Grupo de estructuras cerebrales entre las que se incluyen el hipocampo, el giro cingulado, el giro dentado y la amígdala. El sistema límbico parece ser importante en la memoria, en el control de la función autónoma y en algunos aspectos de las emociones y la conducta.

linfa Líquido derivado del tejido intersticial que circula a través de los vasos linfáticos y termina por retornar a la circulación general venosa.

linfático, sistema Vasos linfáticos y ganglios linfáticos.

linfocina Cualquiera de un grupo de sustancias químicas liberadas por las células T que contribuyen a la inmunidad mediada por células.

linfocito Tipo de leucocito mononuclear; es la célula determinante de la inmunidad humoral y la mediada por células.

linfoides, órganos Órganos que producen linfocitos. Los órganos linfoides primarios son la médula ósea y el timo, y los órganos linfoides secundarios incluyen a los ganglios linfáticos, bazo, tonsilas y placas de Peyer de la mucosa intestinal.

lípido Molécula orgánica apolar y, por tanto, insoluble en agua. Los lípidos incluyen a los triglicéridos, esteroides y fosfolípidos.

lipofílico Perteneciente a las moléculas que son apolares y en consecuencia solubles en lípidos. Las hormonas esteroides, tiroxina y las vitaminas liposolubles son ejemplos de moléculas lipofílicas.

lipogénesis Formación de grasa o triglicéridos.

lipólisis Hidrólisis de los triglicéridos en ácidos grasos libres y glicerol.

lipoproteínas de alta densidad (HDL) Combinación de lípidos y proteínas que migran con rapidez hacia el fondo de un tubo de ensayo durante la centrifugación. Las HDL son acarreadoras de proteínas que se supone transportan colesterol desde los vasos sanguíneos al hígado y por lo tanto proporcionan alguna protección contra la aterosclerosis.

lipoproteínas de baja densidad (LDL) Proteínas plasmáticas que transportan triglicéridos y colesterol a las arterias. Se cree que las LDL contribuyen a la arteriosclerosis.

lisosoma Organelo que contiene enzimas digestivas que son responsables de la digestión intracelular.

lúteo (amarillo), cuerpo Glándula ovárica amarillenta formada por un folículo de Graaf maduro después de que ovuló. El cuerpo lúteo secreta progesterona así como estradiol.

luz Cavidad de un tubo u órgano hueco.

M

macrófago Célula fagocitaria grande del tejido conjuntivo que contribuye con la inmunidad específica e inespecífica.

macromolécula Una molécula grande; término usado por lo regular para referirse a una proteína, al RNA y al DNA.

mácula densa Región del túbulo distal de la nefrona renal en contacto con la arteriola aferente. Esta región funciona como un receptor sensitivo para la cantidad de sodio excretada en la orina y actúa para inhibir la secreción de renina por parte del aparato yuxtaglomerular.

maligno Denota una estructura o proceso que pone en riesgo la vida. En el caso de un tumor, que tiende a producir metástasis.

marcapasos Grupo de células que tienen una tasa espontánea de despolarización y contracción más rápida en una masa de células acopladas eléctricamente; en el corazón, es el nodo sinoauricular, o SA.

marcapasos, potencial del Despolarización espontánea de la región marcapasos del corazón, el nodo SA, que ocurre durante la diástole. Cuando esta despolarización alcanza el umbral, se produce un potencial de acción y resulta en contracción (sístole).

marcapasos, potenciales Cambios en el potencial de membrana producidos de manera espontánea por células marcapasos de una unidad de músculo liso.

mecanorreceptor Receptor sensorial estimulado por medios mecánicos. Entre los mecanorreceptores se incluyen los de estiramiento, las células vellosas del oído interno y los receptores de presión.

megacariocito Célula de la médula ósea que da origen a las plaquetas sanguíneas.

meiosis Tipo de división celular en la que una célula madre diploide da origen a células hijas haploides. Ocurre en el proceso de producción de los gametos en las gónadas.

melanina Pigmento que se encuentra en la piel, cabello, túnica coroidea del ojo y en la sustancia negra del cerebro. También puede estar presente en ciertos tumores (melanomas).

melatonina Hormona secretada por la epífisis que produce oscurecimiento de la piel en los animales más primitivos y que puede contribuir en la regulación de la función de las gónadas en los mamíferos. Su secreción sigue un ritmo circadiano y hace picos durante la noche.

membrana, potencial de Diferencia de potencial o voltaje que existe entre ambos lados de una membrana celular. Se halla en todas las células, pero sólo lo pueden modificar las células excitables (neuronas y células musculares).

memoria declarativa Memoria de la información factual. Puede contrastarse con la memoria no declarativa, la cual es la memoria de las destrezas perceptivas y motoras.

menarca Primer sangrado menstrual; por lo regular sucede durante la pubertad.

Ménière, enfermedad de Sordera, *tinnitus* y vértigo resultantes de una enfermedad del laberinto.

menopausia Cese de la menstruación, que de manera habitual se produce alrededor de los 50 años.

menstruación Expulsión de los dos tercios más externos del endometrio con sangrado acompañante como resultado de una disminución de la secreción de estrógenos por los ovarios al final de un ciclo mensual. El primer día de la menstruación se toma como el día 1 del ciclo menstrual.

menstrual, ciclo Cambios cíclicos en los ovarios y el endometrio que se perduran alrededor de un mes. Se acompañan de la expulsión del endometrio, con sangrado, y ocurren sólo en los seres humanos y los primates más evolucionados.

mesodermo Capa media de tejido embrionario que da origen al tejido conjuntivo (incluidos la sangre, el hueso y el cartílago); vasos sanguíneos; músculos; corteza suprarrenal, y otros órganos.

metabólica, acidosis y alcalosis Cambios anormales del pH sanguíneo arterial debidos a alteraciones en la concentración de ácidos no volátiles (por ejemplo, cambios en las concentraciones de ácido láctico o de cuerpos cetónicos) o a cambios en la concentración del bicarbonato sanguíneo.

metabolismo Todas las reacciones químicas del cuerpo. Incluyen aquellas que resultan en almacenamiento de energía (anabolismo) y aquellas que producen liberación de energía (catabolismo).

metahemoglobina Forma anormal de la hemoglobina en la cual los átomos de hierro del hemo se oxidan a la forma ferrosa. La metahemoglobina es incapaz de unirse con el oxígeno.

metástasis Proceso por el cual las células de un tumor maligno que se separaron del tumor transcurren por diferentes sitios y se dividen para producir un nuevo tumor.

micción Acto de orinar.

micela Partícula coloidal formada por la aglomeración de numerosas moléculas.

microbiota intestinal Microorganismos, en particular bacterias, que se encuentran en el intestino grueso. Las bacterias se refieren con frecuencia como comensales, debido a que no causan daño al hospedero humano y de muchas formas son benéficas. También se conoce como *microflora*.

microensayo, tecnología de Técnica usada para identificar grandes números de genes por el apareamiento complementario de bases de muestras de DNA de filamento simple para marcar DNA de un solo filamento conocido en un medio de soporte.

microvellosidades Proyecciones delicadas similares a un dedo de la membrana celular. Se las observa en la superficie apical (luminal) de las células del intestino delgado y de los túbulos renales.

mielina, vaina de Vaina que circunda los axones formada por las membranas celulares de las células de Schwann en el sistema nervioso periférico y de los oligodendrocitos en el sistema nervioso central.

miliequivalente Concentración milimolar de un ion multiplicada por su número de cargas.

mineralocorticoide Cualquiera de una clase de hormonas esteroides de la corteza suprarrenal (corticosteroides) que regulan el desequilibrio electrolítico.

miocardio, infarto del Área de tejido necrótico en el miocardio a la que sustituye el tejido cicatrizal (conjuntivo).

miofibrilla Subunidad de fibra muscular estriada que consiste en sarcómeros sucesivos. Las miofibrillas se disponen paralelas al eje princi-

pal de una fibra muscular, y el patrón de sus filamentos proporciona las estriaciones características de las células musculares estriadas.

miofilamentos Los filamentos gruesos y delgados de una fibra muscular. Los filamentos gruesos están compuestos por la proteína miosina, mientras que los filamentos delgados están compuestos de manera primaria por la proteína actina.

miogénico Que se origina dentro de las células musculares. Este término se usa para describir la autoexcitación de las células musculares cardiacas y de músculo liso.

mioglobina Molécula compuesta por la proteína globina y el pigmento hemo. Se relaciona con la hemoglobina, pero sólo contiene una subunidad (en lugar de las cuatro que componen la hemoglobina). La mioglobina se encuentra en los músculos estriados, donde desempeña funciones de almacenamiento de oxígeno.

mioneural, unión Sinapsis entre una neurona motora y la célula muscular a la que inerva; también se la denomina *unión neuromuscular*.

miopía Afección de los ojos en la cual la luz es conducida a un foco situado por delante de la retina debido a que el globo ocular es demasiado largo; también se le llama *visión corta*.

miosina Proteína que forma las bandas A de las células de músculo estriado. Junto con la proteína actina, la miosina proporciona las bases de la contracción muscular.

mitocondrias Organelos celulares donde tiene lugar la producción de la mayor parte del ATP a través de la respiración aeróbica. El ciclo de Krebs, el sistema de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa ocurren dentro de las mitocondrias.

mitosis División celular en la cual las dos células hijas reciben el mismo número de cromosomas de la célula madre (ambos tipos celulares son diploides).

mixedema Tipo de edema secundario al hipotiroidismo. Se caracteriza por la acumulación de mucoproteínas en el líquido tisular.

mol Número de gramos de una sustancia química que es igual al peso de su fórmula (peso atómico de un elemento o peso molecular en el caso de un compuesto).

molal Perteneciente al número de moles de soluto por kilogramo de solvente.

molar Perteneciente al número de moles de soluto por litro de solución.

monoamina Cualquiera de una clase de moléculas neurotransmisoras que contienen un grupo amino. Son ejemplos de ello la serotonina, dopamina y adrenalina.

monoaminooxidasa (MAO) Enzima que degrada los neurotransmisores monoaminados en la terminación axónica presináptica. Los fármacos que inhiben la acción de esta enzima potencian por este medio las vías que usan monoaminas como neurotransmisores.

monocito Leucocito fagocítico mononuclear, no granuloso, que puede transformarse en un macrófago.

monoclonales, anticuerpos Anticuerpos producidos por una sola clona de linfocitos. En el contexto médico, se generan para unirlos al sitio determinante antigénico de una molécula; por ejemplo, para detectar hCG en una prueba de embarazo.

monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) Segundo mensajero en la acción de muchas hormonas, como catecolaminas, hormonas polipeptídicas y glucoproteínicas. Sirve para mediar los efectos de tales hormonas en sus células objetivo.

monómero Unidad molecular simple de una molécula más grande y más compleja. Los monómeros se mantienen juntos para formar dímeros, trímeros y polímeros. La hidrólisis de los polímeros produce finalmente monómeros separados.

mononuclear, leucocito Cualquiera de una categoría de glóbulos blancos que incluye a los linfocitos y monocitos.

mononuclear, sistema fagocítico Término usado para describir monocitos y macrófagos tisulares.

monosacárido Monómero de los carbohidratos más complejos. Son ejemplos de monómeros la glucosa, fructosa y galactosa. También se les llama *azúcares simples*.

mótil Capaz de un movimiento autoimpelido.

motilidad Propiedad de moverse. En el tubo digestivo (GI), la motilidad se refiere a la capacidad de mezclar su contenido y moverlo desde el extremo bucal al anal del tubo GI mediante contracciones musculares.

motora, corteza Giro central del lóbulo frontal del cerebro. Los axones de ésta forman el fascículo motor piramidal descendente.

motora, unidad Neurona motora más baja y todas las fibras musculares esqueléticas estimuladas por las ramas de sus axones. Las unidades motoras más grandes (más fibras musculares por neurona) producen más fuerza cuando la unidad se activa, pero las unidades motoras más pequeñas producen un grado más fino de control neural sobre la contracción muscular.

muscarínicos, receptores Receptores de acetilcolina que se estimulan por neuronas parasimpáticas posganglionares. Su nombre se deriva del hecho de que también son estimuladas por la muscarina, una sustancia química derivada de un hongo.

muscular, huso Órgano sensorial interno del músculo esquelético que está compuesto por fibras intrafusales. Es sensible al estiramiento muscular y detecta la longitud dentro de los músculos.

músculo cardiaco Músculo del corazón, consistente en células de músculo estriado. Estas células están interconectadas y forman una masa llamada miocardio.

músculo liso Tipo especializado de tejido muscular no estriado compuesto de fibras fusiformes con un solo núcleo. Se contraen de una manera involuntaria y rítmica en las paredes de los órganos viscerales.

N

naloxona Fármaco que antagonizan los efectos de la morfina y las endorfinas.

natriurética, hormona Hormona que incrementa la excreción urinaria de sodio. Esta hormona ha sido identificada como el péptido natriurético auricular (ANP), producido por las aurículas del corazón.

necrosis Muerte celular intratisular e intraorgánica como resultado de condiciones patológicas. La necrosis tiene diferencias histológicas con la muerte celular fisiológica de la apoptosis.

nefrona Unidad funcional de los riñones consistente en un sistema de túbulos renales y un componente vascular que incluye los capilares de los glomérulos y los capilares peritubulares.

neoplasia Crecimiento tisular nuevo, anormal, como en un tumor.

Nernst, ecuación de Ecuación usada para calcular el potencial de membrana en equilibrio para determinados iones cuando se conocen las concentraciones de tales iones a cada lado de la membrana.

nervio Conjunto de axones motores y dendritas sensitivas del sistema nervioso periférico.

neumotáxico, centro Centro neural del puente que inhibe de manera rítmica la inspiración en forma independiente a los impulsos sensitivos.

neumotórax Afección en la cual el aire ingresa al espacio intrapleural, sea a través de una herida torácica abierta o a partir de un desgarro de los pulmones. Puede conducir al colapso de un pulmón (atelectasia).

neurilema Vaina de Schwann y sus membranas basales circundantes que envuelven las fibras nerviosas del sistema nervioso periférico.

neuroglia Células de apoyo del sistema nervioso central que ayudan en el funcionamiento de las neuronas. Además de proporcionar apoyo, participan en los procesos metabólicos y bioeléctricos del sistema nervioso; también se les llama *células gliales*.

neurohipófisis Parte posterior de la hipófisis que deriva del cerebro. Libera vasopresina (ADH) y oxitocina, ambas producidas en el hipotálamo.

neurona Célula nerviosa que consiste en un cuerpo celular que contiene el núcleo; procesos (prolongaciones) ramificados cortos llamados dendritas conducen impulsos eléctricos hacia el cuerpo celular, y una fibra única, el axón, conduce los impulsos nerviosos lejos del cuerpo celular.

neurona motora Neurona eferente que conduce potenciales de acción fuera del sistema nervioso central a los órganos efectores (músculos y glándulas). Forma las raíces ventrales de los nervios espinales.

neurona motora alta Neurona situada en el cerebro que, como parte del sistema piramidal o extrapiramidal, influye en la actividad de las neuronas motoras más bajas de la médula espinal.

neurona motora baja Neurona motora cuyo cuerpo celular se halla en la sustancia gris de la médula espinal y que contribuye con sus axones a formar los nervios periféricos. Esta neurona inerva músculos y glándulas.

neurona motora somática Neurona motora de la médula espinal que inerva los músculos esqueléticos. Las neuronas motoras somáticas se categorizan como alfa y gamma.

neuropéptido Cualesquiera de diversos polipéptidos encontrados en el tejido neural que se considera funcionan como neurotransmisores y neuromoduladores. El neuropéptido Y, por ejemplo, es el polipéptido más abundante en el cerebro y se le relaciona con una variedad de procesos, incluida la estimulación del apetito.

neurotransmisor Sustancia química contenida en las vesículas sinápticas de las terminaciones nerviosas que se libera en la hendidura sináptica, donde causa la producción de potenciales postsinápticos excitatorios o inhibitorios.

neurotrofina Cualquiera de una familia de reguladores autocrinos secretados por neuronas y células de neuroglia que promueve el crecimiento del axón y otros efectos. El factor de crecimiento nervioso es un ejemplo.

neutrón Partícula eléctricamente neutra que existe junto con los protones con carga positiva en el núcleo de los átomos.

nexo Enlace entre miembros de un grupo; tipo de conexión intercelular encontrada en músculos lisos de una sola unidad.

niacina Vitamina B hidrosoluble necesaria para la formación de NAD, la cual es una coenzima que participa en la transferencia de átomos de hidrógeno en muchas de las reacciones de la respiración celular.

nicotínicos, receptores Receptores de la acetilcolina localizados en los ganglios autónomos y en la unión neuromuscular. Su nombre deriva del hecho de que también pueden ser estimulados por la nicotina, derivada de la planta del tabaco.

nidación Implantación del blastocisto en el endometrio uterino.

Nissl, cuerpos de Estructuras de aspecto granular en los cuerpos celulares de las neuronas que tienen afinidad por los colorantes básicos; corresponden a la ribonucleoproteína; también se les denomina *sustancias cromatófilas.*

nistagmo Movimientos oscilatorios involuntarios del ojo.

nítrico, óxido (NO) Gas que funciona como un neurotransmisor del sistema nervioso central y de las neuronas autónomas periféricas, y como un regulador autocrino y paracrino en muchos órganos. Promueve la vasodilatación, la relajación intestinal, la erección peniana y ayuda en la potenciación de largo plazo en el cerebro.

nociceptor Receptor del dolor que se estimula por el tejido dañado.

noradrenalina Catecolamina liberada como un neurotransmisor de las terminaciones nerviosas simpáticas posganglionares y como una hormona (junto con la adrenalina) por la médula suprarrenal; también se designa *norepinefrina*.

núcleo celular Organelo rodeado por una membrana doble parecida a un saco denominada envoltura nuclear (membrana nuclear) que contiene el DNA y la información genética de la célula.

núcleo cerebral Cúmulo de cuerpos celulares neuronales dentro del cerebro. Los núcleos intracerebrales están rodeados por sustancia blanca y se localizan profundos con respecto a la corteza cerebral.

nucléolo Área de tinción oscura dentro del núcleo celular; sitio de producción del RNA ribosómico.

nucleoplasma Protoplasma del núcleo.

nucleosoma Complejo de DNA y proteínas histona que se cree constituyen una forma inactiva del DNA. En el microscopio electrónico, las histonas se ven como cuentas enhebradas sobre una hebra de cromatina.

nucleótido Subunidad de las macromoléculas de DNA y RNA. Cada nucleótido está compuesto de una base nitrogenada (adenina, guanina, citosina y timina o uracilo); un azúcar (desoxirribosa o ribosa), y un grupo fosfato.

O

obeso Excesivamente graso.

oligodendrocito Tipo de célula glial que forma las vainas de mielina alrededor de los axones en el sistema nervioso central.

oncogén Gen que contribuye al cáncer. Se considera que los oncogenes son formas anormales de los genes que participan en la regulación celular normal.

oncología Estudio de los tumores.

oncótica, presión Presión coloidosmótica de las soluciones producidas por las proteínas. En el plasma, sirven para contrabalancear la filtración hacia fuera del líquido de los capilares causada por la presión hidrostática.

opsonización Proceso por el cual los anticuerpos incrementan la capacidad de las células fagocíticas para atacar las bacterias.

óptico, disco Área de la retina donde los axones de las células ganglionares se juntan para formar el nervio óptico y donde los vasos sanguíneos entran y dejan el ojo. Se corresponde con la mancha ciega del campo visual causada por la ausencia de fotorreceptores.

organelo Estructura intracelular que desempeña tareas especializadas. Entre los organelos se incluyen las mitocondrias, el aparato de Golgi, el retículo endoplásmico, los núcleos y los lisosomas. El término también se usa para algunas estructuras que no están encerradas por una membrana, como los ribosomas y los centríolos.

órgano Estructura corporal compuesta de dos o más tejidos primarios que desempeña una función específica.

órgano objetivo (blanco) Órgano que se afecta de manera específica por la acción de una hormona o por la acción de otros procesos reguladores.

oscura, corriente Difusión interna estable de Na^+ en los bastones y conos cuando los fotorreceptores están en la oscuridad. La estimulación luminosa determina que esta corriente oscura se bloquee, y entonces hiperpolariza los fotorreceptores.

oscuridad, adaptación a la Capacidad de los ojos para incrementar su sensibilidad a los grados bajos de iluminación después de cierto lapso. Parte de esta adaptación incluye incrementar la cantidad de pigmento visual en los fotorreceptores.

osmolalidad (Osm) Medida de la concentración total de una solución; el número de moles de soluto por kilogramo de solvente.

osmorreceptor Neurona sensitiva que responde a los cambios de la presión osmótica de los líquidos circundantes.

ósmosis Paso del solvente (agua) de una solución más diluida a una más concentrada a través de una membrana que es más permeable al agua que a los solutos.

osmótica, presión Medida de la tendencia de una solución a ganar agua por ósmosis cuando está separada del agua pura por una membrana. Relacionada en forma directa con la osmolalidad de la solución, es la presión requerida para prevenir la ósmosis.

osteoblasto Célula formadora de hueso.

osteocito Célula ósea madura que ha quedado atrapada dentro de la matriz del hueso. Esta célula permanece viva debido a que se nutre por medio de canalículos que atraviesan el material extracelular del hueso.

osteoclasto Célula que reabsorbe hueso al promover la disolución de los cristales de fosfato de calcio.

osteomalacia Ablandamiento de los huesos debido a deficiencia de vitamina D y calcio.

osteoporosis Desmineralización del hueso; se ve de manera más frecuente en la mujer posmenopáusica y en pacientes que se encuentran inactivos o paralizados. Puede acompañarse de dolor, pérdida de estatura y otras deformaciones y fracturas.

ovario Gónada de la mujer que produce huevos (ovocitos) y secreta esteroides sexuales femeninos.

oviducto Parte del tracto reproductor femenino que transporta los ovocitos desde los ovarios al útero. También se le denomina *tuba uterina* o *trompa de Falopio*.

ovocito Célula huevo inmadura (o huevo). El ovocito primario todavía no ha completado su primera división meiótica; el ovocito secundario ha comenzado la segunda división meiótica. El ovocito secundario, detenido en la metafase II, se ovula.

ovogénesis Formación del huevo (ovocito) en los ovarios.

ovulación Salida de un ovocito secundario desde el ovario.

oxidación-reducción Transferencia de electrones o átomos de hidrógeno de un átomo o molécula a otro u otra. El átomo o molécula que pierde los electrones o hidrógenos es oxidado; el átomo o molécula que gana los electrones o hidrógenos es reducido.

oxidante, agente Átomo que acepta electrones en una reacción de oxidorreducción.

oxidativa, fosforilación Formación del ATP mediante el uso de la energía derivada del transporte de electrones hasta el oxígeno. Ocurre en las mitocondrias.

oxidativa, sobrecarga Daño a los lípidos, proteínas y RNA corporales provocado por la producción excesiva de radicales libres. La sobrecarga oxidativa se considera contribuyente al envejecimiento y a una variedad de enfermedades.

oxígeno hiperbárico Oxígeno que presenta una presión mayor que la presión atmosférica.

oxígeno, deuda de Cantidad adicional de oxígeno requerida por el cuerpo después del ejercicio para metabolizar el ácido láctico y aportarlo a la tasa metabólica más alta de los músculos utilizados durante el ejercicio.

oxihemoglobina Compuesto formado por el enlace de oxígeno molecular con hemoglobina.

oxihemoglobina, saturación La relación, expresada como porcentaje, de la cantidad de oxihemoglobina comparada con la cantidad total de hemoglobina en la sangre.

oxitocina Una de las dos hormonas producidas en el hipotálamo y liberada hacia la hipófisis posterior (la otra es la vasopresina). La oxitocina estimula la contracción de los músculos lisos uterinos y promueve la salida de la leche en las mujeres.

P

Pacini, corpúsculo de Receptor sensitivo cutáneo sensible a la presión. Se caracteriza por células estratificadas como las capas de una cebolla alrededor de una dendrita sensitiva central.

pancreático, jugo Secreciones del páncreas que son transportadas por el conducto pancreático al duodeno. El jugo pancreático contiene bicarbonato y las enzimas digestivas tripsina, lipasa y amilasa.

pancreáticos, islotes *Véase* islotes de Langerhans.

paracrino, regulador Molécula reguladora producida dentro de un tejido que actúa en diferentes tejidos del mismo órgano. Por ejemplo, el endotelio de los vasos sanguíneos secreta diversos reguladores paracrinos que actúan sobre las capas de músculo liso de los vasos para causar vasoconstricción o vasodilatación.

parasimpático Perteneciente a la división craneosacra del sistema nervioso autónomo.

paratiroides, hormona (PTH) Hormona polipeptídica secretada por las glándulas paratiroides. La PTH actúa para aumentar los niveles sanguíneos de Ca^{2+} y lo hace de manera primaria al estimular su reabsorción en el hueso.

parietal, célula Célula de las glándulas gástricas que secreta ácido clorhídrico (HCl).

Parkinson, enfermedad de Temblor de los músculos en reposo y otros síntomas causados por la producción insuficiente de dopamina por parte de las neuronas de los núcleos basales del cerebro. También se la conoce como *parálisis agitante*.

parto Proceso del nacimiento; nacimiento de un niño.

pasiva, inmunidad Inmunidad específica que se alcanza con la administración de anticuerpos elaborados en otro organismo.

Pasteur, efecto Disminución en la tasa de utilización de glucosa y producción de ácido láctico en los tejidos u organismos debido a su exposición al oxígeno.

patógeno, agente Cualquier microorganismo o sustancia productora de enfermedad.

pepsina Enzima digestiva de proteínas secretada en el jugo gástrico.

péptica, úlcera Lesión de la mucosa del esófago, estómago o del intestino delgado causada por la descomposición de las barreras gástricas a la autodigestión o por cantidades excesivas de ácido gástrico.

péptido natriurético auricular (ANP) Sustancia química secretada por las aurículas que actúa como una hormona natriurética (una hormona que promueve la excreción urinaria de sodio).

perfusión Flujo de sangre a través de un órgano.

periférica, resistencia Resistencia al flujo sanguíneo a través del sistema arterial. La resistencia periférica es en gran medida una función del radio de las arterias pequeñas y las arteriolas. La resistencia al flujo sanguíneo es proporcional a la cuarta potencia del radio de los vasos.

perilinfa Líquido que llena el espacio entre los laberintos membranoso y óseo del oído interno.

perimisio Tejido conjuntivo circundante a un fascículo de fibras musculares esqueléticas.

periostio Tejido conjuntivo que cubre los huesos. Contiene osteoblastos y, por tanto, encierra la capacidad de formar nuevo hueso.

peristalsis Ondas de contracción del músculo liso del tubo digestivo. Incluye fibras musculares circulares y longitudinales en localizaciones sucesivas a lo largo del tubo y sirve para impulsar el contenido del tubo en una sola dirección.

permeabilidad selectiva, membrana con Membrana con poros de un tamaño que permite el paso de solvente y de algunas moléculas de soluto, al mismo tiempo que restringe el paso de otras moléculas de soluto.

permisivo, efecto Fenómeno en el cual la presencia de una hormona "permite" los efectos totales de otra hormona. Puede deberse a la promoción de la síntesis de la forma activa de la segunda hormona o puede deberse a un incremento en la sensibilidad de un tejido objetivo a los efectos de la segunda hormona.

pH Símbolo (abreviatura para el potencial de hidrógeno) usado para describir la concentración del ion hidrógeno (H^+) en una solución. La escala de pH de uso común incluye un espectro que va del 0 al 14. Las soluciones con pH de 7 son neutrales; aquellas con un pH más bajo que 7 son ácidas, y aquellas con un pH más alto que 7 son básicas.

piamadre La más interna de las meninges de tejido conjuntivo que envuelve el cerebro y la médula espinal.

pinocitosis Forma en que las células beben; invaginación de la membrana celular para formar canales estrechos que se convierten en vacuolas. Permite la inclusión celular de líquido extracelular y de moléculas disueltas en éste.

piramidales, fascículos Fascículos motores que descienden sin interrupciones sinápticas desde el cerebro a la médula espinal, donde hacen sinapsis directas e indirectas (a través de interneuronas espinales) con las neuronas motoras más bajas de la médula espinal; también se denominan *fascículos corticoespinales*.

pirógeno Sustancia productora de fiebre.

placa final, potencial Despolarización graduada producida por la ACh en la unión neuromuscular. Es equivalente al potencial postsináptico excitatorio que se produce en la sinapsis neuroneuronal.

plaqueta Estructura en forma de disco, de 2 a 4 μm de diámetro, derivada de células de la médula ósea llamadas megacariocitos. Las plaquetas circulan en la sangre y participan (junto con la fibrina) en la formación de los coágulos sanguíneos.

plasma Porción líquida de la sangre. A diferencia del suero (el cual pierde el fibrinógeno), el plasma puede formar hilos de fibrina insoluble cuando se pone en contacto con los tubos de ensayo.

plasmática, membrana Estructura con permeabilidad selectiva que regula el transporte de materiales hacia adentro y afuera de la célula y que separa el compartimiento intracelular del extracelular. También se llama *membrana celular*.

plasmáticas, células Células derivadas de los linfocitos B que producen y secretan grandes cantidades de anticuerpos. Son las encargadas de la inmunidad humoral.

pluripotente Término usado para describir la capacidad de las células embrionarias tempranas para especializarse en producir todos los tejidos excepto las células del trofoblasto de la placenta.

Poiseuille, ley de Establece que la tasa de flujo sanguíneo a través de los vasos es directamente proporcional a la diferencia de presión entre los extremos del vaso e inversamente proporcional a la longitud del vaso, la viscosidad de la sangre y a la cuarta potencia del radio del vaso.

polar, cuerpo Pequeña célula hija formada por la meiosis que degenera en el proceso de producción de un ovocito.

polar, molécula Molécula en la cual los electrones compartidos no se distribuyen de manera uniforme, de manera que un lado de la molécula es más negativo (o positivo) en comparación con el otro lado. Las moléculas polares son muy solubles en solventes polares como el agua.

policitemia Cuenta de glóbulos rojos anormalmente alta.

polidipsia Sed excesiva.

polifagia Forma de comer excesiva.

polímero Gran molécula formada por la combinación de sus unidades más pequeñas, o monómeros.

polimorfonuclear, leucocito Leucocito granuloso que contiene un núcleo con diversos lóbulos conectados por hebras citoplasmáticas. Este término incluye a los neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

polipéptido Cadena de aminoácidos conectados por enlaces covalentes llamados enlaces peptídicos. Un polipéptido muy grande se llama proteína.

polisacárido Carbohidratos que están formados por enlaces covalentes de numerosos monosacáridos. El glucógeno y el almidón son ejemplos.

poliuria Excreción de un volumen excesivamente grande de orina en un determinado periodo.

portal, sistema Sistema de vasos que consiste en dos lechos capilares en serie, donde la sangre del primero es drenada por venas en el segundo lecho capilar, el cual a su vez es drenado por venas que devuelven la sangre al corazón. Los dos sistemas portales principales del cuerpo son el sistema portal hepático y el sistema portal hipotálamo-hipofisario.

poscarga Se relaciona con la resistencia periférica total y con la presión arterial; la poscarga presenta una impedancia para la expulsión de sangre de los ventrículos durante la sístole.

positiva, retroalimentación Mecanismo de respuesta que resulta en la amplificación del cambio inicial. La retroalimentación positiva resulta en efectos tipo avalancha, como ocurre en la formación de un coágulo sanguíneo o en la producción de la oleada de LH bajo el efecto estimulante del estrógeno.

posterior En o hacia la parte posterior del organismo, órgano o parte; la superficie dorsal.

posterior, hipófisis *Véase* neurohipófisis.

postsináptica, inhibición Inhibición de una neurona postsináptica por terminaciones axónicas que liberan un neurotransmisor que induce hiperpolarización (potenciales postsinápticos inhibitorios).

potencial de acción Un hecho eléctrico de todo o nada en un axón o fibra muscular en el cual la polaridad del potencial de membrana se invierte y restablece con celeridad.

potencial de equilibrio Potencial de membrana hipotético que podría crearse si sólo un ion fuera capaz de difundirse a través de una membrana y alcanzara un estado estable, o de equilibrio. En este estado estable, las concentraciones del ion permanecerían constantes por dentro y por fuera de la membrana, y el potencial de membrana sería igual a un valor particular.

potencial postsináptico excitatorio Despolarización graduada de una membrana postsi-

náptica en respuesta a la estimulación de un neurotransmisor químico. El potencial postsináptico excitatorio puede ser sumado, pero puede transmitirse sólo a cortas distancias; y también estimular la producción de un potencial de acción cuando se alcanza el nivel umbral de la despolarización.

potencial postsináptico inhibitorio Hiperpolarización de la membrana postsináptica en respuesta a un determinado neurotransmisor químico, el cual hace más difícil que la célula postsináptica alcance el umbral de despolarización requerido para generar potenciales de acción. Los IPSP determinan la inhibición postsináptica.

potencial, diferencia de En biología, la diferencia de cargas entre dos soluciones separadas por una membrana. La diferencia de potencial se mide en voltaje.

potencial, generador de Despolarización graduada producida por la estimulación de un receptor sensitivo que resulta en la producción de potenciales de acción por parte de una neurona sensitiva; también se le *llama potencial del receptor.*

precarga Carga sobre el músculo antes de que se contraiga. En los ventrículos del corazón, la precarga se relaciona con la tensión sobre las paredes ventriculares producida al llenarse con el volumen diastólico final de sangre.

prehormona Forma inactiva de una hormona secretada por una glándula endocrina. Dentro de las células objetivo, la prehormona se convierte en la forma activa de la hormona.

presináptica, inhibición Inhibición neural en la cual las sinapsis axoaxónicas inhiben la liberación de neurotransmisores químicos desde el axón presináptico.

presión arterial media Promedio ajustado de las presiones sanguíneas sistólica y diastólica. Promedian alrededor de 100 mmHg en la circulación sistémica y 10 mmHg en la circulación pulmonar.

proceso celular Cualquier extensión citoplásmica delgada de una célula, como las dendritas y el axón de una neurona.

producto final, inhibición La inhibición de los pasos enzimáticos de una vía metabólica por productos que se forman al final de dicha vía.

profilaxis Prevención o protección.

progesterona Hormona esteroidea secretada por el cuerpo lúteo (amarillo) de los ovarios y por la placenta. La secreción de progesterona durante la fase lútea del ciclo menstrual promueve la maduración final del endometrio.

prohormona Precursor hormonal de una hormona polipeptídica que es más grande y menos activo que la hormona. Las prohormonas se producen dentro de las células de una glándula endocrina y de manera habitual se convierten en la hormona más corta, activa antes de su secreción.

prolactina (PRL) Hormona secretada por la hipófisis anterior que estimula la lactación (junto con otras hormonas) después de que la mujer ha parido. También puede participar (junto con las gonadotropinas) en la regulación de la función gonadal en algunos mamíferos.

propioceptor Receptor sensitivo que proporciona información acerca de la posición y movimiento del cuerpo. Son ejemplos los receptores musculares, tendinosos y articulares y de los conductos semicirculares del oído interno.

prostaglandina Cualquiera de una familia de ácidos grasos que sirven en numerosas funciones reguladoras autocrinas, incluida la estimulación de las contracciones uterinas y la secreción de ácido gástrico, así como la promoción de la inflamación.

proteína cinasa Enzima activada por el AMP cíclico que cataliza la fosforilación de proteínas específicas (enzimas). Tal fosforilación puede activar o inactivar enzimas.

proteínas Clase de moléculas orgánicas compuestas de polipéptidos grandes en los cuales más de 100 aminoácidos se mantienen unidos merced a enlaces peptídicos.

proteinuria Presencia de proteínas en la orina en cantidades mayores que los niveles normales, según lo determinado por estándares específicos.

proteoma Todas las proteínas que produce un genoma.

protón Unidad con carga positiva en el núcleo de los átomos.

pubertad Periodo de la vida de cada individuo durante el cual se desarrollan las características sexuales y la fertilidad.

pulmonar, circulación Parte del sistema vascular que incluye las arterias pulmonares y las venas pulmonares. Transporta sangre desde el ventrículo derecho a través de los pulmones y después la regresa a la aurícula izquierda.

pupila Abertura del centro del iris del ojo.

Purkinje, células de Neuronas del cerebelo que envían axones a otras regiones del cerebro para ejercer influencia en la coordinación motora y otras funciones. Las células de Purkinje ejercen efectos inhibitorios en sus sinapsis con otras neuronas.

Purkinje, fibras de Tejido de conducción especializado de los ventrículos cardiacos que conduce impulsos desde el haz de His al miocardio ventricular.

Q

QRS, complejo Principal deflexión de un electrocardiograma, producida por la despolarización de los ventrículos.

queratina Proteína que forman el componente principal de la capa externa de la epidermis, el cabello y las uñas.

quilomicrón Partícula de lípidos y proteína secretada por las células epiteliales intestinales en la linfa y transportada por el sistema linfático hasta la sangre.

quimiorreceptor Receptor neural sensible a los cambios químicos de la sangre y otros líquidos corporales.

quimiosmótica, teoría La teoría de que fosforilación oxidativa en la mitocondria se lleva a cabo por el desarrollo de un gradiente de H^+ a través de la membrana mitocondrial interna.

quimiotaxis Movimiento de un organismo o célula, como un leucocito, hacia un estímulo químico.

quimo Mezcla de alimentos parcialmente digeridos y jugos digestivos que pasa del píloro del estómago al duodeno.

R

radical libre Molécula que contiene un átomo con un solo electrón en un orbital que puede contener un máximo de dos electrones. Los radicales libres muestran función y reactividad altas en diversos procesos normales y patológicos.

Ranvier, nodos de Escotaduras en la vaina mielínica de los axones mielinizados que están separadas a una distancia de alrededor de 1 mm entre sí. Los potenciales de acción sólo se producen en los nodos de Ranvier de los axones mielinizados.

raquitismo Afección causada por una deficiencia de vitamina D, lo que interfiere con la osificación normal del hueso.

receptor, campo Área del cuerpo que, cuando es estimulada por un estímulo sensitivo, activa un receptor sensitivo particular.

receptoras, proteínas Proteínas de las células objetivo encargadas de las moléculas reguladoras que son específicas para una determinada molécula reguladora, y que se unen a ella mediante una gran afinidad y capacidad limitada. Una molécula reguladora debe unirse a las proteínas receptoras de sus células objetivo con el fin de regular a tales células.

receptores de reconocimiento de agente patógeno Proteínas receptoras sobre células del sistema inmunitario innato que reconocen patrones moleculares asociados a agente patógeno (PAMP). Un grupo importante de receptores de reconocimiento de agente patógeno son los receptores tipo toll.

receptores nucleares Receptores que unen un ligando regulador (como una hormona) al DNA. Los receptores nucleares, cuando se activan por sus ligandos, regulan la expresión genética (síntesis de RNA).

recíproca, inervación Proceso por el cual las neuronas motoras de un músculo antagonista se inhiben cuando las neuronas motoras del músculo agonista se estimulan. De esta forma, por ejemplo, un músculo extensor de la articulación del codo se inhibe si los músculos flexores de esta articulación se estimulan para contraerse.

reclutamiento En términos de la contracción muscular, la estimulación sucesiva de nuevas y más grandes unidades motoras con el fin de producir una fuerza mayor durante la contracción muscular.

reductor, agente Donador de electrones en una reacción acoplada de oxidorreducción.

referido, dolor Dolor que se origina en órganos viscerales profundos y que se percibe como procedente de localizaciones corporales superficiales específicas. Se cree que es causado por neuronas sensitivas de ambas localizaciones que hacen sinapsis con las mismas interneuronas del mismo nivel de la médula espinal.

reflejo enteroentérico Reflejo por el cual la sobredistensión de una región del intestino causa la relajación de la parte restante del intestino.

refracción Desviación de los rayos de luz cuando pasan de un medio de una densidad a un medio de otra densidad. La refracción de la luz por la córnea y el cristalino sirve para enfocar la imagen sobre la retina del ojo.

refractario, periodo Periodo durante el cual una región del axón o de la membrana celular del músculo no pueden estimularse para producir un potencial de acción (periodo refractario absoluto), o cuando sólo pueden ser estimulados por un estímulo muy fuerte (periodo refractario relativo).

reguladores, linfocitos T Antes conocidos como linfocitos T supresores, estas células inhiben la actividad de las células B y de las células T colaboradoras para reducir la intensidad de las respuestas inmunitarias inapropiadas.

relaxina Hormona que secreta el cuerpo lúteo ovárico que en muchos mamíferos (pero no en los seres humanos) causa el agrandamiento de la sínfisis púbica y la relajación del útero para ayudar en el parto. En los humanos, sin embargo, la relaxina promueve otros efectos que benefician el desarrollo del embrión.

renal Perteneciente o relacionado con los riñones.

renal, pirámide Una de varias masas tisulares cónicas que componen la médula renal.

renina Enzima secretada en la sangre por el aparato yuxtaglomerular de los riñones. La renina cataliza la conversión del angiotensinógeno en angiotensina II.

repolarización Restablecimiento del potencial de membrana en reposo después que tuvo lugar una despolarización.

reposo, potencial de membrana en Diferencia de potencial a través de la membrana plasmática cuando la célula se halla en un estado carente de estímulo. El potencial de reposo siempre presenta carga negativa en el lado interno de la membrana comparado con su lado externo.

resorción Transporte de una sustancia desde la luz de la nefrona renal a los capilares peritubulares.

resorción ósea Disolución de los cristales de fosfato de calcio del hueso debida a la acción de los osteoclastos.

respiración celular Vías metabólicas liberadoras de energía en una célula que oxidan moléculas orgánicas como glucosa y ácidos grasos, y que utilizan el oxígeno como aceptor final de electrones.

reticular, sistema activador Compleja red de núcleos y fascículos de fibras dentro del tallo cerebral que produce el despertar inespecífico del cerebro por la información sensorial entrante. El sistema activador reticular mantiene entonces un estado de conciencia en alerta y debe deprimirse durante el sueño.

retículo endoplásmico Extenso sistema de cavidades cerradas por membrana en el interior del citoplasma de la célula. Aquellos con ribosomas en su superficie se denominan retículo endoplásmico rugoso y participan en la síntesis de proteínas.

retina Capa del ojo que contiene neuronas y fotorreceptores (bastones y conos).

retinal También llamado retinaldehído y retineno, es el pigmento visual de los bastones y los conos. La forma 11-*cis* de retinal se combina con la proteína opsina (en los bastones) o fotopsina (los conos) y se disocia de esta proteína cuando la luz determina que el retinal cambie a su isómero todo-*trans* en la reacción de blanqueo.

retinoico, ácido Forma activa de la vitamina A que se une a proteínas receptoras nucleares y produce en forma directa los efectos de la vitamina A.

retroalimentación negativa, asa Mecanismo de respuesta que sirve para mantener un estado de constancia interna, u homeostasis. Los efectores se activan por cambios del ambiente interno, y las acciones inhibidoras de los efectores sirven para contrarrestar esos cambios y mantener el estado de equilibrio.

retrógrado, neurotransmisor Neurotransmisor que se libera de una neurona postsináptica y se difunde a través de la hendidura sináptica hacia los axones terminales presinápticos, para modificar la liberación axónica del neurotransmisor.

riboflavina Vitamina B_2. La riboflavina es una vitamina hidrosoluble que se utiliza para formar la coenzima FAD, que participa en la transferencia de átomos de hidrógeno.

ribosoma Organelo citoplasmático compuesto de proteínas y RNA ribosómico encargado de la traducción del RNA mensajero y de la síntesis de proteínas.

ribozimas Moléculas de RNA con capacidad catalítica.

rigor mortis La rigidez de un cuerpo muerto debida al agotamiento del ATP y a la producción de complejos rígidos entre la actina y la miosina en los músculos.

ritmicidad, centro de Área del bulbo raquídeo que controla el patrón rítmico de la inspiración y la espiración.

RNA mensajero (mRNA) Tipo de RNA que contiene una secuencia de bases complementaria de una parte del DNA que especifica la síntesis de una determinada proteína.

rodopsina Púrpura visual. Pigmento en las células de los bastones que sufre una disociación fotoquímica en respuesta a la luz y de esta manera estimula la actividad eléctrica de los fotorreceptores.

S

sacádicos, movimientos oculares Movimientos oculares muy rápidos, en sacudidas, que, por ejemplo, sirven para mantener enfocado en la fóvea central de la retina el texto de una lectura.

sacudida Contracción y relajación rápidas de una fibra muscular o de un grupo de fibras musculares.

sales biliares Sales derivadas del colesterol en la bilis que son polares en un extremo de la molécula y apolares en el otro. Las sales biliares tienen efecto detergente o surfactante y su objetivo consiste en emulsificar la grasa de la luz del intestino delgado.

saltatoria, conducción Pasaje rápido de los potenciales de acción de un nodo de Ranvier a otro en los axones mielinizados.

sarcolema Membrana celular de las células musculares estriadas.

sarcómero Subunidad estructural de una miofibrilla en un músculo estriado; es igual a la distancia entre dos líneas Z.

sarcoplasma Citoplasma de las células musculares estriadas.

sarcoplásmico, retículo El retículo endoplásmico liso o agranular de las células musculares estriadas. Rodea cada miofibrilla y sirve para almacenar Ca^{2+} cuando el músculo está en reposo.

Schwann, célula de Célula de apoyo del sistema nervioso periférico que forma vainas alrededor de las fibras nerviosas periféricas. Las células de Schwann también dirigen la regeneración de las fibras nerviosas periféricas hacia sus células objetivo.

secreción renal Transporte de una sustancia desde la sangre a través de la pared de la nefrona hacia la orina.

secretina Hormona polipeptídica secretada por el intestino delgado en respuesta a la acidez de la luz intestinal. Junto con la colecistocinina, la secretina estimula la secreción de jugo pancreático hacia el intestino delgado.

segundo mensajero Molécula o ion cuya concentración en la célula objetivo aumenta por la acción de una molécula reguladora (por ejemplo, una hormona o neurotransmisor) ya que estimula el metabolismo de esa célula objetivo de una manera característica de las acciones de una molécula reguladora, en una forma que media los efectos intracelulares de la molécula reguladora.

semen Líquido eyaculado por un varón que contiene espermatozoides y sustancias adicionales de la próstata y las vesículas seminales.

semicirculares, conductos Tres conductos del laberinto óseo que contienen endolinfa, la cual se continúa con la endolinfa del laberinto membranoso coclear. Los conductos semicirculares proporcionan sensación de equilibrio.

semilunares, válvulas Hojas valvulares de la aorta y de la arteria pulmonar en su unión con los ventrículos.

seminales, vesículas Órganos pares localizados en el borde posterior de la vejiga urinaria que vacían su contenido en el conducto eyaculador y contribuyen de esta forma en la composición del semen.

seminíferos, túbulos Túbulos que se encuentran dentro de los testículos y que producen espermatozoides por división meiótica de su epitelio germinal.

seno Una cavidad.

sensitiva, neurona Neurona aferente que conduce impulsos desde órganos sensitivos periféricos hacia el sistema nervioso central.

serosa Membrana epitelial externa que recubre la superficie de una víscera.

serotonina Neurotransmisor monoaminado que químicamente se conoce como 5-hidroxitriptamina, derivado del aminoácido L-triptófano. La serotonina se libera en las sinapsis cerebrales y se asocia con la regulación del humor y la conducta, apetito y la circulación cerebral.

Sertoli, células de Células de apoyo no germinales de los túbulos seminíferos. Las células de Sertoli envuelven las espermátides y parecen participar en la transformación de las espermátides en espermatozoides; también se llaman *células sustentaculares*.

seudohermafrodita Individuo que tiene las gónadas de un sexo solamente, pero parte de las características corporales del sexo opuesto. (Un hermafrodita verdadero tiene tanto tejidos ováricos como testiculares.)

seudópodos Extensión tipo pie del citoplasma que les permite a algunas células (con movimiento ameboideo) moverse a través de un sustrato. Los seudópodos también se usan para rodear las partículas de alimentos en el proceso de fagocitosis.

sexuales, cromosomas Los cromosomas X y Y. Se trata de pares desiguales de cromosomas que intervienen en la determinación del sexo (lo cual depende de la presencia o ausencia de un cromosoma Y). A las mujeres les falta un cromosoma Y y de manera habitual presentan el genotipo XX; los varones tienen un cromosoma Y y de manera habitual presentan el genotipo XY.

simpatosuprarrenal, sistema División simpática del sistema autónomo y la médula suprarrenal ya que funcionan juntos para promover los cambios corporales de la respuesta de "luchar o huir".

simporte Forma de transporte activo secundario (transporte acoplado) en el cual una molécula o ion se mueve junto con iones de Na^+ en su misma dirección; esto es, hacia la célula.

sinapsina Proteína intramembranosa de las vesículas sinápticas de los axones. Cuando se activan por el arribo de los potenciales de acción, las sinapsinas ayudan a la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana celular de manera que las vesículas puedan sufrir exocitosis y liberar su contenido de neurotransmisores.

sinapsis Unión a través de la cual un impulso nervioso se transmite desde el axón terminal a una neurona, una célula muscular o una célula glandular, sea de manera directa o indirecta (mediante la liberación de neurotransmisores químicos).

sinapsis de paso Tipo de sinapsis formada por neuronas autónomas con sus células objetivo. Diversas regiones de los axones autónomos liberan los neurotransmisores hacia el líquido extracelular conforme pasan a través del tejido objetivo.

sináptica, plasticidad Capacidad de las sinapsis de cambiar a nivel celular o molecular. A nivel celular, la plasticidad se refiere a la capacidad para formar nuevas asociaciones sinápticas. A nivel molecular, la plasticidad se refiere a la capacidad de un axón presináptico para liberar más de un tipo de neurotransmisor y generar facilitación y depresión sináptica.

sincitio La integración de las células de un tejido en una unidad funcional simple. Debido a que las aurículas y ventrículos del corazón tienen uniones intercelulares, el miocardio se comporta como un sincitio.

síndrome metabólico Una combinación de obesidad central, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 e hipertensión.

sinérgico Perteneciente a procesos o moléculas (como hormonas) reguladores que tienen efectos complementarios o aditivos.

sinoauricular, nodo Masa de tejido cardiaco especializado en la pared de la aurícula derecha que inicia el ciclo cardiaco; el nodo SA también se llama el *marcapaso*.

sinusoide Capilar modificado con un diámetro relativamente grande que conecta las arteriolas y las vénulas en el hígado, médula ósea, tejidos linfoides y algunos órganos endocrinos. En el hígado, los sinusoides están revestidos parcialmente por células fagocíticas del sistema reticuloendotelial.

sistema nervioso central Parte del sistema nervioso consistente en el encéfalo y la médula espinal.

sistema nervioso periférico Los nervios y los ganglios nerviosos.

sistémica, circulación Circulación que transporta sangre oxigenada desde el ventrículo izquierdo, a través de las arterias, hacia las células tisulares y que transporta sangre desoxigenada, por medio de las venas, hacia la aurícula derecha; la circulación general debe diferenciarse de la circulación pulmonar.

sístole Fase contráctil del ciclo cardiaco. Si se usa solo, este término se refiere a la contracción de los ventrículos; el término *sístole auricular* se refiere a la contracción de las aurículas.

sodio/potasio, bomba Transporte activo con acarreador que se sustenta en la actividad enzimática de una ATP-asa, que actúa para acumular K^+ dentro de las células y sacar Na^+ de éstas, con lo cual se mantienen los gradientes para que estos iones crucen la membrana celular.

somatomamotropina, hormona Hormona secretada por la placenta que tiene acciones similares a las de la hormona de crecimiento y la prolactina hipofisarias; también se llama *somatomamotropina coriónica (hSC)*.

somatomedina Cualquiera de un grupo de pequeños polipéptidos que se cree produce el hígado en respuesta al estímulo de la hormona del crecimiento y que median las acciones de esta hormona sobre el esqueleto y otros tejidos.

somatostatina Polipéptido producido en el hipotálamo que inhibe la secreción de hormona del crecimiento por la hipófisis anterior. Los islotes de Langerhans pancreáticos también producen somatostatina, pero su función hasta el momento no ha sido bien establecida.

somatotrópica, hormona Hormona de crecimiento. Hormona anabólica secretada por la hipófisis anterior que estimula el crecimiento esquelético y la síntesis de proteínas en muchos órganos.

somestésicas, sensaciones Sensaciones que se originan en los receptores cutáneos, musculares, tendinosos y articulares. Tales sensaciones se proyectan hacia el giro poscentral de la corteza cerebral.

Starling, fuerzas de Presiones hidrostáticas y coloidosmóticas de la sangre y el líquido intersticial. El balance de estas presiones determina el movimiento neto de líquido hacia afuera o hacia adentro de los capilares sanguíneos.

sueño MOR Etapa del sueño en el cual se producen los sueños. Se relaciona con los movimientos oculares rápidos (MOR). El sueño MOR ocurre 3 a 4 veces cada noche y dura de unos pocos minutos a más de una hora.

suero Líquido que escurre fuera de un coágulo a medida que éste se retrae. El sobrenadante, cuando una muestra de coágulos sanguíneos de un tubo de ensayo se centrifuga. El suero es plasma al que se le eliminaron el fibrinógeno y otras proteínas coagulantes como resultado de la coagulación.

sufrimiento respiratorio, síndrome Enfermedad pulmonar del recién nacido, con más frecuencia en los lactantes prematuros, causada por una tensión muy alta de la superficie alveolar a consecuencia de la deficiencia del factor tensoactivo pulmonar (surfactante); también se conoce como *enfermedad de membrana hialina*.

sumación En fisiología neural, los efectos aditivos de los potenciales sinápticos graduados. En fisiología muscular, los efectos aditivos de las contracciones de las diferentes fibras musculares.

superficial, tensión Propiedad del agua en la que los enlaces de hidrógeno entre las moléculas de agua producen tensión en las superficie del agua.

supraquiasmático, núcleo Centro primario para la regulación de los ritmos circadianos. Localizado en el hipotálamo, se cree que el núcleo supraquiasmático regula los ritmos circadianos al estimular la secreción de melatonina por parte de la epífisis.

suprarrenal, corteza La parte más externa de la glándula suprarrenal. Derivada del mesodermo embrionario, la corteza suprarrenal secreta hormonas corticosteroides, como la aldosterona y la hidrocortisona.

suprarrenal, médula La parte más interna de la glándula suprarrenal. Derivada de neuronas posganglionares embrionarias simpáticas, la médula suprarrenal secreta hormonas catecolamínicas —adrenalina y (en un grado menor) noradrenalina.

supresora, célula T Subpoblación de linfocitos T que inhibe la producción de anticuerpos contra antígenos específicos de parte de los linfocitos B. (Ahora se designan linfocitos T reguladores.)

surco Ranura o escotadura, una depresión cerebral que separa los pliegues, o giros, de la corteza cerebral.

sustancia blanca Porción del sistema nervioso central compuesta de manera primaria por fascículos de fibras mielinizadas. Ésta forma la región cerebral más profunda en relación con la corteza cerebral y la porción más externa de la médula espinal.

sustrato En las reacciones enzimáticas, las moléculas que se combinan con los sitios activos de una enzima y a los que la catálisis de la enzima convierte en productos.

T

T, célula Tipo de linfocito que proporciona inmunidad mediada por célula (en contraste con los linfocitos B, los cuales proporcionan inmunidad humoral a través de la secreción de anticuerpos). Hay tres subpoblaciones de células T: citotóxica (asesina), colaboradora y reguladora (antes llamada supresora).

talasemia Cualquiera de un grupo de anemias hemolíticas causadas por la incapacidad hereditaria de producir la cadena alfa o beta de la hemoglobina. Se encuentra de manera primaria entre gente vecina al mar Mediterráneo.

taquicardia Ritmo cardiaco excesivamente rápido; suele aplicarse a frecuencias que exceden de 100 latidos por minuto (en contraste con la bradicardia, en la cual la frecuencia cardiaca es muy lenta —menor de 60 latidos por minuto—).

tasa metabólica basal La tasa de metabolismo (expresada como consumo de oxígeno o producción de calor) en condiciones de reposo o basales 8 a 12 horas después de comer.

tejido conjuntivo Uno de los cuatro tejidos primarios, que se caracteriza por la abundancia de material extracelular.

telofase Último paso de la mitosis y último paso de la segunda división de la meiosis.

telómero Secuencia de DNA en el extremo de un cromosoma que no es copiada por la polimerasa de DNA durante la replicación de este último. Esta incapacidad para copiar telómeros puede contribuir al envejecimiento celular y la muerte. Las células germinales (que producen gametos) y las células del cáncer tienen una enzima adicional, la telomerasa, que copia los telómeros.

tendón Tejido conjuntivo regular denso que fija un músculo a los huesos en su origen e inserción.

tensoactivo, factor (surfactante) En los pulmones, mezcla de fosfolípidos y proteínas que producen las células alveolares para reducir la tensión superficial de los alvéolos y contribuir a las propiedades elásticas de los pulmones.

tensoactivo pulmonar (surfactante) Mezcla de lipoproteínas (entre las que se encuentran los fosfolípidos) secretadas por las células alveolares de tipo II en los alvéolos pulmonares. Disminuyen la tensión superficial y previenen el colapso pulmonar, como sucede en la enfermedad de membrana hialina, en la cual el factor tensoactivo está ausente.

teofilina Fármaco encontrado en ciertas hojas de té que promueve la dilatación de los bronquíolos al incrementar la concentración intracelular de AMP cíclico (cAMP) en las células de músculo liso. Este efecto se debe a la inhibición de la enzima fosfodiesterasa, la cual desdobla el cAMP.

termogénesis Producción de calor por el cuerpo a través de mecanismos como una tasa metabólica incrementada.

termogénesis adaptativa Energía calórica consumida en respuesta a cambios en la temperatura ambiental y durante la digestión y absorción de alimentos.

testículos Gónadas masculinas.

testículos, factor determinante de Producto de un gen localizado en el brazo corto del cromosoma Y que provoca que las gónadas embrionarias indeterminadas se conviertan en testículos.

testosterona Esteroide androgénico principal secretado por las células testiculares de Leydig después de la pubertad.

tétanos En fisiología, término utilizado para denotar la contracción suave, sostenida, de un músculo, en oposición a sacudida muscular.

tetrayodotironina (T_4) Hormona que contiene cuatro átomos de yodo; también es usual llamarla *tiroxina*.

timo Órgano linfoide que se localiza en la porción superior del mediastino anterior. Procesa linfocitos T y secreta hormonas que regulan el sistema inmunitario.

timpánica, membrana El tímpano; membrana que separa el oído externo del medio y que transduce las ondas sonoras en movimientos de los huesecillos del oído medio.

***tinnitus* (acúfenos)** Sensación espontánea de un ruido estridente u otro ruido sin que medie un estímulo ruidoso.

tiroglobulina Proteína que contiene yodo en el interior de los folículos tiroideos que sirve como precursora de las hormonas tiroideas.

tirosina cinasa Enzima que agrega grupos fosfato a la tirosina, un aminoácido presente en la mayoría de las proteínas. El receptor de membrana para la insulina, por ejemplo, es una tirosina cinasa. Cuando se liga a la insulina, la tirosina cinasa se activa, lo que conduce a una cascada de efectos que median la acción de la insulina.

tiroxina También llamada *tetrayodotironina*, o T_4. Principal hormona secretada por la glándula tiroides. Regula la tasa metabólica basal y estimula la síntesis de proteína en muchos órganos. La deficiencia de esta hormona en la niñez temprana produce cretinismo.

titina Es la proteína más grande del cuerpo humano, se extiende desde un disco Z de un sarcómero hasta su línea M. La porción tipo resorte de la titina contribuye a la elasticidad muscular.

todo o nada, ley Establece que una respuesta determinada se producirá a su máxima extensión en respuesta a cualquier estímulo que iguale o supere el valor umbral. Los potenciales de acción responden a la ley del todo o nada.

tolerancia inmunológica Capacidad del sistema inmunitario para distinguir lo propio de lo ajeno; por lo tanto, el sistema inmunitario no ataca de manera habitual los antígenos que son parte de los tejidos propios.

tonicidad Presión osmótica de una solución comparada con la presión de otra solución, de manera habitual el plasma sanguíneo. Las soluciones con la misma presión osmótica son isotónicas; aquellas con presión osmótica más baja son hipotónicas, y aquellas con una presión osmótica más alta son hipertónicas.

tórax Parte de la cavidad del cuerpo situada por arriba del diafragma.

totipotente Capacidad de una célula de diferenciarse en todos los tipos tisulares y por lo tanto de formar un nuevo organismo cuando se estimula de manera apropiada y se coloca en el ambiente correcto (un útero).

toxina Un veneno.

toxoide Endotoxina bacteriana modificada que ha perdido toxicidad pero que conserva su capacidad para desempeñarse como un antígeno y estimular la producción de anticuerpos.

traducción genética Proceso por el cual el RNA mensajero dirige la secuencia de aminoácidos de un polipéptido en crecimiento durante la síntesis de proteínas.

transaminación Transferencia de un grupo amino de un aminoácido a un cetoácido alfa, lo cual forma un nuevo cetoácido y un nuevo aminoácido sin que aparezca amoniaco libre.

transcripción genética Proceso por el cual se sintetiza RNA mensajero a partir de un modelo de DNA, lo que resulta en la transferencia de información genética desde la molécula del DNA al mRNA.

transducinas Proteínas G participantes en la visión. Cuando la luz causa la fotodisociación de la rodopsina, la subunidad alfa de la proteína G se disocia de la opsina y causa de manera indirecta una reducción en la corriente oscura de los fotorreceptores.

transferrina Proteína plasmática que se enlaza y transporta hierro, de manera que el componente férrico de la hemoglobina en los glóbulos rojos destruidos puede reciclarse en la médula ósea para la síntesis de nueva hemoglobina.

transportadores de serotonina Proteínas de transporte en la membrana presináptica que captan serotonina desde la hendidura sináptica. Los transportadores de serotonina son inhibidos por fármacos llamados inhibidores de la recaptación específicos para serotonina (SSRI).

transporte activo Movimiento de moléculas o iones a través de las membranas celulares de las células epiteliales por intermedio de acarreadores de membrana. Se requiere un gasto de energía celular (ATP).

transporte máximo Se abrevia T_m, y alude a la tasa máxima a la cual una sustancia puede ser transportada por una proteína acarreadora a través de una membrana plasmática. En el transporte máximo, se dice que los acarreadores están saturados.

transporte voluminoso Transporte de materiales al interior de la célula por endocitosis o fagocitosis, y fuera de la célula por exocitosis.

transpulmonar, presión Diferencia de presión a través de la pared del pulmón; es igual a la diferencia entre la presión intrapulmonar y la presión intrapleural.

trasplante Injerto de tejido de una parte del cuerpo a otra, o de un donador al receptor.

trifosfato de adenosina (ATP) El acarreador universal de energía de la célula.

triglicérido Grasas y aceites. También conocido como *triacilglicerol*.

tripsina Enzima digestiva de proteínas del jugo pancreático que se libera hacia el intestino delgado.

triptófano Aminoácido esencial que también sirve como precursor para la molécula del neurotransmisor serotonina.

triyodotironina (T_3) Hormona secretada en pequeñas cantidades por la tiroides; hormona activa en las células objetivo que se forma a partir de la tiroxina.

trombina Proteína formada en el plasma sanguíneo durante la coagulación que por un mecanismo enzimático convierte la proteína soluble fibrinógeno en la insoluble fibrina.

trombo Coágulo sanguíneo producido por la formación de hebras de fibrina alrededor de un tapón plaquetario.

trombocito Plaqueta sanguínea; estructura en forma de disco que participa en la formación del coágulo.

trombopoyetina Citocina que estimula la producción de trombocitos (plaquetas) a partir de los megacariocitos en la médula ósea.

trombosis Desarrollo o presencia de un trombo.

tropomiosina Proteína filamentosa que se fija a la actina en los filamentos delgados. Junto con otra proteína llamada troponina, inhibe y regula la fijación de los puentes cruzados de la miosina a la actina.

troponina Proteína en los filamentos delgados de los sarcómeros del músculo esquelético. Una subunidad de troponina se une al Ca^{2+} y como resultado de ello la tropomiosina cambia de posición en el filamento delgado.

tubuloglomerular, retroalimentación Mecanismo de control por el cual un flujo aumentado de líquido a través de los túbulos nefrónicos causa una reducción refleja en la tasa de filtración glomerular.

turgente Hinchado y congestionado.

U

umbral Estímulo mínimo que produce una respuesta.

umbral plasmático renal Cuando una molécula del plasma sanguíneo es filtrada en los riñones a través de los capilares glomerulares y resorbida a través de los túbulos renales por proteínas acarreadoras, el umbral plasmático renal es la concentración plasmática mínima de tal molécula requerida para saturar los acarreadores y con ello determinar que la molécula aparezca en la orina.

universal, donador Sujeto con sangre de tipo O que es capaz de donar sangre a gente con otros tipos sanguíneos en transfusiones de sangre de emergencia.

universal, receptor Persona con sangre de tipo AB, quien puede recibir sangre de cualquier tipo en transfusiones de emergencia.
urea Principal producto nitrogenado de desecho del catabolismo de las proteínas en la orina, formado en el hígado a partir de los aminoácidos.
uremia Retención de urea y otros productos del catabolismo proteínico como resultado de una función renal insuficiente.
urobilinógeno Compuesto formado en el intestino a partir de la bilirrubina. Parte se excreta en las heces y otra parte se absorbe e ingresa en la circulación enterohepática, de la cual puede excretarse parcialmente en la bilis o en la orina.

V

vacunación Inducción clínica de inmunidad activa mediante la introducción de antígenos en el cuerpo de manera que el sistema inmunitario se sensibilice a ellos. El sistema inmunitario montará una respuesta secundaria hacia los mismos antígenos en exposiciones subsecuentes.
vagina Órgano tubular de la mujer que se extiende desde una abertura externa en la vulva hasta el cuello del útero.
vago, nervio Décimo nervio (par) craneal, compuesto de dendritas sensitivas desde los órganos viscerales y fibras nerviosas parasimpáticas preganglionares. El vago es el principal nervio parasimpático del cuerpo.
Valsalva, maniobra de Exhalación contra una glotis cerrada, de manera que la presión intratorácica aumenta hasta el punto de que el retorno sanguíneo venoso hacia el corazón se reduce en forma parcial. Ello produce cambios circulatorios y de la presión sanguínea que pueden ser peligrosos.
vasa vasora Vasos que irrigan sangre a las paredes de los vasos sanguíneos más grandes.
vasectomía Remoción quirúrgica de una porción del conducto deferente para inducir infertilidad.
vasoconstricción Estrechamiento de la luz de los vasos sanguíneos como resultado de la contracción de los músculos lisos de sus paredes.
vasodilatación Ensanchamiento de la luz de los vasos sanguíneos como resultado de la relajación de los músculos lisos de sus paredes.
vasopresina Otro nombre para la hormona antidiurética (ADH), liberada por la hipófisis posterior. El nombre *vasopresina* deriva del hecho de que esta hormona puede estimular la constricción de los vasos sanguíneos.
vellosas, células Células epiteliales sensitivas con procesos (prolongaciones) llamados vellosidades (cilios o estereocilios) sobre sus superficies apicales. Son mecanorreceptores que intervienen en el equilibrio y la audición, donde la curvatura de los procesos de las vellosidades resulta en la estimulación de las neuronas sensitivas o sensoriales asociadas.
vellosidades Pliegues parecidos a dedos de la mucosa del intestino delgado.
vena Vaso sanguíneo por el que la sangre regresa al corazón.
ventilación Respiración; el proceso de mover aire hacia adentro y afuera de los pulmones.
vértigo Sensación de estar girando, sea la persona misma o los objetos externos a ella; mareos o pérdida del equilibrio.
vestibular, aparato Parte del oído interno que incluye conductos semicirculares, utrículo y sáculo, que funcionan para proveer la sensación de equilibrio.
virulento Patogénico o que causa enfermedad.
vital, capacidad Cantidad máxima de aire que puede exhalarse en forma forzada después de una inspiración máxima.
vitamina Cualquiera de diversas moléculas orgánicas sin relación presente en los alimentos y que se requiere en cantidades pequeñas para la función metabólica normal del cuerpo. Las vitaminas se clasifican en hidrosolubles o liposolubles.
voltaje, canal regulado por Proteína de la membrana plasmática que puede abrirse para producir un canal acuoso que permita el paso de iones a través de la membrana. La abertura del canal se produce en respuesta a un estímulo de despolarización que alcanza el nivel umbral. También se llama *canal de compuerta por voltaje*.
volumen minuto total El producto del volumen corriente (mililitros por respiración) por la tasa ventilatoria (respiraciones por minuto).
volumen por latido Cantidad de sangre expulsada por cada ventrículo en cada latido.

Y

yuxtaglomerular, aparato Estructura renal en la cual regiones del túbulo nefrónico y de la arteriola aferente están en contacto una con la otra. Las células de la arteriola aferente del aparato yuxtaglomerular secretan la enzima renina en la sangre, la cual activa el sistema renina-angiotensina.

Z

zona respiratoria Región de los pulmones en la cual se produce el intercambio de gases entre el aire inspirado y la sangre pulmonar. Incluye los bronquíolos respiratorios, en los cuales se encuentran alvéolos individuales, y los alvéolos terminales.

Créditos

Capítulo 1

1-8, 1-9: © McGraw-Hill Companies, Inc. Al Telser, fotógrafo; 1-10: © The McGraw-Hill Companies, Inc./Dennis Strete, fotógrafo; 1-11: © Ed Reschke; 1-12 (ambas): © Ray Simons/Photo Researchers; 1-12c, 1-13a:© Ed Reschke; 1-18: © The McGraw-Hill Companies, Inc./Foto de Dr. Alvin Telser; 1-19a: © The McGraw-Hill Companies, Inc./Al Telser, fotógrafo; 1-20b: © Ed Reschke; 1-21: Cortesía de Southern Illinois University, School of Medicine.

Capítulo 2

2-30: © Ed Reschke.

Capítulo 3

3-3 (ambas): © Kwang Jeon/Visuals Unlimited, Inc.; 3-4 (todas): De M.M. Perry y A.B. Gilbert. Journal of Cell Science 39: 257–272, 1979. Reimpresa con autorización de Company of Biologists, Ltd.; 3.5a: © Science Photo Library RF/Getty Images; 3-5b: © Biophoto Associates/Photo Researchers, Inc.; 3-6: © Dennis Kunkel/Phototake; 3-7: © K.G. Murin/Visuals Unlimited, Inc.; 3-9a, 3-11a: Cortesía de Keith R. Porter Endowment; 3-12a: Cortesía de Mark S. Ladinsky y Kathryn D. Howell, University of Colorado; 3-18: © E. Kiselva-D. Fawcett/Visuals Unlimited, Inc.; 3-27 (todas): © Ed Reschke; 3-28a: © D.M. Phillips/Visuals Unlimited, Inc.; 3-29: © SPL/Photo Researchers.

Capítulo 6

6-22b: Reimpresa de CELL, Vol 112, 2003, pp. 535–548, M. Perez-Moreno et al., "Sticky business. . . .", Copyright 2003, con autorización de Elsevier.

Capítulo 7

7-7: De H. Webster, The Vertebrate Peripheral Nervous System, John Hubbard (ed.), © 1974 Pleanuim Publishing Corporation; 7-22: © John Heuser, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO.

Capítulo 8

8-8: Cortesía de Dr. Llinas, New York University Medical Center; 8-9: De W.T. Carpenter y R.W. Buchanan, "Medical Progress: Schizophrenia" en New England Journal of Medicine, 330:685, 1994, fig. 1A. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados; 8-17 (ambas): Reimpresa de Esther A. Nimchinsky, Bernardo L. Sabatini y Karel Svoboda, "Structure and Function of Dendritic Spines," Annual Review of Physiology, Volume 64: 313–353 © 2002 de Annual Reviews, www.annualreviews.org; 8-18 (ambas): Reimpresa la figura 2 (1er y 3er paneles) con autorización de RJ Dolan, "Emotion, Cognition, and Behavior" Science 298: 1191–1194. Copyright 2002 AAAS; 8.19b: © The McGraw-Hill Company, Inc./Karl Rubin, fotógrafo.

Capítulo 10

10-10, 10-14a: Cortesía de Dean E. Hillman; 10-30a: © Thomas Sims; 10-33b: Cortesía de Patricia N. Farnsworth, University of Medicine and Dentistry; 10-37b: © Ominkron/Photo Researchers; 10-38: Reimpresa con autorización de Carlos Rozas, Planeta Vivo Society, www.planetavivo.org.

Capítulo 11

11-1b, 11-22: © Ed Reschke; 11-24, 11-26: © L.V. Bergman/The Bergman Collection.

Capítulo 12

12-2: © Ed Reschke; 12-3b: © Victor B. Eichler, Ph.D.; 12-6a: Dr. H.E. Huxley; 12-7b (ambas): Copyright de Dr. R.G. Kessel and R.G. Kardon, Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy, W.H. Freeman, 1979; 12-9a: © Dr. H.E. Huxley; 12-33: © Ed Reschke; 12-35a: © The McGraw-Hill Companies, Inc./Dennis Strete, fotógrafo.

Capítulo 13

13-2: © Dr. Dennis Kunkel/Visuals Unlimited, Inc.; 13-6 (todas): © Stuart Fox; 13-8: © David M. Phillips/Photo Researchers, Inc.; 13-12: © The McGraw-Hill Company, Inc./Karl Rubin, fotógrafo; 13-28: © Don W. Fawcett; 13-30: After William Harvey, On the Motion of the Heart and Blood in Animals, 1628; 13-31a: © Biophoto Associates/Photo Researchers.

Capítulo 14

14-10: © John Greim/Photo Researchers, Inc.; 14-18a: Cortesía de Donald S. Baine; 14-18b: Cortesía de Donald S. Baine; 14-22 (todas): © Niels A. Lassen, Copenhagen, Denmark; 14-29: © Ruth Jenkinson/MIDIRS/Science Photo/Photo Researchers.

Capítulo 15

15-9 (ambas): Reimpresa con autorización de A. G. Amit, "Three Dimensional Structure of an Antigen-Antibody Complex at 2-8 A Resolution" en Science, vol. 233, August 15, 1986. Copyright 1986 AAAS.; 15-22 (ambas): © Dr. Andrejs Liepins; 15-24 (ambas): © SIU Biomed/Custom Medical Stock; 15-25a: © Stan Flegler/Visuals Unlimited, Inc.;
15-25b: © Dennis Kunkel/Phototake.

Capítulo 16

16-2: De John J. Murray, The Normal Lung, 2nd edition, 1986, © W.B. Saunders; 16-3 (ambas): Cortesía de American Lung Association; 16.5b: © Ralph Hutchings/Visuals Unlimited; 16-6: © Phototake; 16-8 (ambas), 16-9: Cortesía de Edward C. Vasquez, R.T.C.R.T., Dept. of Radiologic Technology, Los Angeles City College; 16.12 (ambas): De J.H. Comroe, Jr., Physiology of Respiration: An Introductory Text, 2nd editon, 1974 © Yearbook Medical Publishers, Inc. Chicago; 16-17a: © Robert Calentine/Visuals Unlimited, Inc.; 16-17b: © Science VU/Visuals Unlimited, Inc.; 16-36a: © Ingram Publishing/SuperStock; 16-36b: CDC/Sickle Cell Foundation of Georgia: Jackie George, Beverly Sinclair/photo by Janice Haney Carr.

Capítulo 17

17-3: © SPL/Photo Researchers; 17-7: © Professor P.M. Motta and M. Sastellucci/SPL/Photo Researchers; 17-9: © Donald Fawcett & D. Friend/Visuals Unlimited, Inc.

Capítulo 18

18-11: De D.H. Alpers y D. Seetharan, "Pathophysiology of Diseases Involving Intestinal Brush-Border Proteins," en New England Journal of Medicine, Vol. 296, 1997, p. 1047, fig. 1. © 1977 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados; 18-17: © David Phillips/Visuals Unlimited, Inc.; 18-18: © Medical Body Scans/Photo Researchers, Inc.; 18-26a: © Dr. Sheril Burton; 18-26b: © Martin/Custom Medical Stock Photo; 18-27a: © Ed Reschke; 18-37: © Ellen Fox.

Capítulo 19

19-17 (todas): Reimpresa de "Acromegaly Diabetes, Hypermetabolism, Proteinuria and Heart Failure, Clinicopathologic Conference" en American Journal of Medicine, Vol. 20, Issue 1, Pages 133–144, January 1956; 19-18a: © Richard Kessel/Visuals Unlimited, Inc.; 19-20 (ambas): © David W. Dempster, PhD, 2000.

Capítulo 20

20-2: © Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.; 20-3a: © George Wilder/Visuals Unlimited, Inc.; 20-3b: © Carolina Biological Supply Co./Visuals Unlimited, Inc.; 20-16a: © Biophoto Associates/Photo Researchers; 20-18b: © F. Leroy/SPL/Photo Researchers; 20-26 (ambas): © Ed Reschke; 20-27a: © Donald Fawcett/Visuals Unlimited, Inc.; 20-27b: © M. I. Walker/Photo Researchers, Inc.; 20-28: © Victor P. Eroshenko; 20-29: © Landrum B. Shettles, MD; 20-34: © Martin M. Rotker/Photo Researchers, Inc.; 20-40: Cortesía de David L. Hill; 20-42a: © Petit Format/Photo Researchers; 20-42b: © SPL/Photo Researchers; 20-42c: © Landrum B. Shettles, MD; 20-42d: © Biophoto Associates/Photo Researchers.

Índice alfabético

booksmedicos.org

NOTA: Los números de página en **negritas** indican cuadro, los números de página en *cursivas* indican figura.

A
Ablación, 220
Absorción, 147, 621
  en el intestino de líquidos y electrólitos, 634
  máximo de, 299, 301
Acarreadores poliespecíficos, 599
Accidente cerebrovascular, 141, 440
Acción capilar, 29
Acción genómica, 324
Acción no genómica, 324
ACE (enzima convertidora de angiotensina), 606
Aceleración
  angular, 279
  lineal, 279
  rotacional, 279
Aceptor
  de protón, 29
  final de electrones, 107, 115
Acetaldehído, 59
Acetaminofeno, 123, 353
Acetato, 31
Acetazolamida, 572, 610, 611
Acetil CoA, 119
  derivados de la, 123
Acetil coenzima A (acetil CoA), 111
  en la respiración aeróbica, formación de, *111*
  vías metabólicas divergentes para, *120*
Acetilación, 65, 81
Acetilcolina (ACh), 155, 181, 251, 363, 584
  como neurotransmisor, 185
  en el sistema nervioso central, 190
  en el sistema nervioso periférico (PNS), 189
  liberación de, 245
  respuestas a la, **257**
Acetilcolinesterasa (AChE), 189
  acción de la, *189*
  inhibidores de la, 222
Acetona, 38, 121
Acidez, 624
Acidificación de la orina, *609*
ACh (acetilcolina), 185, 194, 196, 251
  muscarínicos, receptores de, 185
  nicotínicos, receptores de, 185
  receptor, complejo de, 189
  receptores para, 185
AChE (acetilcolinesterasa), 189
  acción de la, *189*
Ácido(s), 29
  2,3-difosfoglicérico (2,3-DPG), 562
  9-*cis* retinoico, 326, 666
  acético, 111
  acetoacético, 38, 121
  γ-aminobutírico, 195
  araquidónico, 352
  ascórbico, 668
  aspártico, 123, 194
    como aminoácido no esencial, **122**
  benzoico, 600
  biliares, 39, 638
  α-cetoglutárico, 123
  clorhídrico (HCl), 625
    secreción de, 625
  cólico, 638
  definición de, 29
  desoxicólico, 638
  desoxirribonucleico, 44
  docosahexaenoico (DHA), 662
  eicosapentaenoico (EPA), 662
  etacrínico, 611
  etilendiaminotetraacético (EDTA), 417
  gástrico por la célula parietal, secreción de, *626*
  β-hidroxibutírico, 38, 121
  no volátiles, 568
  oxaloacético, 111
  pantoténico, 111
  paraaminohipúrico (PAH), 602
    depuración de, 602
  pirúvico, 95, 107, 119, 123
  retinoico, 665
  ribonucleico, 46
  sabor, 275
  tricarboxílico, ciclo del, 111
  úrico, 639
    cálculos de, 584
  volátil, 568
  y bases comunes, **29**
Ácido cítrico
  ciclo del, 107, 111, 116, 123
    completo, *113*
  diagrama simplificado del, *112*
Ácido glutámico, 123, 194
  como aminoácido no esencial, **122**
Ácidos grasos, 36, 119
  cis, 37
  cis y *trans*, estructura de, *36*
  cortos, 197
  de cadena corta, 633
  esenciales, 662
  fórmulas estructurales para, *36*
  insaturados, 36, 662
  libres, 38, 120, 652
  β-oxidación de, *121*
  saturados, 36
  trans, 37
  transporte de, 144
Ácido láctico, 30, 125, 170
  deshidrogenasa (LDH), 91, 118
  fermentación del, 109
  formación del, *110*
  interconversión de, 117
  vía del, 107, 109
Ácido nucleicos, 41, 44
  estructura de, *45*
Ácidos orgánicos, 31
  grupo carboxilo de, *32*
Acidosis, 30, 568, 608, 610, 614
  metabólica, 148, 568
  respiratoria, 568, 569
Acinesia, 391
Ácinos, 16, 642
Aclimatación a altitud elevada, 571
Acomodación, 295
Acondicionador de aire, 7
Acoplamiento de excitación-contracción, 372, 373
  del músculo cardiaco, 427
Acromegalia, 333, 689
Acrosoma, 716, 734
  reacción de, 734
ACTH, 332
Actina, 57, 365
  filamentos de, 370
  sitio de unión a, 368
F-actina, 370
G-actina, 370
Activación
  asincrónica, 375
  en la respuesta sexual humana, 711
  masiva, 246
Activador del plasminógeno tisular (TPA), 417
Actividad
  eléctrica,
    de células retinianas, 300
    del corazón, 425
    en los axones, 172
  enzimática,
    control de la, 92
    vías metabólicas, 95
  evocada, 214
  física, 674
  miogénica, 394
  neural, 171
Acuaporinas, 135, 137, 594, 596
  estimulación de la ADH de los canales de, *597*
ADA (adenosina desaminasa), 95
Adaptabilidad, 455, 538
  pulmonar, 538
Adaptación
  a la oscuridad, 300
  sensorial, 268, 306
Adenilato ciclasa, 192, 276
  -AMP cíclico, 327
Adenilil ciclasa, 192, 276, 327
Adenina, 44, 45, 64
  enlazada a uracilo, 66
Adenocarcinoma, 626
Adenohipófisis, 228, 331
  y testículos, *712*
Adenosina, 435
  bifosfato de (ADP), 99, 414
  cíclico, monofosfato de (cAMP), 155, 192, 327
  como neurotransmisor, 198
  desaminasa (ADA), 95
  relacionada con el sueño, 214
  trifosfato de (ATP), 99, 198, 327
    formación y estructura del, *100*
    modelo del, como transportador universal de energía de la célula, *100*
ADH (hormona antidiurética), 141, 228, 333, 596
  regulación de la, 460
Adhesión, moléculas de, 132, 501
  celular, 182
Adipocinas, 669
Adipocitos, 64, 120, 121, 669
Adiponectina, 669, 670
Adiposidad, 673
  baja, 670
Adipostato, 669
ADP (bifosfato de adenosina), 99
Adrenalina (epinefrina), 155, 191, 247, 326, 340, 686
  hipersecreción de, 340
Adrenoleucodistrofia ligada a X, 95
Adulto
  astrocitos regulan la neurogénesis en el cerebro del, 171
  células precursoras del, 738

Adulto (*cont.*)
clasificación de la presión arterial en el, **483**
hemoglobina de, 563
Afasia(s), 218
de Broca, 218
de conducción, 218
de Wernicke, 218
Aferencias excitadoras e inhibidoras, 200
Aferentes sensoriales primarios, 272
Afinidad alta, 323
Agente
oxidante, 99
patógeno, 494
reconocimiento de, 495
reductor, 99
Aglutinación, 498
reacción de, *413*
Aglutininas, 412
Aglutinógenos, 412
Agonistas, 185, 254
Agonistas α_1, 255
Agotamiento, etapa de, 340
Agranulocitos, **410**
Agresión, 220
AgRP (proteína relacionada con agutí), 672
Agua
canales de, 596
difusión neta de, 136
pérdida obligatoria de, 590, 597
reabsorción de, 590
reabsorción de, en el túbulo contorneado proximal, *591*
retención de, 333
Agudeza
sensorial, 272
táctil, 273
visual, 296, 304
Agujero oval, 422
Agutí, proteína relacionada con, 672
Aire
acondicionador de, 7
atrapamiento de, 545
Alanina aminotransferasa (ALT), 123
valor diagnóstico de, **91**
Alanina como aminoácido no esencial, **122**
Albinismo, 96, 292
Albúmina, 138, 407
baja cantidad de, 588
Albuterol, 545
Alcalosis, 30, 568, 608
metabólica, 568
respiratoria, 568, 569
Alcohol, 31, 59, 61, 230
abuso crónico de, 636
etílico, 109
Alcoholismo, 193
Aldolasa, valor diagnóstico de, **91**
Aldosterona, 40, 320, 338, 604
control de la secreción de, 606
en el balance de Na^+/K^+, función de la, 604
regulación de la secreción de, **607**
regulación por la, 461
retención de sal por, 461
Aldosteronismo primario, 608
Alelos, 702
Alergenos, 524
comunes, *526*
Alergia, 522, 524
alimentaria, 524
prueba cutánea para, *525*
Aleteo
auricular, 440
y fibrilación, 440
Alfa-fetoproteína, 519
Alfa globulinas, 407
Aliento, falta de, 544
Alimentación, 220
centro de la, 672
Alimentos
digestión y absorción de los, 649
efecto térmico de los, 675
y reposo, consumo de, 251
Almidón, 34
animal, 34
hidrólisis del, *36*
ALT (alanina aminotransferasa), 123
Altitud elevada
aclimatación a, 571
sobre la función respiratoria, efectos de la, 570
Alucinógenos, 192
Aluminio, hidróxido de, 628
Alvéolos, 418, 533, 746
Amanita muscaria, 185
Amargo, sabor, 275
Amaurosis congénita de Leber, 95
Ambiente
externo, 12
extracelular, 131
interacciones entre células y, 130
interno, 5, 12
Ambrosia, 525
Amenorrea, 710, 731, 732
funcional, 732
Amígdala, 219, 221, 230
Amilasa, 642
pancreática, 650
acción de la, *651*
reacciones que catalizan la, **91**
salival, 92, 623, 650
pH óptimo de, **93**
valor diagnóstico de, **91**
Amiloide β (αβ), 222
Aminas, 155, 319
como neurotransmisores, **196**
heterocíclicas, 76
Amino, 41
Aminoácido(s), 28, 41
como neurotransmisores, 194, **196**
efectos de los, 677
errores congénitos del metabolismo de, **97**
esenciales, 121, **122**, 662
fenilalanina, vías metabólicas para la degradación del, *96*
L-arginina, 198
L-triptófano, 192
metabolismo de, 121
no esenciales, **122**
representativos, *41*
secuencia de, 62
tirosina, 96
transporte de, 147
Aminopeptidasa, 651
Amnesia, 220
Amniocentesis, 741
Amoniaco (NH_3), 123, 609, 639
Amortiguadores (*buffers*), 30, 568
urinarios, 610
Amoxicilina, 627
AMP cíclico (cAMP), 46, 94, 155
AMPA, receptores, 199
Amplificadores cocleares, 288
Amplitud de todo o nada, 176
Ampolla, 280
Anabolismo, 107, 662, 688, 713
Anaeróbico, concepto de, 109
Anafase, 76
Anafase I, **81**
Anafase II, **81**
Analgesia, 201, 267
Anandamida, 197
Anastomosis arteriovenosas, 433, 474
Anatomía, 2
Andrógenos, 350
acciones en los hombres, **713**
suprarrenales, 338
Androstenediona, 733
Anemia, 408, 409, 560, 562
aplástica, 408
de células falciformes, 563, *564*
perniciosa, 408, 523, 625
por deficiencia de hierro, 408
Anergia clonal, 518
Anestésicos locales, 175
Aneurisma, 432
Anfetaminas, 193, 194, 230
Angina de pecho, 110, 272, 439
Angiogénesis, 435
Angiografía, 469
de la arteria coronaria izquierda, *469*
Angioplastia con balón, 469
Angiotensina
bloqueadores de los receptores de (ARB), 462
enzima convertidora de, 461, 606
inhibidores de la enzima convertidora de, 462
Angiotensina I, 461, 606
Angiotensina II, 461, 606
bloqueadores del receptor de (ARB), 485
mecanismos de acción de antagonistas de receptores de, **484**
Angiotensinógeno, 461, 606
Anhidrasa carbónica, 94, 565, 609
inhibidores de la, 611
reacciones que catalizan la, **91**
Anillo de hidrocarburos, 31
Anillos fibrosos, 418
Ánimo, estado de, 192
Aniones, 27, 149
fijos, efecto sobre la distribución de cationes, *150*
orgánicos multiespecíficos, transporte de, 640
orgánicos, transportador de, 599
Ano, 632
Anorexia nerviosa, 670
ANP (péptido natriurético auricular), 608
Ansiedad, 192
diacepam para, 196
Antagonista(s), 185, 254, 307
concepto de, 321
del glutamato, 222
Antiácidos, 628
Anticoagulantes, 417
Anticodón, 70
Anticonceptivos orales, 732
Anticuerpos, 5, 44, 412, 495, 498, 503
antinucleares (ANA), 524
diversidad de, 505
estructura de los, 504
inmunidad mediada por, 499
maternos que protegen al lactante, *747*
monoclonales, 518, 739
Antidepresivos tricíclicos, 194
Antigenicidad, 515
Antígeno(s), 412, 495, 498
carcinoembrionario, análisis de, 519
células presentadoras de, 500, 510
de histocompatibilidad, 511
dependiente de, 505
eritrocíticos, 412
sistema ABO de, **413**
específico de próstata (PSA), 718
independiente de, 505
leucocitarios humanos (HLA), 511
no propios (extraños), 518
propios, 518
prostático específico (PSA), 102
tipo A, 412
tipo AB, 412
tipo B, 412
tipo O, 412
Antihipertensores seleccionados, mecanismos de acción de, **484**
Antihistamínicos, 191
Antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), 353
Antioxidantes, 113, 664, 667, 668
Antiporte, 146
Antisuero, 518
Antitoxina, 518
Antitrombina III, 418
Antracosis, 547
Antro, 625, 724
Aorta, 418
Aparato de Golgi, 61, 72
Aparato vestibular
células pilosas sensoriales de, 279, *280*
y equilibrio, 278

Aparato yuxtaglomerular, 461, 590, 606
Apéndice, 632
  humano, fotomicrografía del, *633*
Apendicectomía, 632
Apendicitis, 632
Apnea del sueño, 558
  obstructiva, 558
APOε4, 222
Apolipoproteína, 438
Apolipoproteína (ApoE), 654
Apolipoproteína B, 438
Apolipoproteína E, 222
Apoplejía, 141, 200, 218, 238, 440, 473, 485
  trombótica, 353
Apoptosis, 55, 59, 75, 76, 668
  vía extrínseca, 76
  vía intrínseca, 76
APP (proteína precursora amiloide), 222
Aprendizaje, 207
  células madre neurales en el, 224
  neural, 199
2-araquidonil glicerol, 197
Arco aórtico, 477
Arco reflejo, 238, 387
Área(s) 17, 306, 308
Área de Broca, 212, 218
Área de la corteza cerebral, 216
Área de Wernicke, 218
Área hipotalámica lateral (LHA), 231
Área orbitofrontal, 225
Área prefrontal lateral, 225
Área tegmental ventral (VTA), 229
Aréolas, 711
Arginina
  como aminoácido no esencial, **122**
  vasopresina (AVP), 333
L-arginina, 198
Armonía, 289
Aromatasa, 713
Aromatización, 713
Arritmias, 427, 440
  cardiacas, 436
  detectadas mediante el electrocardiógrafo, 440
Arteria(s), 406, 431, 432
  arqueadas, 585
  elásticas, 432
  endurecimiento de las, 113, 437
  hepática, 636
  interlobulares, 585
  interlobulillares, 585
  musculares, 433
  pulmonares, 418
  raquídeas, 730
  renal, 585
  umbilicales, 742
Arteriolas, 254, 406, 431, 433, 465
  aferentes, 585
  eferentes, 586
  pulmonares, 551
Arteriosclerosis, 437
Artritis reumatoide, **522**, 523
Asa de Henle, 586
Asa de Henle, rama ascendente del, 586, 592
  impermeable al agua, 593
  segmento delgado, 592
  segmento grueso, 592
Asa de Henle, rama descendente del, 586, 593
Asa de retroalimentación
  corta, 336
  negativa, 6, 175
  positiva, 174
Asístole, 441
Asma, 544, 545
  alérgica, 524
Asparagina como aminoácido no esencial, **122**
Aspartato aminotransferasa (AST), 123
  valor diagnóstico de, **91**
Aspecto estriado, 361
Aspermatogénesis, **522**
Aspirina, 353, 414
  como anticoagulante, **417**
AST (aspartato aminotransferasa), 123
Astas
  anteriores, 233
  dorsales, 233
  posteriores, 233
  ventrales, 233
Astigmatismo, 297
Astrocitos, 166, **167**
  captan K^+ desde el líquido extracelular, 170
  captan neurotransmisores liberados por terminaciones axonales de las neuronas, 170
  funciones de los, 170
  inducen la formación de la barrera hematoencefálica, 171
  liberación de lactato por, 170
  liberan sustancias químicas transmisoras que pueden estimular neuronas o inhibirlas, 171
  parecen ser necesarios para la formación de sinapsis en el CNS, 171
  prolongaciones que terminan en capilares y neuronas, *170*
  que rodea a los capilares sanguíneos capta glucosa desde la sangre, 170
  regulan la neurogénesis en el cerebro del adulto, 171
Ataque cardiaco, 353, 414, 439
Ataxia, 231
Atelectasia, 539
Atenolol, 255
Ateromas, 437
Aterosclerosis, 110, 113, 436, 437
  inflamación y, 438
Átomo(s), 25
  de hidrógeno, 100
  de oxígeno, nitrógeno y fósforo, 28
  electronegativo, 28
  presentes en moléculas orgánicas, **25**
ATP (trifosfato de adenosina), 46, 72, 99
  acoplamiento del transporte de electrones a la producción de ATP, 113
  como neurotransmisor, 198
  contabilización detallada, 116
  extracelular, 198
  hidrólisis de, 144, 146
  hoja de equilibrio del, 116
  reacciones acopladas, 98
  rendimiento de, por cada molécula de glucosa en la respiración aeróbica, **116**
  rendimiento real de, 116
  rendimiento teórico de, 116
  sintasa, 113
  sitio de unión a, 368
Atrayentes químicos, 500
Atresia folicular, 724
Atrofia, 79
  del hipocampo, 341
  muscular, 384
Atropa belladonna, 185, 257
Atropina, 185, 256, 257
Audición, 282
  alteraciones de la, 289
  relacionada con la edad, 289
  umbral de la, 283
  vías neurales para la, 288
Audiometría, 289
Aurícula(s)
  derecha, 419
  derecha e izquierda, 418
  izquierda, 418
Autismo, 212
Autoanticuerpos, 344, 518
  TSAb, 523
Autodigestión, 94
Autofagia, 58, 60
Autofagosoma, 58, 60
Autofosforilación, 331
Autoinmunidad, 522
Automaticidad, 425
Autorregulación, 467, 473
  renal, 589
Auxiliares auditivos, 289
Axón(es), 12, 163, 164
  actividad eléctrica en los, 172
  amielínico, 167
    conducción de potenciales de acción en un, *178*
    conducción en un, 179
    micrografía electrónica del, *168*
  colaterales de, 164
  compuertas de iones en, 173
  conjuntos de, 236
  cortado, regeneración de un, 169
  diámetro aumentado del, 179
  mielinizado, 167
    conducción de un impulso nervioso en un, *179*
    conducción en un, 179
    micrografía electrónica de, *168*
  parasimpáticos no adrenérgicos, no colinérgicos, 258
  periférico, formación de una vaina de mielina alrededor de un, *167*
  presináptico, 224
  propiedades de cable de un, *178*
  segmento inicial del, 164, 183, 190
  simpáticos preganglionares mielinizados, 246
Axonema, 716
  pieza final, 716
  pieza media, 716
  pieza principal, 716
Ayuno
  catabolismo durante el, *680*
  estado de, 675
  hiperglucemia en, 348
Azúcar
  desintegración de, 107
  doble, 34
Azul de metileno, 408
Azul, verde y rojo, 301

B

Bacterias
  comensales, 633
  gramnegativas, 495
Balance
  de energía negativo, 662
  de energía positivo, 662
  negativo de nitrógeno, 121
  positivo de nitrógeno, 121
Bandas
  A (anisotrópicas), 361, 364
  H (*helle*), 365
  I (isotópicas), 361, 364
Barómetros, 547
Barorreceptores, 452, 477
Barrera hematoencefálica, 171
  astrocitos inducen la formación de la, 171
Barrera hematotesticular, 716
Bases, 29
  apareamiento de, 66
  definición de, 29
  nitrogenadas, 44, 64
Basófilos, 408, **410**
Bastones, 228, 267, 298
  efecto de la luz sobre los, 299
BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), 170
Bebida azucarada, 347
Belladona, 256, 257
Benzodiacepinas, 196, 230
  somnolencia causada por, 231
Beriberi, 665
Beta globulinas, 407
Betacaroteno, 438
Bevacizumab, 519
Bicarbonato, 568, 642
  reabsorción de, 608
Bilirrubina, 563, 638, 639
  conjugada, 638
  libre, 638

Bilis, 16
  producción y secreción de, 638
  secreción de, 649
Biliverdina, 198
Bioenergética, 97
Biopsia de vellosidad coriónica, 741
Biorretroalimentación, 260
Bisfosfonatos, 693
Blanqueamiento, reacción de, 300, 306
Blastocisto
  corion circundante, 736
  desdoblamiento y formación del, 736
  implantación del, *737*, 739
  masa celular interna, 736
Bloqueadores
  de canales de calcio, 397
  del receptor de angiotensina (ARB), 462
  del receptor de angiotensina II (ARB), 485
Bloqueo
  de primer grado del nodo AV, 442
  de segundo grado del nodo AV, 442
  de tercer grado del nodo AV (o completo), 442
  del nodo AV, 441, 442
Bochornos, 733
Bocio
  endémico, *343*
  por deficiencia de yodo, 343
  tóxico, 344
Bolo, 623
Bolsa de Fabricio, 499
Bolsa de Rathke, 331
Bolsas branquiales, 59
Bolsas suicidas, 59
Bomba, 133, 144
  ATP-asa de H^+/K^+, 625
  de Ca^{2+}, 144, 145
  de Ca^{2+}-ATPasa, 374
  de músculo esquelético, 436
  de Na^+/K^+, 144
    función de las, 153
  de protones, 113, 144
    inhibidores de la, 626, 627
  de sodio-potasio, 145
  de transporte activo, *145*
  derecha, 418
  izquierda, 418
Borde en cepillo, 629
  enzimas del, 630
    localización de las, *630*
Botones terminales, 182
Botox, 201, 363
Bradicardia, 440, 452
  del atleta, 440
Bradicinina, 259, **351**, 466, 475
Bromocriptina, 746
Bronquiolitis obstructiva crónica, 546
Bronquíolos
  respiratorios, 534
  terminales, 535
Bronquios primarios derecho e izquierdo, 535
Bulbo olfatorio, 278
Bulbo raquídeo, 229, 231, 259
  quimiorreceptores en el, 556
Bulimia nerviosa, 670
α-bungarotoxina, 185, **187**
Bungarus, 185

C
Ca^{2+}
  -ATPasa, bombas de, 374
  bombas de, 144
  inducida por Ca^{2+}, liberación de, 393
  lentos, canales de, 426
  liberación de Ca^{2+} estimulada por, 427
Cable, propiedades de, 177
Cadena(s)
  α, 559
  β, 559
  corta, ácidos grasos de, 633
  cromátidas, 76
  de ganglios simpáticos, 246
  de hidrocarburos, 31
  ligera de miosina cinasa (MLCK), 396
  polinucleótidos, 64
  simpática de ganglios paravertebrales, *246*
Cafeína, 328
Calcio
  bloqueadores de los canales de, 397
  cálculos de, 584
  canales de liberación de, 372
  canales de, sensibles a voltaje, 373
  concentración en sangre de, 7
  control del equilibrio de, por retroalimentación negativa, 695
  mecanismos de acción de los bloqueadores de los canales de, **484**
  onda de, 734
  regulación del equilibrio de, 690
Calcipotrieno, 667
Calcitonina, 342, 691, 692
Cálculos
  biliares, 641
  de ácido úrico, 584
  de cisteína, 584
  de la depuración, 601
  renales, 584
Calentamiento y humidificación, 536
Calicreína, 417
Cáliz mayor, 582
Cáliz menor, 582
Calmodulina, 223, 329, 396
Calor, 97, 134
  medición del, 98
  producción de, 121
  receptores para, 270
  rubor y, 502
Calorías, 98
  excesivas, ingestión de, 120
  grandes, 98
Calostro, 518
CAM (moléculas de adhesión celular), 182
Cámara anterior, 293
Cámara posterior, 293
Cambios epigenéticos, 702
CaMKII (proteína cinasa dependiente de calmodulina II), 223
cAMP, 46, 155, 192
Campo(s) centrales
    activados, 307
    desactivados, 307
  receptivos, 272, 307
    de células ganglionares, *308*
  visual, 294
Canal(es)
  acoplados a proteínas G, 187
  alimentario, 621
  con compuerta, 173
  de escape, 173
  de iones, 135
  de potencial de receptor transitorio (TRP), 271
  de Schlemm, 293
  desactivados, 176
  HCN (canales sensibles a nucleótidos), 426, 451
  pequeños, 17
  regulados por voltaje, 174, 183
  regulados químicamente, 183, 185
  semicirculares, 278, 280
  sensibles a ligando, 185
  sensibles a voltaje, 174
Canalículos, 17
  biliares, 636
Cáncer, 82, 519
  cutáneo, 76
  de mama, 521
  inmunoterapia para, 521
  mamario, 325
  pulmonar, 546
Cannabinoides, 230
  endógenos, 197
Capa adherente de moco, 626
Capa coroidea, 293
Capa germinal, 20, 738
Capacidad
  aeróbica (V_{O_2} máx), 379
  baja, 323
  de transporte de oxígeno, 560
  pulmonar, 542
  residual funcional, 543
  vital, 542
Capacitancia, vasos de, 455
Capacitores, 455
CAPD continua (diálisis peritoneal ambulatoria), 614
Capilares, 406, 431, 433
  continuos, 434
  discontinuos, 434, 435
  en el cerebro, 171
  fenestrados, 434, 435
  glomerulares, 587
  linfáticos, 443, 653
  peritubulares, 586
  tipos de, 434
  y tejidos, intercambio líquido entre, 457
Capsaicina, 558
  receptor de, 270
Cápsula
  de Bowman, 586, 599
  estructura de la, *588*
  glomerular, 586
Captopril, 462
Caquexia hipofisaria, 333
Características sexuales secundarias, 709
Carbaminohemoglobina, 565
Carbohidratos, 33, 347
  digestión y absorción de, 650
  errores congénitos del metabolismo de, **97**
  errores del metabolismo de, 96
Carbono
  como neurotransmisores, monóxido de, 198
  diagrama de los átomos de, *26*
  dióxido de, 405
    incremento de las concentraciones de, 467
  monóxido de (CO), 198
    intoxicación por, 560
Carboxihemoglobina, 560
Carboxilo, 41
Carboxipeptidasa, 651
Carcinoma
  de células basales, 76
  de células escamosas, 76
  de la próstata, 718
  hepatocelular, 520, 670
Cardiopatía isquémica, 435
Carga, reacciones de, 560
Cargas positivas, 173
Cariotipo, *79*
Cartel ocular de Snellen, 296
Cartílago, 17
  células de, 64
Caspasas, 76
Castración, 336, 705
Catabolismo, 107, 341, 662
  durante el ayuno, *680*
Catalasa, 59, 668
  reacciones que catalizan la, **91**
Catalíticos, 89
  enzimas como, 89
Cataratas, 292
  hereditarias, 292
Catecol, concepto de, 191
Catecolaminas, 191, 196, 320, 326
  como neurotransmisores, **196**
  efectos metabólicos de, 686
Catepsina K, 690
Cationes, 27, 149
  efecto de aniones fijos sobre la distribución de, *150*
  orgánicos, transpotador de, 599
Cavidad, 12
  abdominopélvica, 536
  amniótica, 740
  bucal, 621
  torácica, 536
CD39, enzima, 414
CD4, 508, 511
CD8, 507, 511
Cefalea migrañosa, 192

Ceguera
al color, 303
congénita, 95
Celecoxib, 353
Células, 10
α, 677
α y β, 346
β, 677
β pancreáticas, 143
δ, 677
adiposas, 19, 120, 121
alveolares tipo I, 533
alveolares tipo II, 533
amacrinas, 298
asesinas activadas por linfocinas (LAK), 521
asesinas naturales (NK), 520, 521
B, 499
basales, carcinoma de, 76
bipolares, 298
blanco, 154, 317, 323
C, 692
caliciformes, 14, 622, 629
ciclo de vida de, *75*
cimógenas, 625
D, 625
de cartílago, 64, 688
de grasa, 64
de Kupffer, **495**, 496
de la granulosa, 350, 724
de Langerhans, 511
de Leydig, 332, 350, 704, 711
de memoria, 503
de músculo esquelético, 11
de músculo liso, microfotografía de, *11*
de Paneth, 629
de Purkinje, 195, 231
de Schwann, 54, 166, **167**, 168
de Sertoli, 704, 716
de sostén (sustentaculares), 276
neuronas y, 163, 206
del trofoblasto, 736
dendríticas, 495, 511
destrucción mediada por, 507
diferenciadas, 20
diploides, 701
efectoras, 179
en banda, 408
endoteliales, 171
ependimarias, 166, **167**
escamosas, carcinomas de, 76
espumosas, 437
estrelladas grandes, 170
exfoliadas, 14
falciformes, anemia de, 563
foliculares, 342
G, 625
germinales, 701
germinativas, 704
gliales, 12, 163
granulares, 606
grasas, 669
gustativas, 275
hepáticas, 123, 635
hijas idénticas, 78
horizontales, 298
humanas generalizadas que muestran los principales, *51*
inmunidad mediada por, 499
miocárdicas, 11, 392
mioepiteliales, 16
mucosas del cuello, 625
multipotentes, 738
neuroepiteliales, 274
óseas, 64
parafoliculares, 342, 692
parietales, 625
plasmáticas, 409, 503
pluripotenciales, 738
pluripotentes, 64
postsinápticas, 185
precursoras pluripotenciales inducidas (iPS), 738
presentadoras de antígeno, 500, 510, 511
principales, 625
receptoras, 276
reloj, 228
respiración y metabolismo de, 106
retinianas, actividad eléctrica de, 300
sanguíneas, 409
sanguíneas y plaquetas, *409*
satélite, 166, **167**, 384
senescentes (viejas), 55
somáticas, transporte nuclear de, 738
sustentaculares, 704
T_H17, 509
tipo enterocromafines (ECL), 625
totipotenciales, 737
Células epiteliales, 12
ciliadas, 56
cilíndricas, 12
cúbicas, 12
escamosas, 12
pigmentarias retinianas, 298
Células, estructura y control genético de, 50
aplicación clínica, 54, 59, 61, 63, 64, 69, 76, 79
investigación clínica, 51
investigación clínica, indicios, 59, 61
membrana plasmática y estructuras relacionadas, 51
Células fagocíticas, 54, 58, 411
de Kupffer, 636
y sus ubicaciones, **495**
Células ganglionares, 298
campos receptivos de, 307
fotosensibles, 228
Células intersticiales, 704
de Cajal, 631
hormona estimulante de, 332
Células madre, 20, 498
adultas, 20
basales, 276
embrionarias, 20, 64
germinales, 79
hematopoyéticas, 64, 79, 409
intestinales, 629
mesenquimatosas, 64
multipotentes, 20
neurales, 64, 209
en el aprendizaje y la memoria, 224
pluripotentes, 20
Células neurogliales, 12, 166
diferentes tipos de, *166*
neuronas y, 163
y sus funciones, **167**
Células pilosas, 267, 280
externas, 286
internas, 286
sensoriales del aparato vestibular, 279
sensoriales dentro del aparato vestibular, *280*
Células precursoras
del adulto, 738
embrionarias (ES), 737, 738
espermatógenas, 738
Células T, 499
autorreactivas, 518
de memoria, 511
efectoras, 511
proteínas receptoras de, 510
Celulosa, 34
Centríolos, 56, 78
Centro apneústico, 554
y neumotáxico, 230
Centro de control
cardiaco, 231, 477
respiratorio en el tronco encefálico, *230*
vasomotor, 477
Centro de la alimentación, 220
Centro de la saciedad, 220
Centro germinal, 444, 503, 517
Centro integrador, 6
Centro neumotáxico, 554
Centro respiratorio, 231
del tallo encefálico, 553
Centro vasomotor, 231
Centro vital, 231
Centrómero, 76
Centrosoma, 56
estructura y función de, **52**
función del, 78
Cerebelo, 231, 391
Cerebro, 209, 210
anterior, 207
capilares en el, 171
entérico, 623
húmedo, 665
medio, 207, 229
posterior, 207, 230
y médula espinal, 163
Cerumen, 289
Cetoácidos, 123
Cetoacidosis, 38, 682
Cetogénesis, **117**, 348, 640, 669, 679
Cetonas, 31, 123
Cetónicos, 123
Cetonuria, 38
Cetosis, 38, 121, 682
CFS (líquido cefalorraquídeo), 208
CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística), 136, 539
cGMP (guanosina monofosfato cíclico), 198
Chaperones, 70
Chasquido, sensación de, 284
Choque, 482
anafiláctico, 486
cardiogénico, 486
circulatorio, 485
circulatorio, otras causas de, 486
espinal, 259
hipovolémico, 486
litotripsia por onda de, 584
neurogénico, 486
por calor, proteínas de, 325
por insulina, 685
séptico, 486, 510
signos de, **485**
Cianuro, 115
Ciclina(s), 74
cinasas dependientes de, 74
D, 74
Ciclo cardiaco, 422, 423
cambios de presión durante el, 423
Ciclo celular, 73
Ciclo de Cori, 118, *119*, 123
Ciclo de Krebs, 111, 116, 123
completo, *113*
diagrama simplificado del, *112*
Ciclo de puente, *370*
Ciclo estroso, 727
Ciclo menstrual, 727
fase folicular, 728
fase lútea, 728, 729
fases del, 727, **731**
ovulación, 728
Ciclo ovárico, 723
Ciclo por segundo (cps), 282
Ciclo visual del retinal, 298, 300
Ciclo vital humano, *701*
Ciclooxigenasa, 352, 414
Ciego, 632
Cigoto, 20, 701, 735
sexo cromosómico del, 702
totipotente, 20
Cilios, 14, 56
en el microscopio electrónico, *56*
estructura y función de, **52**
móviles, 56
primarios, 56, 586
Cimetidina, 628
Cimógenos, 642
Cinasas, 91
dependientes de calmodulina II (CaMKII), 223
dependientes de ciclina, 74
Cinesinas, 58, 164
Cinetocoro, 76
Cinetosis, 260
Cinocilio, 280
Cintura y cadera, proporción entre, 671
Circuito de Papez, 219
Circuito motor, 216
Circuito recurrente (o reverberante), 222
Circulación cerebral, 473
Circulación enterohepática, 637
del urobilinógeno, *638*

Circulación pulmonar, 418, **419**, 551
Circulación sistémica, 418, **419**
Circunvolución angular, 218
Circunvolución cingulada, 219
Circunvolución poscentral, 210, 211, 271
Circunvolución precentral, 210, 211, 217, 218, 233
Circunvoluciones, 210
Cirrosis, 138, 636, 670
Cis, 32
11-*cis*-retineno, 301
Cis-trans isomerasa, 300
Cisteína, 43
  cálculos de, 584
  como aminoácido no esencial, **122**
Cisternas, 61, 71
  terminales, 372
Cistometrograma, 584
Cisuras, 210
Citocinas, **351**, 410, 495, 508
  que regulan el sistema inmunitario, **509**
Citocinesis, 78
Citocromo, 112
  a_3, 112, 115
  c, complejo de, oxidasa, 113
    reductasa, 113
  P450, 640
    enzimas del, 640
Citoesqueleto, 57
  por microtúbulos, formación del, *58*
Citoplasma, 52, 57
  de las células musculares, 371
  división del, 78
  estructura y función de, **52**
Citosina, 44, 45, 64, 76
  guanina enlazada a, 66
  metilación de bases, 82
  por adenina, sustitución de, 300
Citosol, 52, 57
Citotoxicidad dependiente de complemento, 506
Citotrofoblasto, 740
Citrato como anticoagulante, **417**
Claritromicina, 627
Clítoris, 705, 722
Clona, 516
Clonación, 737
  reproductora, 738
  terapéutica, 738
Clonidina, 255
Clono, 390
Clopidogrel, 414
Cloruro (Cl^-)
  cambio de, 565, 566
    inverso, 566
  canales de, 136
    receptores de GABA contienen, *195*
Clostridium botulinum, 363, 651
Clostridium tetani, 518
CNS (sistema nervioso central), 163
  y PNS (sistema nervioso periférico), relación entre, *165*
Coactivación, 387
Coactivadores, 325
Coagulación, 405
  de la sangre, 414
  factores de la, 415
  trastornos adquiridos y hereditarios de la, **417**
  vías de la, **416**
Coágulo(s)
  disolución de, 417
  retracción del, 415
Cocaína, 193, 194, 230, 251, 466
  como anestésico local, 175
Cóclea, 278, 284
  corte transversal de la, *285*
  porciones que detectan diferentes frecuencias, *288*
  y aparato vestibular del oído medio, *279*
Código genético, 701
Codón, 68
  de mRNA, **69**
Coenzima(s), 46, 93, 94
  A, 111
  Q, 112
  Q10, 216
Cofactores, 93
Colágeno, 15, 44, 132
  IV, 15
Colecistectomía laparoscópica, 641
Colecistocinina (CCK), 196, 644, 646, 673
Colédoco, 640
Cólera, 61, 634
Colesterol, 40, 54, 119, 319, 338, 437, 638
  bueno, 37, 322, 671
  fijo a proteínas específicas, 55
  malo, 37, 322
  unido a proteína, 149
Colículos
  inferiores, 229, 288
  superiores, 229, 306
Colina, derivado de la, como neurotransmisores, **196**
Colinesterasa, inhibidores de la, 189, 190
Colipasa, 652
Colitis ulcerosa, 634
Coloide, 342
Colon, 632
  ascendente, 632
  descendente, 632
  sigmoide, 632
  transverso, 632
Color, ceguera al, 303
Columnas renales, 582
Combustión y respiración celular, comparación de la, *99*
Comensalismo, 633
Compartimiento
  extracelular, 21, 25, 131, 456
  intracelular, 21, 25, 131
Competencia inmunitaria, 518
Complejo β-γ, 188
Complejo de ACh-receptor, 189
Complejo de ataque a membrana, 506
Complejo de citocromo c oxidasa, 113
Complejo de enzima-sustrato, 89
Complejo de Golgi, 56, 61, *62*, 72, 136, 149
  estructura y función de, **52**
  funciones del, 71
Complejo de NADH-coenzima Q reductasa, 113
Complejo de poro nuclear, 62
Complejo de unión, 14, 148
Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), 511, 681
Complejo QRS, 430
Complejo silenciador inducido por RNA (RISC), 67
Complejo SNARE, 183
Complemento, 506
  sistema de, 495
Componente celular, **52**
Componente elástico-de serie, 376, 377
Componente metabólico, 568
Componente respiratorio, 568
Compuerta, 135
  canales con, 173
  de iones en axones, 173
  regulada por ligando, 183
  regulada químicamente, 183
Compuestos aromáticos, 31
Compuestos iónicos, 26, 27
Concentración
  diferencia de, 134
  farmacológica, 322
  fisiológica, 322
Condensación, 34
Condrocitos, 17, 64, 688
Conducción
  en un axón amielínico, 179
  en un axón mielinizado, 179
  índice de, 179
  saltatoria, 179
Conducta
  dirigida hacia objetivo, 220
  sexual, 220
Conductillos
  deferentes, 717
  eferentes, 717
    y epidídimo, 714
Conducto(s), 15
  anal, 632
  arterioso, 353, 422
  biliares, 636
    compuestos excretados por el hígado en los, **637**
  cístico, 640
  coclear, 284
  de Hensen, 282
  deferente, 350, 705, 717
  eyaculador, 705, 717
  hepáticos, 637
  linfático, 443
    derecho, 443
  mamarios, 746
  mesonéfricos, 705
  müllerianos, 705
  paramesonéfricos, 705
  semicircular, 280
  torácico, 443
  wolffianos, 705
Conexinas, 181
Conexiones comunicantes, 154, 181, 292, 392, 425, 441, 474, 743
  estructura de, *181*
Congelación, 475
  depresión del punto de, 140
Conjugación, 639
Conjuntiva, 290
Conjuntivitis, 524
Conocimiento, pérdida del, 478
Conos, 228, 267, 298, 301
  dicrómatas, 303
  L, 303
  M, 303
  S, 303
  tres tipos de, *303*
Constancia dinámica, 7
Constricción miógena, 589
Consumo de alimento, 54
Contracción
  auricular, 423
  con acortamiento, 376
  con alargamiento, 376
  concéntrica, 376
  control intrínseco de la fuerza de, 453
  espasmódica, 374
  excéntrica, 376
  graduada, 363, 374
  intestinal y motilidad, 631
  isométrica, 376
  isotónica, 376
  isovolumétrica, 423
  lenta y rápida, fibras de, 380
  muscular, 57, 183, 201
    función del Ca^{2+} en la, 371
    mecanismos de, 364
    reclutamiento de, 374
    regulación de la, 370
    suma y tétanos en la, 374
    tipos de, 376
    y suma, *375*
Contractilidad, 452
  control extrínseco de la, 454
Contraste dependiente de la magnitud de oxigenación de la sangre, 213
Contratransporte, 146
Control cardiaco, centro del, 231, 452, 477
Control extrínseco de la contractilidad, 454
Control respiratorio en el tronco encefálico, centros de, *230*
Control vasomotor, centro de, 477
Convergencia, 246
  de vías neurales, 199
Convoluciones de la corteza cerebral, 210
Convulsiones, 197
COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), 546
Cor pulmonale, 546, 552

Corazón, **318**
actividad eléctrica del, 425
estructura del, 418
flujo sanguíneo hacia el, 468
requerimientos aeróbicos del, 468
tejidos de conducción del, 427
y sistema circulatorio, 405
Cordón umbilical, 17
almacenamiento de la sangre de, 745
Corea, 216, 391
Corion frondoso, 740
Córnea, 290, **291**
Coroides, **291**
Corona radiada, 724, 734
Corpúsculo(s)
de Meissner, 270
de Pacini, 268, 269, 270
de Ruffini, **270**
laminados, 269, 270
renal, 586
Correceptores, 511
Correpresores, 325
Corriente
de lesión, 269
graciosa, 425
oscura, 301
Corteza
auditiva, 288
cerebral, 210, 308
áreas motoras y sensoriales de la, *211*
del encéfalo, 209
estriada, 308
frontal, 230
gustativa primaria, 274
motora, 238
motora complementaria, 233
motora precentral, 216
motora primaria, 233
olfatoria primaria, 278
piriforme, 278
prefrontal (orbitofrontal), 221, 225, 274
renal, 582
somatosensorial, 210, 271, 272
suprarrenal, **318**, 320, 686
funciones de la, 338
Corticoides, 338
Corticosteroides, 40, 320, 338
Corticotropina, 332
hormona liberadora de (CRH), 335, 744
Cortisol, 320, 339, 341, 686
Cortisona, 514
Cotransmisores, 198
Cotransporte, 146
de Na^+ y glucosa, *146*
COX-1, 353, 414
COX-2, 353, 414
Creatina
cinasa, 380
valor diagnóstico de, **91**
fosfato de, 380
fosfocinasa (CPK), 92, 102, 380, 440
Creatinina, 601
CREB (proteína de unión al elemento de respuesta a AMP cíclico), 223
Crecimiento
factores de, 330
tipo insulina, 688
hormona de, 687
efectos sobre el crecimiento del cuerpo, 689
neuronal, 170
regulación de la secreción de la hormona de, 688
sobre el metabolismo, efectos de la hormona de, 688
Crenación, 140
Cresta, 60
ampollar, 280
neural, 207
neural embrionaria, 338
Cretinismo, 344
CRH (hormona liberadora de corticotropina), 335
Criptas de Lieberkühn, 629
Criptas intestinales, 629
Criptorquidia, 704
Crisis hipertensiva, 192
Cristalinas, proteínas, 292
Cristalino, 290, **291**, 292
avascular, 292
Cromátidas, 79
duplicadas, 81
Cromátides, 714
Cromatina, 64
estructura de la, *64*
estructura que afecta la expresión de genes, *65*
estructura y función de, **52**
Cromosoma(s), 74
autosómicos, 701, 702
diferentes, 81
homólogos, 79, 701
sexuales, 701, 702
sexuales X, 79
sexuales Y, 79
X, 702
Y, 702
CT (tomografía computarizada), **213**
Cuerdas tendinosas, 419
Cuerpo(s), 123
albicans no funcional, 726
amarillo, 332, 350, 726
aórticos, 555
basal, 56
calloso, 210, 217
carotídeos, 555
cavernosos, 718
celular, 12, 163, 363
conjuntos de, 236
prolongaciones del, 163
cetónicos, 38, 119, 121, 640
ciliar, **291**, 293
cuadrigéminos, 229
de Barr, 703
de Lewy, 216
de Nissl, 163
densos, 393
esponjoso, 718
estriado, 193, 216, 235
geniculado medial, 288
lúteo, 726
degradación del, 730
polar, 724
residual, 58
sistemas del, **21**
vítreo, 293
Cuerpo, composición química del, 24
aplicación para una buena forma física, 37
aplicación y clínica, 33
átomos, iones y enlaces químicos, 25
enlaces covalentes, 26
enlaces químicos, moléculas y compuestos iónicos, 26
investigación clínica, 25
investigación clínica, indicios, 33, 38
isótopos, 26
Cuerpo, estudio de la función del, 1
introducción a la fisiología, 2
investigación clínica, 2
resultados del aprendizaje, 2
Cumarina, 418
como anticoagulante, **417**
Cumulus oophorus, 724
Cúpula, 280
y células pilosas dentro de los canales semicirculares, *281*
Curare, 185, **187**, 190, 256
Curva
de disociación de oxihemoglobina, 561
de fuerza velocidad, 376
sigmoidea (S), 561

D
D-azúcares, 46
DAG (diacilglicerol), 276, 329
Daño muscular, 384
Darifenacina, 258
Debilidad muscular, 186
Decibeles (dB), 283
Decidual basal, 741
Decusación de fibras, 217
Defecación, 634
Defectos del tabique, 421
Defectos genéticos, 136
Defensinas, 629
Degeneración
axonal, 168
del núcleo caudado, 216
macular, 67, 306
relacionada con la edad, 435
Deglución, 621, 623
centro de la, 623
fase bucal, 623
fase esofágico, 623
fase faríngea, 623
7-dehidrocolesterol, 693
Dehidroepiandrosterona (DHEA), 40, 338, 733
sulfato de (DHEAS), 744
Deleción clonal, 518
Demencia, 222
senil, 190
Dendritas, 12, 163, 164
Denervación, hipersensibilidad por, 245
Dentina, 18
Depósito óseo, 690
Depresión
a largo plazo (LTD), 197, 199, 200, 223
del punto de congelación, 140
fármacos para, 222
invernal, 349
Depuración, 598
cálculos de la, 601
de la urea, 601
de PAH, 602
hepática, 636
plasmática renal, 598, 601
renal de la inulina, 600
renal, procesos de transporte que afectan la, 598
Derivación, 465
bipolar de las extremidades, 430
coronaria, 469
electrocardiográfica (ECG), 430
unipolar, 430
Dermatitis
atópica, 524
por contacto, 526
Dermis, 19
Desacetilación, 65
Desaminación oxidativa, 123
Desarrollo embrionario, 132
Desarrollo sexual embrionario, trastornos del, 707
Descarga, reacciones de, 560
Descompresión, enfermedad por, 553
Desdoblamiento, 736
Desensibilización descendente, 322
Desfibrilación eléctrica, 441
Desfibrilador cardioversor implantable, 441
Desgranulación, 501
Deshidratación, 141, 460
síntesis de disacáridos por, *35*
síntesis por, 34
Deshidrogenasas, 91
Desintoxicación de la sangre, 639
Desmayo emocional, 478
Desmosomas, 148
Desoxihemoglobina, 558, 559
Desoxirribosa, 44
Despolarización, 173, 179
de un axón que afecta la difusión de Na^+ y K^+ en, *174*
diastólica, 426
espontánea, 425
excitadora, 173
observación de la, *172*
supresión de la inhibición inducida por, 197, 224
umbral, 181, 269
Destrucción mediada por células, 507
Detección genética, 745
Determinación del sexo fetal no invasiva, 741
Deuteranopía, 303
Deuterio, 26
Dexametasona, 341
Dextro, 32

Dextrosa al 5%, 140, 141
DHEA (dehidroepiandrosterona), 338
Diabetes
  de inicio en la madurez, 681
  gestacional, 348, 743
  insípida, 598
    central, 598
    nefrógena, 598
  insulinodependiente, 681
  juvenil, 681
  mellitus, 143, 348, 604, 681
    tipo 1, **522**, 523, 681
    tipo 1 o insulinodependiente, 348
    tipo 2, 683
    tipo 2 o no insulinodependiente, 348
  no insulinodependiente, 681
  tipo 1, 681
  tipo 2, 681
Diacilglicerol (DAG), 329
Diafragma, 536
  de la hendidura, 587
Diálisis, 134, 614
  peritoneal ambulatoria continua, 614
Dializado, concepto de, 134
Diapédesis, 408, 496
Diarrea, 148, 634
  del viajero, 647
Diástole, 420, 423
  volumen al final de la, 423, 455
Diazepam, 196, 230, 232
Dicer, enzima, 67
Dicrómatas, 303
Dicumarol, 418
Diencéfalo, 207, 219, 226
  núcleo subtalámico del, 216
Dientes, 621
Difenhidramina, 231
Diferencia de potencial, 150
Diferencia inversamente proporcional, 464
Diferenciación, proceso de, 64
Difusión, 134
  facilitada, 132, 143
  gradiente de, 151
  índice de, 136
  intercambio de gases por, *135*
  neta, 134
  neta de agua, 136
  simple, 132, 144
  y ósmosis, 133
Digestión, 147, 620
Digital, 428
Digitálicos, 428
Dihidropiridina, receptores de, 373
Dihidrotestosterona (DHT), 320, 706
Dihidroxifenilalanina, 96
1,25-dihidroxivitamina D_3, 693
Dimerización, 325
Dímeros, 222
Dineínas, 58, 165
Dinorfina, 197
Diodos emisores de luz (LED), 550
Dióxido de carbono, transporte de, 565
Dipéptido, 41
Disacáridos, 33, 34
  síntesis de, por deshidratación, *35*
Discinesia, 216
Discos, 298
  de Merkel, 270
  intercalados, 11, 392
  ópticos, 293
  Z, 366
Disfunción eréctil, 720
Dislipidemia, 671
Dismenorrea, 731
Disnea, 544
Disreflexia autonómica, 259
Distensión auricular, reflejos de, 479
Distensión pulmonar, receptores de, 558
Distrofia muscular de Duchenne, 360
Distrofina, 360
Diuresis, 462
Diuréticos, 460, 485, 605
  acciones de las diferentes clases de, **611**
  ahorradores de potasio, 611, 612
  clínicos, sitios de acción de los, *612*
  de asa, 611
  mecanismos de acción de, **484**
  osmóticos, 611
  tiacídicos, 611
  uso de, 611
Divergencia, 246
  de vías neurales, 199
Diverticulitis, 632
División celular, 73
  telómeros y, 78
División con reducción, 79
División craneosacra, 247
División mitótica, 667
División parasimpática, 244, 247, **249**
División simpática, 244, 246, **248**
División toracolumbar, 246
Diyodotirosina, 342
DNA (ácido desoxirribonucleico), 44
  bicatenario, 45
  cuatro bases nitrogenadas en el, *45*
  dominio de unión a, 324
  estructura de doble hélice del, *46*
  helicasas, 73
  metilación de, 81
  mitocondrial, 60
  nuclear, mutaciones en el, 60
  pares de bases del, 81
  polimerasa, 73, 79
  replicación del, 73
    estructura de un cromosoma después de, *75*
  síntesis de, 73
  tripletes de bases de, **69**
Doble hélice, 45
Dolor, 502
  de caballo, 571
  estímulos adecuados para receptores de, **268**
  muscular, 110
  receptores para, 270
  reducción del, 267
  referido, 271, 272, 439
Dominancia cerebral, 217
Dominio de unión
  a DNA, 324
  a ligando, 324, 325
Donador
  de protón, 29
  universal, 412
DOPA, 96
Dopamina, 170, 171, 191, 192, 335
  como neurotransmisor, 192
  D_2, 193
  desintegración de la, 216
  liberada, 193
  mesolímbico, sistema de, 193
  nigroestriatal, sistema de, 193
2,3-DPG sobre el transporte de oxígeno, 562
Drenaje linfático, obstrucción del, 458
Drogas
  adictivas, 193
  de abuso, 230
  simpatomiméticas, 251
Drusas, 306
DSI (supresión de la inhibición, inducida por despolarización), 200
Dulce, sabor, 275
Duodeno, 629

E

ECA (enzima convertidora de angiotensina), 461
  inhibidores de la, 462
    mecanismos de acción de, **484**
Eclampsia, 484
Ectodermo, 20, 166, 207, 738, 740
Ecuación de Henderson-Hasselbalch, 568
Ecuación de Nernst, 151, 152
Edad
  audición relacionada con la, 289
  degeneración macular relacionada con la, 435
  secreción de testosterona y, 713
Edema, 138
  causas de, 458, **459**
  cerebral, 141
  pulmonar, 551
EEG (electroencefalograma), **213**
  diferentes tipos de ondas en un, *214*
Efecto(s)
  antagónicos, 321
  antagonistas, 258
  Bohr, 561, 566
  calorigénicos, 687
  complementarios y cooperativos, 258
  cronotrópico, 452
  de dormitorio, 731
  de escalera, 375
  de preparación (cebado), 322
  de retroalimentación positiva, 337
  diabetógeno, 688
  dormitorio, 337
  electrogenético, 153
  inotrópico positivo, 454
  nerviosos simpáticos, 589
  permisivos, 321
  sinérgicos, 321
  térmico de los alimentos, 675
Efectores, 6
  antagonistas, 7
  involuntarios, control neural de, 244
Eicosanoides, 352
Eje
  hipofisario-ovárico, 726
  hipófisis-suprarrenal, activación del, *340*
  hipotálamo-hipófisis-gónadas, *336*
  hipotálamo-hipófisis-tiroides, *336*
Ejercicio, 125, 143, 144, 197
  adaptaciones de los músculos al entrenamiento con, 383
  cambios circulatorios durante el, 470
  consumo de combustible por el músculo durante el, *378*
  diabetes mellitus tipo 2 relacionada con, 684
  dinámico, 470
  estático, 470
  fatiga muscular y, 382
  GLUT4 y, 379
  intensidad del, 379
  intenso, 469
  isométrico, 470
  ligero, 379
  moderado, cambios cardiovasculares durante el, **472**
  sobre la función respiratoria, efectos del, 570
  ventilación durante el, 570
E_K (potencial de equilibrio de K^+), 150
Elastasa, 651
Elasticidad, 377, 538
Elastina, 132, 432
Electrocardiógrafo, 428
  arritmias detectadas mediante el, 440
Electrocardiograma (ECG), 424, 425, 428
Electrodo de oxígeno, 548
Electroencefalograma (EEG), 214
Electroforesis, 503
Electrólitos, control renal de, 604
Electrones, 25, 101
  a la producción de ATP, acoplamiento del transporte de, 113
  aceptor final de, 107, 115

de valencia, 26
transporte de, 107, 112, 113
sistema de, 112, *114*
Elefantiasis, 443, 459
edema grave propio de la, *459*
Elementos, 666
de respuesta a hormona, 324
formes, 406, 409
de la sangre, 407, **410**
químicos, 26
Emaciación, 121
Embarazo, 733
pruebas de, 739
Eminencia media, 335
Emisión, 719
Emisión de señales
celulares, 153, 154
complejo de, 427
endocrina, 154
paracrina, 154
químicas entre células, *154*
sináptica, 154
Emoción, 192, 207
áreas del encéfalo involucradas en la, *225*
sistema límbico y, 219
y memoria, 224
Empalme alternativo, 66
Empalmosoma, 67
Empuje-tracción, 7
Emulsificación, 638, 652
E_{Na} (potencial de equilibrio de Na^+), 151
Enanismo, 344, 689
de Laron, 689
hipofisario, 333
Enantiómeros, 32
Encefalinas, 197
Encéfalo
centros superiores del, 337
corteza del, 209
del adulto visto en un corte mediosagital, *226*
flujo sanguíneo hacia el, 473
función superior del, 337
organización estructural del, 207
procedimientos de división del, 217
secuencia de desarrollo del, *208*
ventrículos del, *209*
vías dopaminérgicas en el, *229*
visualización del, 212
Encefalomielitis
posinfecciosa, **522**
posvacuna, **522**
Endocannabinoides, 224
como neurotransmisores, 197
Endocardio, 427
Endocarditis reumática, 420
Endocitosis, 54, 55, 61, 149, 597
mediada por receptor, 55
Endodermo, 20, 738, 740
Endolinfa, 279, 280
Endometrio, 722
cambios cíclicos en el, 730
fase menstrual del, 731
fase proliferativa del, 730
fase secretora del, 731
Endometriosis, 709
Endomisio, 361
Endopeptidasas, 651
Endoprótesis, 469
β-endorfina, 197, 333
Endosoma, 61
Endotelina-1, 351, 467
Endotelinas, **351**
Endotelio, 432
factor relajante derivado del, 351
glomerular fenestrado, 587
vascular, factor de crecimiento del, 435
Endotoxina, 486, 497, 510
Energía, 119
celular, gasto de, 144
consumida en kilocalorías por minuto, **663**
de activación, 89
de enlace químico, 97, 98
de músculos esqueléticos, requerimientos de, 378
definición de, 97
eléctrica, 97
en la glucólisis, gasto y ganancia de, *109*
enzimas y, 88
libre, 97
lumínica, 97
transducción de, 300
mecánica, 97
por los islotes pancreáticos, regulación de, 677
preferidas, fuentes de, 668
regulación del metabolismo de, 668
reservas de, 668
térmica, 98, 134
total, 97
transformación de, 97
transportador universal de, 99
usos de diferentes fuentes de, 123
Enfermedad, 2
aguda de la montaña (AMS), 572, 610
autoinmunitaria, 522, 614
algunos ejemplos de, **522**
cardiaca isquémica, 439
celiaca, 634
cerebrovascular, 259, 473
crónico de montaña, 573
de Addison, 333, 339, 514, 608
de Alzheimer, 132, 190, 193, 200, 222
de Crohn, 634
de Gaucher, 59
de Graves, 344, **522**, 523
de Hashimoto, **522**
de hígado graso no alcohólica, 670
de Huntington, 69, 195, 216, 220
de Lou Gehring, 385
de Ménière, 282
de Paget, 695
de Parkinson, 171, 192, 193, 200, 216, 391
de Simmonds, 333
de Tay-Sachs, 59, 742
de Von Willebrand, 417
degenerativa de músculos esqueléticos, 380
del niño en la burbuja, 95
del oído interno, 282
hemolítica autoinmunitaria, **522**
hemolítica del recién nacido, 414, 639
intestinal inflamatoria, 634
mitocondrial, 60
neurodegenerativa, 190
por depósito lisosomal, 59
por descompresión, 553
por inmunocomplejos, 522, 523
por reflujo gastroesofágico (GERD), 626
pulmonar obstructiva crónica, 546
renal, 613
renal poliquística (PKD), 586
vascular cerebral, 141
Enfisema, 545, 546
Enlaces
α-1,4 glucosídicos, 34
β-1,4 glucosídicos, 34
covalentes, 26
dobles, 30
únicos, 30
únicos y dobles, *31*
de hidrógeno, 28
entre moléculas de agua, *29*
disulfuro, 43
iónicos, 27
peptídicos, 41
químicos, 25, 26
Enterocinasa, 630, 642
Enterocitos, 629
Enterogastrona, 646
Enteropeptidasa, 630
Enterotoxinas, 634
estables al calor, 647
Entrecruzamiento, *82*
de fibras, 217
proceso de, 81
Entrenamiento de resistencia, 384
Entropía, 97
alta, 134
baja, 134
más alta, 98
más baja, 98
Envejecimiento, 60, 78
prematuro, 333
y estrés, efectos del, 521
y sordera, 289
Envoltura nuclear, 62
estructura y función de, **52**
Enzima(s), 44
activación de las, 94
aminoacil-tRNA sintetasa, 70
ATPasa, 144
catalasa, 59
cis-trans isomerasa, 300
citoplasmáticas, 76
como catalíticos, 89
convertidora de angiotensina, 461, 606
creatina fosfocinasa, 92
del borde en cepillo, 630
del citocromo P450, 640
digestivas, 58
características de las principales, **650**
efecto del pH sobre la actividad de tres, *93*
efecto de la temperatura sobre la actividad de, *92*
funciones de los cofactores en la función de, *93*
hepáticas, pruebas de, 123
intestinales, 630
mecanismos de acción de las, 89
modelo de cerradura y llave de la acción de, *90*
nomenclatura de las, 91
que contienen el jugo pancreático, **643**
que digieren proteínas, 183
saturada, 94
seleccionadas y las reacciones que catalizan, **91**
transcriptasa inversa, 79
valor diagnóstico de algunas, **91**
y energía, 88
Eosina, 408
Eosinófilos, 408, **410**
Epicardio, 427
Epidermis, 19, 20
queratinizada o cornificada, 14
Epidídimo, 350, 705, 717
Epífisis, 227
Epimisio, 360, 361
Epinefrina, 155, 191, 247
Epitálamo, 226, 227
Epitelios estratificados, **13**
cúbicos, **13**
de transición, **13**
escamosos (no queratinizados), **13**
escamosos (queratinizados), **13**
Epitelios pigmentarios retinianos, 298
Epitelios simples, **13**
cilíndricos, **13**
cilíndricos ciliados, **13**
cilíndricos ciliados seudoestratificados, **13**
cúbicos, **13**
escamosos, **13**
Epítopes, 498
EPSP (potencial postsináptico excitador), 183, 185
con capacidad de suma, 186
de magnitud graduada, 186
naturaleza graduada de, *190*
no tienen periodo refractario, 186
no tienen umbral, 186
Equilibrio, 150
aparato vestibular y, 278
potenciales de, 150
vías neurales involucradas en el mantenimiento del, *282*
Equilibrio acidobásico, 604
categorías de perturbaciones del, **610**
de la sangre, 567
principios del, 567
y ventilación, 568
Erección, emisión y eyaculación, 718
Eritroblastos, 410

Eritroblastosis fetal, 414, 639
Eritrocitos, 20, 110, 140, 405, 407, 408, **410**
  en soluciones isotónica, hipotónica e hipertónica, *141*
  incremento de la producción de, 572
  recuento alto de, 464, 560
  rotura de, 412
Eritropoyesis, 409, 410
  etapas de la, *411*
  regulación de la, 411
Eritropoyetina, 410, 411, 560
Errores congénitos del metabolismo, 95, 96
Escala media, 284
Escala timpánica, 284
Escala vestibular, 284
Escalenos, 541
Escherichia coli, 647
Esclerosis
  lateral amiotrófica (ALS), 385
  múltiple (MS), 132, 168, **522**, 523
Esclerótica, 290, **291**
Escroto, 350, 705
Esfigmomanómetro, 477, 480
Esfínter
  de Oddi, 640
  del ámpula, 640
  esofágico inferior (gastroesofágico), 624
  inferior, 584
  pilórico, 624, 625
  precapilar, 433
  superior, 584
  uretral externo, 258, 584
  uretral interno, 584
Esmalte, 18
Esofagitis, 626
Esófago, 621, 624
  de Barrett, 626
  peristalsis en el, *624*
Espacio intermembrana, 113
Espacio intermembranoso estrecho, 60
Espacio intrapleural, 536, 537
Espacio muerto anatómico, 544
Espasmo arterial, 110
Especies
  de nitrógeno reactivas, 667
  de oxígeno reactivas (ROS), 113, 667
Especificidad, 323
Espectro de absorción, 560
Espectro electromagnético, 290
Espermátides, 715
Espermatocito
  primario, 715
  secundario, 715
  y espermátides, 714
Espermatogénesis, 708, 714, 715
  control hormonal de la, 716
Espermatogonios, 703, 714, 738
Espermatozoides, 16, 56, 350
  capacitación de, 733
  y óvulos, 79, 701
Espermatozoo(s), 715
  cabeza del, 716
Espermiogénesis, 716
Espinas dendríticas, 200, 224
Espiración, inhalación y, 541
Espirograma, 542
Espirometría, 542
Espironolactonas, 612
Espliceosoma, 67
Esqueleto fibroso, 418
Esquizofrenia, 193
Estadística, 3
Estado absortivo, 675, 677, 679
Estado de ayuno, 675
Estado de pestillo puesto, 397
Estado inactivo, 177
Estado posabsortivo, 675, 677, 679
Estanque estático, 457
Estatinas, 438
Esteatohepatitis, 670
Esteatosis, 636
  hepática, 670
Estenosis mitral, 420
Estereocilios, 280
Estereoisómeros, 32
Esteroides, 40, 319
  anabólicos, 322, 713
  familia de, 324
  sexuales, 40, 320, 707
  y xenobióticos, receptor de, 640
Estimulación
  adrenérgica, respuesta a la, 252
  cerebral eléctrica, 197
  cerebral profunda, 216
  colinérgica, respuestas a la, 256
Estímulo
  adecuado, 268, 269
  nocivo, 259
Estiramiento activo, 387
Estiramiento monosináptico, reflejo de, 387
Estiramiento muscular, reflejo de, 238
Estómago, **318**, 350, 621, 624
  arrugas, 625
  cuerpo inferior, 625
  de la boca al, 623
  digestión y absorción en el, 627
  fondo superior, 625
  inflamación del, 148
  región cardial, 624
  región pilórica, 625
  regiones y estructuras primarias del, *624*
Estradiol, 728
Estradiol-17β, 350, 709
Estrecheces de la luz, 626
Estreptocinasa, 417
Estrés
  celular, señales de, 76
  efectos del, 731
  efectos del envejecimiento y, 521
  factores que generan, 341
  hiperglucemia por, 678
  hormonas de, 341
  oxidativo, 60, 76, 113, 216, 667
  y glándula suprarrenal, 340
Estrías adiposas, 437
Estribo, 283
  músculo del, 284
Estricnina, **187**, 195
Estriol, 350, 743
Estrógeno, 350, 692, 724
Estrona, 350, 733
Estructuras homólogas, 705
Estudios clínicos
  fase I, 4
  fase II, 4
  fase III, 4
  fase IV, 4
Etanol, 59, 109, 135, 230
Eucromatina, 64, 65, 702
Euforia
  causada por morfina, 197
  inducida por el ejercicio, 197
Excitabilidad, 172
Excitotoxicidad, 200, 222, 440
Exhalación, 541
Exocitosis, 56, 61, 144, 148, *149*, 182, 597
Exoftalmos, 344
Exones, 66
Exopeptidasas, 651
Expectro visible, 267
Expiración, 553
Expresión genética, 62
Exteroceptores, 268, 274
Extravasación, 408, 496
Extremidad
  derivaciones bipolares de la, 430
  fantasma, fenómeno de la, 272
Eyaculación, 719
  erección y emisión, 718
Eyección
  fase de, 423
  fracción de, 453, 472

F

Fábricas de proteína, 60
Facies de luna llena, 339
Factor(es)
  III, 416
  de inhibición mülleriano (MIF), 705
  de la coagulación, 415
    plasmáticos, **416**
  de necrosis tumoral, 497, 501, 512
  de necrosis tumoral-α (TNFα), 351, 669, 670
  de transcripción, 65, 324, 738
  de Von Willebrand, 414
  determinante del testículo (TDF), 703
  estimulante,
    de células B, 508
    de colonias de granulocitos, 411
  intrínseco, 408, 625
  natriurético auricular, 608
  neurotrófico derivado de la glía (GDNF), 170, 171
  neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), 170
  nuclear-κB (NF-κB), 520
  relajante derivado del endotelio, 351
  reumatoides, 523
  Rh, 413
  tisular, 416
Factor(es) de crecimiento, 330, 351
  de fibroblastos (FGF), 435
  del endotelio vascular (VEGF), 306, 435
  derivado de plaquetas (PDGF), 330, 351
  epidérmico (EGF), 330, 351
  multipotente-1, 411
  nervioso (NGF), 170, 351
  tipo insulina (IGF), 330, **351**
  transformador (TGF), 384
FAD (flavina adenina dinucleótido), 100
  fórmulas estructurales del, *101*
$FADH_2$, fórmulas estructurales del, *101*
Fagocitos
  específicos para órgano, 495
  fijos, 496
Fagocitosis, 54, 298, 495
  micrografías electrónicas de barrido de, *54*
Familia de esteroides, 324
Familia de hormona tiroidea, 324
Faringe, 535, 621
Faringoamigdalitis, 420
Fármacos
  anticoagulantes, **417**
  desarrollo de, 4
  secreción tubular de, 599
FAS, 76
Fascículos, 360
  arqueados, 218
Fase de excitación, 711
Fase de meseta, 426, 711
Fase de resolución, 711
Fase folicular, 728
Fase G_1, 74
Fase S, 74
FASL, 76
Fatiga
  central, 383
  muscular, 110, 382
Fecundación, 701, 733, 734
  in vitro (IVF), 735
Fecundidad masculina, 721
Fenestras, 635
Fenilalanina como aminoácido esencial, **122**
Fenilcetonuria (PKU), 96
Fenilefrina, 255
Fenobarbital, 61
Fenómeno de la extremidad fantasma, 272
Feocromocitoma, 340
Fermentación, 89
  del ácido láctico, 109
Feromonas, 337
  efectos de, 731
Ferroportina, 411
Fibras
  A-beta, 271
  A-delta, 271
  adrenérgicas, 470
  adrenérgicas, no colinérgicas, 258
  aferentes, 386
  blancas, 381
  C, 271

C amielínicas, 558
colagenosas, 16
de bolsa nuclear, 386
de cadena nuclear, 386
de contracción lenta y rápida, 380
de Purkinje, 425, 427
decusación de, 217
del huso, 76, 78
del músculo esquelético, 11
eferentes, 386
extrafusales, 386
glucolíticas rápidas, 381, 383
intrafusales, 386, 387
maduras, 292
musculares, 11, 189, 361
características de los tipos de, **381**
nerviosas, 19, 58
motoras, 20
oxidativas lentas, 381
oxidativas rápidas, 381, 383
preganglionares, 244, 250
rojas, 381
simpáticas adrenérgicas, 466
simpáticas colinérgicas, 466
tipo I, 380
tipo II, 380
tipo IIA, 381, 383
tipo IIB, 381
tipo IIX, 381, 383
zonulares, 293
Fibratos, 438
Fibrilación
aleteo y, 440
auricular, 423
ventricular, 440, 441
Fibrina, 407, 414, 416
formación de, 415
Fibrinógeno, 407, 414, 416
Fibroblastos, 78, 437
factor de crecimiento de, 435
Fibroides uterinos, 723
Fibrosis
hepática, 636
pulmonar, 538, 546
quística, 136
regulador de la conductancia transmembrana de la, 642
Fiebre, 497
del heno, 524
reumática, **522**, 523
Fijación de complemento, 506
Filamentos
de titina, *367*
delgados, 365
gruesos, 365
Filariasis, 459
Filtración
glomerular, 587
micrografía electrónica de la barrera, *588*
neta, presión de, 588
unidades de, 15
y limpieza, 536
y reabsorción, *591*
Filtrado, 587
isoosmótico, 591
o ultrafiltrado, 588
Fimbrias, 722
Fisiología
comparada, 2
definición de, 2
historia de la, 4
humana, definición de, 2
respiratoria, 532
Fisión (división) mitocondrial, 60
Fisiopatología, 2
Flagelos, 56
estructura y función de, **52**
Flavín mononucleótido (FMN), 112
Flavina adenina dinucleótido (FAD), 46, 100
Flujo contracorriente, 593
Flujo laminar, 479
Flujo sanguíneo, 450
bajo, 613
control extrínseco del, **467**
control parasimpático del, 466
coronario, regulación del, 469
cutáneo, 474
hacia el corazón, 468
hacia el encéfalo, 473
hacia la piel, 473
leyes físicas que describen el, 463
regulación a través del músculo esquelético, 470
regulación extrínseca del, 466
regulación intrínseca del, 467
regulación paracrina del, 466
renal, medición del, 602
renal total, 603
resistencia vascular al, 462
Flujo turbulento, 479
Fluoxetina, 192
Fluvoxamina, 192
FMRI (resonancia magnética funcional), **213**
Foco ectópico, 426
Foco en la retina, 295
Folículo(s)
atrésicos, 724
maduro o de Graaf, 724
ováricos, 350, 704, 724
primarios, 724
secundarios, 724
tiroideos, 342
Foliculotropina, 332
Food and Drug Administration (FDA), 4
Forma 11-*cis*, 299
Forma todo-*trans*, 299
Formación reticular, 231
Formaldehído, 59
Fórnix, 219
Fosfatasa, 91
Fosfatasa ácida, 93
pH óptimo de, **93**
valor diagnóstico de, **91**
Fosfatasa alcalina
pH óptimo de, **93**
valor diagnóstico de, **91**
Fosfatasa prostática, 93
Fosfatidilcolina, 38, 540
Fosfatidilglicerol, 540
Fosfatidilserina, 55, 76, 497
Fosfato
control del equilibrio de, por retroalimentación negativa, 695
de creatina, 380
de dihidroxiacetona, 119
inorgánico (Pi), 99, 155
regulación del equilibrio de, 690
Fosfocreatina, 380
Fosfodiesterasa, 328
Fosfogliceraldehído, 119
Fosfolipasa A, 652
Fosfolipasa C, 329
Fosfolipasa C-Ca^{2+}, sistema de segundo mensajero, 328
Fosfolípidos, 38, 52, 638
hidrofílicos, 52
hidrofóbicos, 52
surfactantes, 39
Fosforilación, 108
a nivel sustrato, 116
desfosforilación, 94
directa, 116
oxidativa, 112, 116
pasos de la, *115*
Fósforo, átomos de, 28
Fotodisociación, 306
de la rodopsina, *300*
Fotopsinas, 301, 303
Fotorreceptores, 56, 267
estímulos adecuados para, **268**
Fotosíntesis, 98
diagrama simplificado de la, *98*
Fototerapia, 349
Fóvea central, 304
Fovéolas gástricas, 625
FOXP3, 523
FOXP3, gen, 508
Fracción de eyección, 453, 472
Fragmento
cristalizable, 504
de unión a antígeno, 504
Frecuencia, 282
alta, 288
baja, 288
cardiaca, 423, 451, 476
lenta, 452
regulación de la, 451
Frío
paradójico, 269
receptores para, 270
y mentol, receptor de, 271
Fructosa, 91
compuesto de, 34
disacárido de, 138
Fuerzas de contracción, control intrínseco de la, 453
Fuerzas de enlace alta, 323
Fuerzas de Starling, 457, 588
Fuerzas de van der Waals, 43
Función gástrica
fase cefálica, 645
fase gástrica, 645, 646
fase intestinal, 645, 646
regulación de la, 644
Función hepática, principales categorías de la, **637**
Función intestinal, regulación de la, 647
Función pulmonar, 549
Función respiratoria, ejercicio y altitud elevada sobre la, 570
Funículos, 233
Furosemida, 611
Fusión, complejo de, 183

G

G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), 411
GABA (ácido γ-aminobutírico), 170, 195
Gametos, 701
Gamma carboxiglutamato, 418
Gamma globulinas, 407
Ganglio(s), 163
autonómico, 244
basales, 215, 391
celiaco, 247
ciliar, 250
colaterales, 247
de la raíz dorsal, 236, 386
en el sistema nervioso, **164**
linfáticos, 406, 444
mesentérico inferior, 247
mesentérico superior, 247
ótico, 250
paravertebrales, 246
cadena simpática de, *246*
prevertebrales, 247
pterigopalatino, 250
simpáticos,
cadena de, 246
colaterales, *248*
submandibular, 250
terminales, 247
Gas(es)
como neurotransmisores, **196**
en los pulmones, intercambio de, 547
en sangre,
mediciones de, 548
presiones parciales de los, 548
hidrógeno (H_2), 26
hilarante, 198
intercambio de, 533
por difusión, *135*
nervioso, **187**, 189, 257
óxido nítrico, 155
oxígeno (O_2), 26, 135
trastornos causados por presiones parciales altas de, 552
Gasto cardiaco, 450, 451, 470
en reposo, distribución estimada de, **463**
Gasto de energía celular, 144
Gastrectomía, 625
Gastrina, 625, 644
Gastritis, 627
aguda, 628
Gastrocnemio, 364, 374, 377, 382
Gastroenteritis aguda, 148
GDNF (factor neurotrófico derivado de la glía), 170, 171
GDP (bifosfato de guanosina), 155

Gemelos
dicigóticos, 735
fraternales, 735
idénticos, 735
monocigóticos, 735
Gen(es), 63
buenos, 360
expresión de, 62
estructura de la cromatina que afecta la, *65*
FMR1, 69
huntingtina, 195
que codifican para relojes circadianos, 228
supresor tumoral, 67, 75
Genitales
externos, 705
femeninos externos, *723*
masculinos, 350
Genoma, 63
humano, 46
GERD (enfermedad por reflujo gastroesofágico), 626
Gestación, 723
Ghrelina, 625, 673
GHRH (hormona liberadora de hormona de crecimiento), 335
Giba de búfalo, 339
Gigantismo, 333, 689
Ginecomastia, 322
Glándula hipófisis, 227, 331
regulación de la, 228
Glándula(s), 12, 244
blanco, extirpación de las, 336
de la mucosa, *625*
gástricas, 625
maestra, 334, 336
músculos y, 165
pineal, 227, 228, **318**, 348, 710
salivales, 621
submucosas de Brunner, 628
Glándula(s) endocrinas, 12, 15, 318
hormonas y, 317
incompletas, 743
páncreas y otras, 346
principales, *317*
Glándulas exocrinas, 12, 15, 317
estructura de, *16*
Glándulas lagrimales
sebáceas, 16
sudoríparas, 16
Glándulas paratiroides, **318**, 342, 345
par inferior, 345
par superior, 345
Glándulas sudoríparas, 259
apocrinas, 16
ecrinas (o merocrinas), 16
Glándulas suprarrenales, 247, 338
corteza externa, 247
médula interna, 247
y estrés, 340
Glándula tiroides, **318**, 342
Glaucoma, 293
de ángulo abierto, 293
de ángulo cerrado, 293
Glía, 166
Glicerol, 36, 121
Glicina, 195
como aminoácido no esencial, **122**
Gliocitos ganglionares, 166
Gliotransmisores, 171
Globinas, 408, 559
Globo ocular
anatomía interna del, *291*
estructuras del, **291**
Globo pálido, 216, 230, 235, 391
Globulina, 407
transportadora de tiroxina (TBG), 325
Glóbulos blancos, 405, 407, **410**
Glóbulos rojos, 405, 407, **410**
Glomérulo, 582
estructura del, *588*
Glomerulonefritis, 15, **522**, 523, 524, 614, 671
hereditaria, 587
Glomérulos, 278, 459, 586
Glotis, 535
Glucagon, 9, 346, 677
estado absortivo del, 679
estado posabsortivo del, 679
péptido 1 parecido al, 646
regulación de la secreción de, 677
Glucocorticoides, 338, 341, 514, 686
efectos metabólicos de, 686
exógenos, 339
Glucogénesis, 117, *118*, 640, 668
Glucógeno, 9, 34
desintegración de, 340
estructura del, *35*
fosforilasa, 117
hidrólisis de, 94
interconversión de, 117, *125*
muscular, agotamiento del, 382
sintasa, 117
Glucogenólisis, 117, *118*, 123, 348, 640, 669, 679
Glucolípidos, 54
Glucólisis, 107, *110*, 111, **117**, 119
ecuación para la, 108
gasto y ganancia de energía en la, *109*
Gluconeogénesis, **117**, 118, 123, 341, 348, 640, 669, 679
estimulación de la, 339
Glucoproteínas, 43, 54, 72, 132, 319, 326
Glucosa, 28, 91, 135, 138
alteración de la tolerancia a la, 683
compuesto de, 34
concentración en sangre de, 7
cotransporte de, 146
desintegración de, 107
disacárido de, 138
efectos de la, 677
en glucógeno y grasa, conversión de, *120*
en sangre, 123, 378
control por retroalimentación negativa, *10*
homeostasis de la, 9
6-fosfatasa, 118, 679
1-fosfato, 117
6-fosfato, 117
índice de difusión de, 144
interconversión de, 117
péptido insulinotrópico dependiente de la, 646
plasmática, 171
polipéptido insulinotrópico dependiente de, 678
resorción de, 603
respiración aeróbica de, 111
sanguínea, metabolismo de energía usando, *108*
secreción de, 640
transportadores de, 143
Glucosaminoglucanos, 343
Glucosuria, 143, 604
GLUT (transportadores de glucosa), 143
GLUT1, 143, 171
GLUT2, 143
GLUT3, 143
GLUT4, 143, 347
ejercicio y, 379
Glutamato, 170, 194
antagonista del, 222
Glutamina, 170, 609
como aminoácido no esencial, **122**
Glutatión, 668
peroxidasa, 668
GMP cíclico (cGMP), 301
fosfodiesterasa, 301
GnRH (hormona liberadora de gonadotropina), 335
Golpe de energía, 368
de puente, *369*
Gónadas, 16, 40, 79, 320, 701
extirpación quirúrgica de las, 336
y placenta, 350
Gonadotropina
control de la secreción de, 712
coriónica (hCG), 739, 742
coriónica humana (hCG), 350
hormona liberadora de, 335, 708
Gossypol, 721
Gotas de emulsificación, 652
Gradiente
de concentración, 134
de difusión, 151
electroquímico, 172, 173
Granulocitos, **410**
factor estimulante de colonias de, 411
Gránulos, 501
Granzimas, 507
Grasa, 19, 119
almacenamiento de, 673
blanca, 120, 669
de origen animal, 37
desintegración de la, 339, 340
emulsificador de, 16
insaturada, 36
interconversión de, *125*
neutra, 36
parda, 121, 674
saturada, 36
saturada, contenido de, 37
subcutánea, 19, 671
trans, 37
visceral, 671, 683
Grupo amino, 41
Grupo carboxilo, 31, 41
Grupo control, 3
Grupo experimental, 3
Grupo hidroxilo, 31
Grupo respiratorio dorsal, 553
Grupo respiratorio ventral, 553
Grupos funcionales, 41
GTP (trifosfato de guanosina), 46, 155
Guanilina, 647
Guanina, 44, 45, 64
enlazada a citosina, 66
Guanosina
bifosfato de, 155
monofosfato cíclico (cGMP) de, 198, 328
trifosfato de, 155
Gustación, 274
Gustducinas, 276
Gusto, 274
cinco categorías principales de, *275*

H
H^+
concentración plasmática aumentada de, 608
concentración plasmática disminuida de, 608
secreción de, 608
Habla
áreas del encéfalo involucradas en el control del, *218*
trastornos del, 218
Hambre, regulación del, 671
HapMap Project, 63
Haptenos, 498
Haustras, 632
Haz auriculoventricular, 427
Haz de His, 427
Heces, 632
Helicobacter pylori, 627
Helicotrema, 285
Hem, 198, 408, 559
Hematócrito, 406
Hematopoyesis, 409
Hemiplejía, **391**
Hemirretina
lateral (o temporal), 294
medial (o nasal), 294
Hemisferio cerebral, 208
derecho e izquierdo, diferentes funciones de, *217*
izquierdo, lóbulos del, *210*
Hemisferio derecho, 210
Hemisferio izquierdo, 210
Hemodiálisis, 614
Hemofilia A, 417
Hemoglobina, 43, 408, 559
A, 563
A1c, 684
concentración de, 560
de adulto, 563
defectos hereditarios de la estructura y función de la, 563

F, 563
fetal, 563, 564
glicada, 684
incremento de la producción de, 572
por el oxígeno, afinidad de la, 572
reducida, 559
transporte de, 558
Hemólisis, 140
Hemopoyesis, 409
Hemostasia, 414
Hendidura, diafragma de la, 587
Hendidura sináptica, 182, 192
Heparina, 418, 500
como anticoagulante, **417**
Hepatitis alcohólica, 636
Hepatocitos, 143, 635
Hepcidina, 412
HER2, receptores, 521
Herencia hepigenética, 81
Heridas, cicatrización de las, 132
Hermafroditismo, 707
Heroína, 230
Hertzios (Hz), 282
Heterocromatina, 65
Heterodímero, 325
Hexosa, 33, 107
Hiato esofágico, 624
Hibridoma, 518
Hidratación, esferas de, 27
Hidrocarburo, 31
diferentes formas de moléculas de, *31*
Hidroclorotiacida, 611
Hidrocortisona, 40, 339, 514, 686
Hidrógeno
átomo de, 100
diagrama de los átomos de, *26*
eliminación de, 59
enlace de, 28
peróxido de (H_2O_2), 668
transferencia de, 100
transportadores de, 100
Hidrolasas, 91
Hidrólisis, 34
de ATP, 144, 146
de grasa almacenada, 348
de triglicéridos, 38
del almidón, *36*
Hidroxiapatita, 690
Hidroxilación, 639
Hidroxilo, 113
5-hidroxitriptamina (5-HT), 192, 625, 647
Hidroxiurea, 564
Hierro, 132
anemia por deficiencia de, 408
del hem, 408
Hígado, 16, **318**, 621, 635
estructura del, 635
estructura microscópica del, *635*
funciones del, 637
graso, 636, 670
Hiperactivación, 733
Hipercapacidad de respuesta, 545
Hipercapnia, 556
Hipercolesterolemia familiar, 437
Hiperemia
activa, 468
reactiva, 468
Hiperfagia, 672
Hiperglucemia, 143, 604
en ayuno, 348
por estrés, 678
Hipermetropía, 296
Hipermutación somática, 505
Hiperopía, 296
Hiperplasia, 79
prostática benigna, 709, 718
suprarrenal congénita, 707
Hiperpnea, 570
Hiperpolarización, 173
graduada, 183
inhibidora, 173
observación de la, *172*
Hiperpotasemia, 152, 606
Hipersensibilidad, 522, 524
inmediata, 509, 524
por desnervación, 245
retardada, 524, 526
reacción de, 508
Hipertensión, 482, 671
esencial, 483
peligros que plantea la, 484
primaria o esencial, 482
secundaria, 482
posibles causas de, **483**
tratamiento de la, 485
Hipertrofia, 79
compensadora, 79
Hiperventilación, 568, 569
Hipocalcemia, 691
Hipocampo, 197, 219, 221, 230
atrofia del, 341
Hipocapnia, 556
Hipocretina-1, 231
Hipodermis, 19
Hipofagia, 672
Hipófisis, **318**, 331
anterior, retroalimentación para control de la, 336
control hipotalámico de la parte anterior de la, 334
control hipotalámico de la parte posterior de la, 333
hormonas de la parte anterior de la, **332**
hormonas de la placenta parecidas a las de la, 743
parte anterior de la, 228, 332
parte posterior de la, 228, 332
regulación de la glándula, 228
Hipoglucemia, 144, 681, 685
reactiva, 685
Hipopolarización, 173
Hipopotasemia, 605, 606, 612
Hipotálamo, 141, 219, 227, 259, **318**
diagrama de algunos de los núcleos dentro del, *227*
hipófisis-gónadas, interacciones entre, 708
lateral, 672
núcleo arqueado del, 672
y sistema límbico, 220
Hipotensión
ortostática, 478
postural, 478
Hipotermia, 661
Hipótesis
comprobable, 3
con base en estos datos, 3
del método científico, 2
nula, 3
Hipotiroideos, 343
Hipotiroidismo, 343
e hipertiroidismo, comparación de, **344**
Hipoventilación, 473, 568, 569
Hipoxemia, 540, 557
Hipoxia, 572
Histamina, 191, 501, 524, 625
estimulación de la liberación de, 507
relacionada con el sueño, 214
Histidina, 191
como aminoácido esencial, **122**
Histiocitos, **495**
Histocompatibilidad
antígenos de, 511
complejo principal de, 681
Histología, 10
Histonas, 64, 65
HMG-coenzima A reductasa, 438
Homeostasis, 5
de la concentración de glucosa en sangre, *8*
de la concentración plasmática, *141*
de la glucosa en sangre, 9
y control por retroalimentación, 4
Homodímero, 325
Hongos venenosos, 185
Hormona(s), 8, 12, 131, 154
adrenocorticotrópica, 332
amina, 155
antidiurética (ADH), 141, 228, 319, 333, 596
efecto de la, 595
liberación de, 407
regulación por la, 460
secreción y acción de la, **598**
clasificación química de, 319
concepto de, 644
control por retroalimentación de la secreción de, 9
de crecimiento (GH), 332, 687
efectos sobre el crecimiento del cuerpo, 689
efectos sobre el metabolismo, 688
recombinante, 689
regulación de la secreción de la, 688
regulación metabólica por, 685
de estrés, 341
de la parte anterior de la hipófisis, **332**
de la placenta parecidas a las de la hipófisis, 743
efectos de otras, 692
elemento de respuesta a, 324
esteroides, 135, 155
de la placenta, 743
desactivación de, 61
mecanismo de acción de, 324
vías biosintéticas simplificadas para, *319*
estimulante,
de células intersticiales (ICSH), 332, 708
de la tiroides (TSH), 332, 343
de los melanocitos (MSH), 333, 672
del folículo (FSH), 319, 332
gastrointestinales,
efectos de, **645**
efectos tróficos de, 649
glándulas endocrinas y, 317
glucoproteicas, ejemplo de, **319**
gonadotrópicas, 332, 708
hidrosolubles, 320, 323
hipofisarias, 332
inhibidoras, 228, 335
de la prolactina (PIH), 335, 746
intestinales, efectos de, 678
liberadora, 228, 335
de corticotropina (CRH), 335, 744
de gonadotropina (GnRH), 322, 335, 708
de hormona de crecimiento, 335
de hormona luteinizante (LHRH), 708
de prolactina, 746
de tirotropina (TRH), 42, 335
lipofílicas, 320, 323
luteinizante (LH), 319, 332
natriurética, 462, 608
no polares, 323
nucleares, receptores de, 324
paratiroidea (PTH), 345, 691
acciones y control de su secreción, *345*
polares, 320
polipeptídicas, 155
ejemplo de, **319**
que se unen a proteínas receptoras nucleares, 323
secretadas por la placenta, **742**
segundos mensajeros y, 326
sexuales,
femeninas, 350
masculinas, 350
suprarrenales, 685
regulación metabólica por, 685
tiroideas, 155
familia de, 324
mecanismos de acción de, 325
producción y acción de, 342
producción y almacenamiento de, *343*
tróficas, 332
Huella dactilar, 278
Huesecillos del oído medio, 282, 283
Hueso, 17
esclerótico, 283
estructura del, *18*
regulación hormonal del, 691
Huevo fecundado, 725
Human Genoma Project, 63

Humor
acuoso, 293
acuoso, producción y drenaje de, *293*
vítreo, 293
Huntingtina, 69, 195
Huso
fibras del, 76, 78
muscular, 385
aparato del, 386
ubicación y estructura del, *386*

I
Ibuprofeno, 353
ICSH (hormona estimulante de células intersticiales), 332
Ictericia, 639
fisiológica del recién nacido, 639
fisiológica neonatal, 563
IGF (factores de crecimiento tipo insulina), 688
Íleon, 629
Imágenes por resonancia magnética (MRI), 170, 213
del encéfalo, *213*
del encéfalo en la corteza sensorial, *212*
medios de contraste para, 213
Implantación o nidación, 737
Implantes cocleares, 289
Impronta
genética, 738
genómica, 702
Impulso
conducción del, 427
electroquímico, 163
hipóxico, 557
nervioso, 165, 175
conducción de, 178
sexual, 220
In vitro, 4
In vivo, 4
Inanición, 121, 670
Inclusiones, 58
Incontinencia, 258, 584
Índice de conducción, 179
Índice de difusión
de glucosa, 144
de oxígeno, 550
Índice de masa corporal (BMI), 671
Índice de recambio, 662
Índice metabólico, 661, 671
basal (BMR), 342, 661, 674
Índice refractivo, 294
Indometacina, 353
Inervación, 154
doble, órganos con, 258
doble, órganos sin, 259
recíproca, 389
doble, 390
Infarto, 110
de miocardio, 353, 392, 414, 439
Inflamación del estómago, 148
Inflamación local, 500
resumen de eventos en una, **500**
Inflamación y aterosclerosis, 438
Información sensorial, tractos ascendentes que transportan, *234*
Información visual, procesamiento neural de la, 307
Infundíbulo, 331
Ingestión, 621
Inhalación, 541
Inhibición
alostérica, 95
lateral, 273, *274*
por retroalimentación negativa, 9, 336
postsináptica, 200, *201*
presináptica, 200
sináptica, 200
Inhibidores
de la colinesterasa, 189
de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), 462
de la síntesis de prostaglandina, 353
específicos de la recaptación de serotonina (SSRI), 192
Inhibina, 708, 712
Inmunidad
activa, 515, 517
activa y pasiva, comparación de, **519**
adaptativa, 494, 495, 498
específica, 494, 498
humoral, 499
inespecífica, 494, 495
estructura y mecanismos de defensa de la, **494**
innata, 494, 495
innata, activación de la, 495
mediada por anticuerpos, 499
mediada por células, 499
pasiva, 515, 518
Inmunocomplejos, enfermedades por, 523
Inmunodeficiencia combinada grave, 95
Inmunoensayos, 498
Inmunoglobulinas (Ig), 504
Inmunología de los tumores, 519
Inmunoterapia para cáncer, 521
Inositol, trifosfato de (IP_3), 276, 329, 734
Insomnio, 349
diacepam para, 196
Inspiración, 553
y espiración, 541
Insuficiencia cardiaca congestiva, 482, 486
Insuficiencia renal, 614
aguda, 613
crónica, 482
Ínsula, 210, 212
Insulina, 9, 43, 72, 143, 155, 320, 346, 673, 677
choque por, 685
estado absortivo de la, 679
estado posabsortivo de la, 679
factores de crecimiento tipo, 688
proteínas, sustrato del receptor de, 331
receptor para, *330*
regulación de la secreción de, 677
resistencia a la, 341, 683
sensibilidad disminuida a la, 383
Integración sináptica, 199, 206
Integrinas, 54, 132
Intensidad, 283
de luz, diferencia de, 307
interaural, diferencia de, 289
Interacciones hormonales, 321
Intercambio contracorriente, 594
Intercambio de gases, 135
Intercambio líquido entre capilares y tejidos, 457
Interfase, 74
Interferón-β, 168
Interferones, 497
efectos de, **498**
Interleucina-1, 411, 497, 508, 512
Interleucina-2, 508, 521
Interleucina-3, 411
Interleucina-4, 508, 509
Interleucina-6, 497
Interleucina-10, 508
Interleucinas, **351**, 508
Intermediarios en vías metabólicas, 95
International Haplotype Project, 63
Interneuronas, 386
en el sistema nervioso, **164**
Interoceptores, 268, 274
Intervalo P-R, 441
Intestino
absorción de líquidos y electrólitos en el, 634
inflamación del, 148
reguladores paracrino del, 647
Intestino delgado, **318**, 350, 621, 628, 629
microvellosidades en el, *57*
segmentación del, *631*
Intestino grueso, 621, 632
radiografía del, *633*
Intoxicación paralítica por mariscos, 186
Intrones, 66
Inulina, 600
depuración renal de la, 600
Inyección
intracitoplásmica de espermatozoide (ICSI), 735
letal, 152
Ion(es), 25
amonio (NH_4^+), 609
bicarbonato, 565
canales de, 135
cloruro (Cl^-), 27
corrientes de, 172
de calcio (Ca^{2+}), 4
en axones, compuertas de, 173
hidrógeno (H^+), 29
hidronio, 29
hidróxido (OH^-), 29
inorgánicos, 638
inorgánicos con carga positiva, 149
negativos, 149
orgánicos, 150
pasan a través de canales de membrana, *135*
sodio (Na^+), 27, 178, 276
transporte de, en la rama ascendente, *593*
Iónicos, 27
Ionización
de moléculas de agua, 29
efecto sobre la presión osmótica, *140*
IPSP (potencial postsináptico inhibidor), 183, 185, 200
Iris, 290, **291**, 292
Irritabilidad, 172
Islotes de Langerhans, 317, **318**, 346, 642, 678
Islotes pancreáticos, 317, 346, 642
o islotes de Langerhans, 9
regulación de energía por los, 677
Isoenzimas, 91
MB, 102
Isoforma tipo I (COX-1), 353
Isoforma tipo II (COX-2), 353
Isoleucina como aminoácido esencial, **122**
Isomerasas, 91
Isómeros
estructurales, 33, 91
ópticos, 32
Isótopos, 26
Isquemia
concepto de, 110
miocárdica, 110
Istmo, 342

J
Jarabe de maíz alto en fructosa, 120
Jet lag, 349
Jogging, 376, 438
Jugo gástrico, 625
Jugo pancreático, 16, 642
enzimas que contienen el, **643**
regulación del, 648
secreción de, 648

K
K^+
canales de, con compuerta abierta por estímulo de despolarización, 174
liberación de, 467
membrana en reposo es más permeable al, 152
potencial de equilibrio de, 150
Kilocalorías (kcal), 98, 661
Kwashiorkor, 688

L
L-aminoácidos, 46
L-dopa, 193, 216
Laberinto
del oído interno, *279*
membranoso, 279, 280
óseo, 279

Labios mayores, 722
Labios menores, 722
Lactación, 745
Lactante, anticuerpos maternos que protegen al, *747*
Lactasa, 630
Lactato, 109, 170
  de Ringer, 141
  deshidrogenasa (LDH), 440
    reacciones que catalizan la, **91**
    valor diagnóstico de, **91**
  umbral del, 379, 570, 571
Lactosa, 34
  intolerancia a la, 630, 634
Lado contralateral, 386
Lado ipsolateral, 386
Lagunas, 17
Lámina, 17, 271
  basal, 132, 714
  elástica interna, 432
  propia, 622
Lanzoprazol, 626
Laringe, 535
LASIK (queratomileusis *in situ* asistida con láser), 297
Lateralización cerebral, 217
LDH (ácido láctico deshidrogenasa), 118
LDL (lipoproteínas de baja densidad)
  oxidada, 438
Leche, bajada de la, 746
Lecitina, estructura de, *39*
Lectina, 38
Leiomiomas, 723
Lemnisco lateral, 288
Lemnisco medial, 271
Lengua, 621
Lenguaje, 212, 218
  trastornos del, 218
Leptina, 197, 669, 670, 673
  acción de la, *672*
Lesión
  encefálica, 218
  por reperfusión, 439
Leucemia, 409
Leucina como aminoácido esencial, **122**
Leucocitos, 20, 54, 405, 407, 408, **410**
  agranulares (no granulares), 408
  fagocíticos, 113
  granulares, 408
  polimorfonucleares (PMN), 408
Leucocitosis, 409
Leucopenia, 409
Leucopoyesis, 409
  regulación de la, 411
Leucotrienos, 352, 524
  formación de, *352*
Levadura, 89
Levodopa (L-dopa), 171
Ley
  de acción de masas, 565
  de Boyle, 538
  de Dalton, 547
  de energías nerviosas específicas, 268
  de Frank-Starling del corazón, 452, 453
  de Henry, 548
  de la acción de las masas, 94
  de la conservación de la energía, 97
  de LaPlace, 539
  de Poiseuille, 464
  del apareamiento de bases complementarias, 45
  del todo o nada, 176
  del todo o nada de los potenciales de acción, *176*
LH (hormona luteinizante), pico de secreción de, 728
LHA (área hipotalámica lateral), 231
Lidocaína, 175
Ligamento, 16
  suspensorio, 293
Ligando
  canales sensibles a, 185
  compuertas reguladas por, 183
  concepto de, 183
  de FAS, 716
  de muerte, 76
  dominio de unión a, 324
  FAS, 514
  RANK, 690
Líneas M, 367
Líneas Z (Zwischenscheibe), 361
Linfa, 406, 442, 443, 457
Linfedema, 443
Linfoblastos, 410
Linfocinas, 351, 508
  células asesinas activadas por (LAK), 521
Linfocitos, 409, **410**, 443, 498
  infiltrantes de tumor (TIL), 521
Linfocitos B, 499
  funciones de los, 503
  y T, comparación de, **499**
Linfocitos T, 499, 511
  asesinos, 76, 507
  autorreactivos, 168
  auxiliares, 507, 508
  auxiliares T_H1, 509
  auxiliares T_H2, 509
  citotóxicos, 507
  destrucción de, 514
  funciones de los, 507
  reguladores (T_{reg}), 507, 508, 518
  respuesta de, a un virus, 512
Linfoma de Hodgkin, 521
Lipasa, 120, 642
  pancreática, 652
  pH óptimo de, **93**
  sensible a hormona, 679
Lípidos, 33, 36, 197
  absorción de, 653
  como neurotransmisores, **196**
  digestión de, 652
  digestión y absorción de, 652
  en la sangre, transporte de, 654
  errores congénitos del metabolismo de, **97**
  errores del metabolismo de, 96
  insolubles en solventes polares, 36
  metabolismo de, 119
  y proteínas, 54
Lipogénesis, **117**, 119, 640, 668
Lipólisis, **117**, 120, 348, 669, 679
  estimulación de la, 339
Lipooxigenasa, 352
Lipopolisacáridos, 495
Lipoproteínas, 43
  de alta densidad (HDL), 37, 438, 654
  de baja densidad (LDL), 37, 437, 654
  de muy baja densidad (VLDL), 437, 654
  estructura de, *438*
  plasmáticas, 437
Lipoproteinlipasa, 654
Líquido(s)
  amniótico, 741
  cefalorraquídeo (CFS), 208
  corporales, 131
    compartimientos de, 21
  distribución a través de las paredes de un capilar, *458*
  extracelular, 150
    regulación del, 582
  intersticial, 131, 406, 456
    escape de proteínas plasmáticas hacia el, 458
  intracelular, 150
  intravenosos, 141
  tisular, 131, 138, 406, 456
    o intersticial, 21
  y electrólitos, absorción en el intestino, 634
Lisina como aminoácido esencial, **122**
Lisolecitina, 652
Lisosomas, 58, 61
  estructura y función de, **52**
  primarios, 58
  secundarios, 58
Lisozima, 629
Litotripsia por onda de choque, 584
Llenado rápido, 423
Lobulillos hepáticos, 636
Lóbulo
  cerebral, funciones de, **211**
  del hemisferio cerebral izquierdo, *210*
  frontal, 210
  frontal inferior izquierdo, 221
  occipital, 210, 212
  parietal, 210
  temporal, 210, 212
  temporal inferior, 221
Longitud y tensión, relación entre, 377
Loratadina, 231
LSD, 192, 196
LTD (depresión a largo plazo), 200
LTP (potenciación a largo plazo), 199, 200
Lucha o huida, 251, 254
Luminancia, 307
Lupus eritematoso sistémico (SLE), 82, **522**, 523, 524
Luteolisina, 730
Luteólisis, 730
Luteotropina, 332
Luz
  diferencia de intensidad de, 307
  sensibilidad a la, *305*
  ultravioleta, 76
  visible, 290

M

Macrófagos, 54, 55, 495
  alveolares, **495**
  fagocíticos, 76
  tisulares, **495**
Macromoléculas, 163
Mácula, 280
  densa, 590, 606
    función de la, 607
  lútea, 304
Magnetoencefalogramas (MEG), 213
Maldición de Ondina, 555
Malnutrición, 148
Maltosa, 34, 650
Maltriosa, 650
Mancha amarilla, 304
Maniobra de Valsalva, 479
Manitol, 611
  soluciones hipertónicas de, 141
Manzana de Adán, 536
Marañas neurofibrilares, 222
Marcapasos, 393, 394
  artificial, 442
  ectópicos, 426, 440
  potencial de, 425
Mareo, 282
  por movimiento, 260
Marihuana, 193, 230
Mariscos, intoxicación paralítica por, 186
Martillo, 283
Masa multinucleada, 11
Masaje carotídeo, 478
Masticación, 621, 623
Mastocitos, 500
Material pericentriolar, 78
Matriz, 16
  extracelular, 132
Máximo de absorción, 301
Meato auditivo externo, 283
Mecanismo
  de acción hormonal, 323
  de control metabólico, 467
  de control miogénico, 467
  de liberación de Ca^{2+} inducido por Ca^2, 373
  de liberación electromecánico, 373
  de retroalimentación positiva, 593
  humoral, 570
  intrínseco metabólico, 467
  intrínseco miogénico, 467
  neurogénico, 570
  por retroalimentación negativo, 646
  por retroalimentación positiva, 646
  regulador,
    extrínseco, 8
    intrínseco, 8

Mecanorreceptores, 267
  estímulos adecuados para, **268**
Mediastino, 536
Medicina regenerativa, 738
Medición a ciegas, 3
Mediciones cuantitativas, 3, 7
Medios sitios, 324
Médula espinal, 207
  cerebro y, 163
  principales tractos ascendentes en la, **233**
  tractos de la, 231
Médula oblongada, 227, 229, 231
Médula ósea, trasplantes de, 411
Médula renal, 582
Médula suprarrenal, **318**, 685
  funciones de la, 340
MEG (magnetoencefalograma), **213**
Megacariocitos, 409
Meiosis, 73, 79, 701, 714
  etapas de la, **81**
  o división con reducción, *79*
Melanina, 20, 96, 193, 292
Melanocitos, hormona estimulante de, 672
Melanocortina, 672
  receptores de, 672
Melanoma, 76
Melanopsina, 228, 307, 348
Melatonina, 227, 228, 348, 711
  endógena, 349
  exógena, 349
  píldoras de, 349
  secreción de, *349*
  vía biosintética simplificada para, *348*
Membrana, 12
  basal, 14, 132
    glomerular, 587
  celular, 52
  coriónica, 740
  de Bruch, 298, 306
  de diálisis, difusión a través de una, *134*
  en reposo es más permeable al K^+, 152
  en reposo, potencial de, 152
  estratificada, 12
  extraordinaria, *740*
  no queratinizada, 14
  otolítica, 280
  pleural, 536
  poros nucleares y, *63*
  porosa artificial, 134
  potencial de, 149, 150
  selectivamente permeable, 136
  simple, 12
  tectorial, 287
  timpánica, 282, 283
  vestibular, 285
Membrana basilar, 282, 285
  efectos de diferentes tonos de sonidos sobre la, *286*
Membrana epitelial, 12
  resumen de, **13**
  simple, diferentes tipos de, *13*
  transporte a través de, 147
Membrana plasmática, 52
  apical, 147
  categorías de transporte a través de la, 132
  difusión a través de la, 135
  estructura de la, 52
  estructura y función de, **52**
  modelo de mosaico fluido de la, *53*
  selectivamente permeable, 132
Memoria, 207, 220
  a corto plazo, 215, 220
  a largo plazo, 215, 220
  cambios sinápticos en la, 222
  células de, 503
  células madre neurales en la, 224
  consolidación de la, 220
  de procedimientos, **222**
  de trabajo, 221, **222**
  declarativa (explícita), 220, 221
  emoción y, 224
  episódica, 220, **222**
  no declarativa (implícita), 220, 221
  pérdida de la, 220
  regiones del encéfalo en la, 220
  semántica (hecho), 220, 221, **222**
Menarquia, 670, 710
Menopausia, 733
Menorragia, 731
Mensajero (mRNA), 46
Menstruación, 727, 739
  anomalías de la, 731
  cese de la, 710
  producida por la falta de esteroides ováricos, 730
Mercurio, milímetros de (mmHg), 476
Mescalina, 192, 196
Mesencéfalo, 193, 207, 229
  sustancia negra del, 216
Mesodermo, 20, 64, 738, 740
Metabolismo, 107
  anaeróbico, 109
  de energía, regulación del, 668
  errores congénitos del, 95
  regulación del, 660
  regulación hormonal del, 675
Metafase, 76
Metafase I, 81
Metafase II, **81**
Metahemoglobina, 559
Metaloproteinasas de matriz (MMP), 132
Metástasis, 444, 519
Metencéfalo, 207, 230
Metformina, 599, 684
N-metil-D-aspartato, 194
Metilación
  de bases citosina, 82
  de DNA, 81
Metilxantina, 328
Metionina como aminoácido esencial, **122**
Método auscultatorio, 479
Método científico, 2
  desarrollo de fármacos, 4
  hipótesis, 2
  mediciones, controles y estadísticas, 3
  teoría, 2
Método del ritmo, 732
Métodos anticonceptivos, 732
Metrorragia, 731
Miastenia grave, 186, 189, **522**
Micción, 584
  centro de la, 584
  control de la, 258, 584
  involuntaria, 258, 584
  reflejo de la, 258
Micelas, 39, 638
  mixtas, 653
Microalbuminuria, 613
Microbiota intestinal, 633
Microcirculación, *433*
Microelectrodos, 172
Microfilamentos, 57
  estructura y función de, **52**
Microflora, 633
Microglia, 166, **167**, **495**
  activación de, 166
Microgravedad, 384, 691
MicroRNA (miRNA), 67
Microtúbulos, 57
  estructura y función de, **52**
  formación del citoesqueleto por, *58*
  fotografía de inmunofluorescencia de, *58*
Microvellosidades, 57, 136, 629
  micrografía electrónica de, *630*
Microvesículas, 724
Mielencéfalo, 207, 231
Mielina, vaina de, 167, 179
  en el sistema nervioso central, 168
  formación alrededor de un axón periférico, *167*
Mielinización, 179
Mifepristona, 737
Minerales, 663, 666
  en la dieta, raciones recomendadas de, **664**
Mineralocorticoides, 338, 686
Miocardio, 418, 425
  infarto de, 353, 392, 414, 439
Miofibras, 361
Miofibrillas, 11, 364
Miofilamentos, 365
Mioglobina, 381, 468
  muscular, 564
Miometrio, 722
Miopía, 296
Miosina, 42, 57, 58, 365
  activación de la cabeza de, *369*
  ATPasa, 368
  cinasa, cadena ligera de, 396
  fosfatasa, 396
Miostatina, 384
Miotonía, 711
Mitocondrias, 58, 60
  estructura de, *59*
  estructura y función, **52**
Mitosis, 73, 76
  etapas de la, *77*
Mixedema, 343, 458
MMP (metaloproteinasas de matriz), 132
Moco cervical, 722
Modelo de ajuste inducido, 89
Modelo de canal de iones sensible a voltaje, *173*
Modelo de cerradura y llave, 89
  de la acción de enzimas, *90*
Modelo de la difusión facilitada de glucosa, *143*
Modelo del acoplamiento de reacciones exergónicas y endergónicas, *99*
Modelos animales, 4
Modulado por amplitud (AM), 176
Modulado por frecuencia (FM), 176
Modulador selectivo de receptor de estrógeno, 325, 693
Mol, 138
Molalidad y molaridad, 138
Molécula(s)
  adyuvantes, 517
  anfipáticas, 38
  atrayentes de células, 495
  de adhesión, 132, 501
  de adhesión celular (CAM), 182
  del MHC, 511
  emisoras de señales, 331
  esenciales, 662
  gramo, 138
  grupos funcionales de la, 31
  hidrofílicas, 28
  hidrofóbicas, 28
  hidrosolubles, 121
  inorgánicas, 25
  lípidas, 40
  mensajeras retrógradas, 224
  metano y amonio, *27*
  no polares, 26
  orgánicas, 25, 30
    diversos grupos funcionales de, *32*
    fosforiladas no pueden cruzar membrana plasmática, 108
  plasmáticas, manipulación renal de diferentes, **602**
  polar, 26
  polares de mayor tamaño, 135
  precursoras, 320
  progenitora, 40, 320, 338
  reguladora grande o polar, 155
  reguladora no polar, 155
  tóxicas, 59
  y compuestos iónicos, 26
Monoaminas y neurotransmisores, 191
Monoaminooxidasa (MAO), 191
  inhibidores de la, 192, 216
  pH óptimo de, **93**
Monoblastos, 410
Monocitos, 409, **410**, 495
Monoglicéridos, 652
Monómeros, 620
Monosacáridos, 33, 34, 138
Montajes respiratorios, 113
Montelukast, 353
Montículo axonal, 164, 190

Morfina, 193, 230
  causante de euforia, 197
  efectos analgésicos de la, 197
Mórula, 736
Mosaico fluido, 53
Motilidad, contracciones intestinales y, 631
Motilina, 647
Motoneuronas α, 385
Motoneuronas alfa, 387, 390
  coactivación de, 387
Motoneuronas gamma, 387, 390
  coactivación de, 387
Motoneuronas inferiores, 383
Motoneuronas superiores, 383
Motores moleculares, 58
Movimiento(s)
  ameboide, 54
  de fijación, 306
  de persecución suaves, 306
  de vergencia, 306
  neto, 134
  oculares, control neural de los, 306
  oculares sacádicos, 304, 306
  voluntarios, 216
    dificultad para iniciar, 216
MRI (imágenes por resonancia magnética), 170
mRNA, codones de, **69**
mRNA, producción de, 324
MSH (hormona estimulante de melanocitos), 672
Mucopolisacáridos, 132
Mucosa, 622
  glándulas de la, *625*
  muscular de la, 622
Muerte celular, 76, 439
  programada, 59
Muerte en la cuna, 558
Muerte súbita, 441
Muesca dicrótica, 424
Multiplicación contracorriente, 593
Multiunidad, 394
Muscarina, 185, 256
Muscular, 623
  externa, 623
Muscularis mucosae, 622
Músculo cardiaco, 11, 79, 244, 391, 392
  acoplamiento excitación-contracción del, 427
  daño del, 380
  humano, *11*
Músculo liso, 12, 244, 391, 393
  acoplamiento excitación-contracción en, 395
  de unidad única y de unidad múltiple, 394, *395*
  inervación de, por el sistema nervioso autónomo, 394
  y su aparato contráctil, *394*
Músculo(s)
  agonista, 360
  antagonistas, 360
  cremasteriano, 704
  de la pantorrilla, 374
  del estribo, 284
  detrusor, 584
  esternocleidomastoideos, 541
  estriados, 11
  extensores, 360
  extrínsecos del ojo, 306
  flexores, 360
  glándulas y, 165
  mecanismos de contracción y control neural, 359
  papilares, 419
  posturales, 381
  reducción del tamaño del, 384
  tensor del tímpano, 284
  voluntarios, 11, 387
Músculo(s) esquelético(s), 11, 79, 245, 360
  acciones del, **360**
  bomba de, 436
  cardiaco y liso, comparación de, **397**
  contracción de, 374
  control de neurona motora superior de, 390
  control neural de los, 385
  estructura de, 360, *361*
  fármacos que afectan el control neural de, **187**
  flujo sanguíneo hacia los, 468
  inserción del, 360
  metabolismo de, 379
  origen del, 360
  puentes en el, 368
  reflejos de, 387
  regulación del flujo sanguíneo a través del, 470
  requerimientos de energía de, 378
Músculos intercostales
  externos, 541
  internos, 541
  paraesternales, 541
Mutaciones
  en el DNA nuclear, 60
  genéticas, 640
  puntuales, 75
  somáticas, 505
Mutualismo, 633

N

Na^+
  canales rápidos de, 426
  compuertas abiertas de, 174
  cotransporte de, 146
  difusión de, 146
  excreción aumentada de, 462
  plasmático, homeostasis del, *607*
  potencial de equilibrio de, 151
  transporte de, 591
  y glucosa, cotransporte de, *146*
Na^+/K^+
  bomba de, 144, 145
  función de la aldosterona en el balance de, 604
  función de las bombas de, 153
H^+, interrelación entre, 608
NAD (nicotinamida adenina dinucleótido), 100
  acción del, *101*
NAD^+, fórmulas estructurales del, *101*
NADH, fórmulas estructurales del, *101*
NADH-coenzima Q reductasa, complejo de, 113
Naloxona, 197
Narcolepsia, 231
Narcosis por nitrógeno, 553
Natrium, 608
Natriuresis, 462
Náuseas, 282
Nebulina, 384
Necrosis, 76, 439
Nefrolitotomía percutánea, 584
Nefrona(s), 585
  asa de la, 586, 592
  corticales, 586
  túbulos de la, 586
  yuxtamedulares, 586
Nefrotoxicidad, 600
Neoplasia, 435
Neostigmina, **187**, 189
Neovascularización, 306
Nervio(s), 166
  autonómicos, parasimpáticos, 190
    simpáticos, 190
  clasificación de, 165
  de asociación, **164**
  del sistema nervioso, **164**
  del sistema nervioso autónomo, efectos de, 678
  espinales, 163, 236
    distribución de los, *238*
  esplácnicos, 247
  facial (VII), 274
  frénicos, 554
  glosofaríngeo (IX), 274
  mixtos, 166, 236
  motor,
    autonómico, **164**
    somático, **164**
  pudendo, 585
  simpáticos, regulación por, 466
  vagos, vía de los, *250*
  vestibulococlear (VIII), 280, 281, 288
Neumotórax, 539
  del pulmón derecho, *539*
Neurilema, 167
Neuritis vestibular, 282
Neurogénesis, 209, 224
Neuroglia, 163, 166
Neurohipófisis, 228, 331
Neurohormona, 318
Neurolemocitos, 166
Neurolépticos, 193
Neuromas, 272
Neuromoduladores, 196
Neurona(s), 12, 60, 163
  aferentes, **164**
    extrínsecas, 647
    intrínsecas, 647
  autonómicas, 244
  axón, 12
  bipolares, 165, 276
  centro nutricional de la, 163
  clasificación de, 165
  complejas, 308
  corticales simples, requerimientos de estímulo para, *308*
  cuerpo celular, 12
  de asociación, 207
    o interneuronas, 165
  dendritas, 12
  dopaminérgicas, 192, 193, 229
  E, 553
  eferentes, **164**, 244
  en penacho, 278
  espejo, 212
  estructura de dos clases de, *163*
  fotorreceptoras, 298
  hipercomplejas, 308
  I, 553
  mitrales, 278
  multipolar, 165
    especialización funcional de diferentes regiones en una, *184*
  olfatoria, micrografía electrónica de barrido de, *277*
  osmorreceptoras, 334
  parasimpáticas, 165
  partes de una, *164*
  piramidales, 224
  posganglionar, 244
  postsináptica, 197, 224
  preganglionar, 244
  presináptica, 197
  proceso de regeneración de, *169*
  propiedades de cable de las, 177
  sensitivas, **164**
    intrínsecas, 623
  sensoriales, 207
    o aferentes, 165
  seudounipolares, 165
  simpáticas, 165
    vía de las, *247*
  simples, 308
  tres diferentes tipos de, *166*
  y células de sostén, 163, 206
  y células neurogliales, 163
  y sinapsis, 162
Neuronas motoras, **164**, 207, 244
  autonómicas, 165, 190
  inferiores, 385
  o eferentes, 165
Neuronas motoras somáticas, 165, 189
  activación de, *239*
Neuronas motoras superiores, 210, 385, 387
  control de músculos esqueléticos por, *236*, 390
  síntomas de daño de, **391**
Neuropéptido(s), 196
  Y, 197, 672
Neurotoxinas, 183
Neurotransmisor(es), 154, 170, 181
  acción de, 183
  acetilcolina como, 185
  amina, 155
  aminoácidos como, 194
  ATP como, 198
  como adenosina, 198

Neurotransmisor(es) (*cont.*)
del sistema nervioso autónomo, 258
del sistema nervioso autónomo motor, *252*
dopamina como, 192
endocannabinoides como, 197
excitadores, 194, 201
inhibidores, 195
liberación de, 182
monoaminas y, 191
monóxido de carbono como, 198
noradrenalina como, 194
óxido nítrico como, 198
polipéptidos como, 196
retrógrados, 197
serotonina como, 192
Neurotrofina-3, 170
Neurotrofina-4/5, 170
Neurotrofinas, 170, 351
Neutrófilos, 54, 55, 76, 408, **410**, 495
trampas extracelulares de, 502
Neutrones, 25
NGF (factor de crecimiento nervioso), 170
NH3 (amoniaco), 609
NH_4^+ (ion amonio), 609
Niacina, 94, 100, 101, 438, 664
Nicotina, 185, 193, 230, 256
Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), 46, 100
Nifedipina, 397
Niñas, características sexuales secundarias en las, **709**
Niños, características sexuales secundarias en los, **710**
Nistagmo, 282
vestibular, 282
Nitrógeno, 121
átomos de, 28
balance negativo de, 121
balance positivo de, 121
narcosis por, 553
Nitroglicerina, 110, 466
S-nitrosohemoglobina, 466
NO (óxido de carbono), 198
Nociceptores, 267
Nodo auriculoventricular (nodo AV), 425, 427
bloqueo del, 441, 442
Nodo sinoauricular (nodo SA), 425
Nódulos
de Ranvier, 167, 179
regenerativos, 636
Noradrenalina, 155, 191, 247, 251, 318, 326, 340, 350, 686
como un neurotransmisor, 194
hipersecreción de, 340
Norepinefrina, 191, 251
Normoblastos, 411
Núcleo(s), 25, 52, 62, 163, 209, 216
accumbens, 193, 229
amigdaloide, 219
arqueado del hipotálamo, 672
basales, 193, 215, 391
caudado, 216, 230, 235, 391
degeneración del, 216
celular, 62
cocleares, 288
del rafe, 192
del vago, 231
en el sistema nervioso, **164**
geniculado lateral, 226, 304, 308
geniculado medial, 226
intralaminares, 226
lentiforme, 216
motores frénicos, 554
paraventricular, 228, 333, 672
preóptico ventrolateral (VLPO), 231
rojo, 229, 391
septales, 219
subtalámico, 216
supraóptico, 228, 333
supraquiasmático (SCN), 228, 348
Nucléolo, 52, 63, 66
estructura y función de, **52**
Nucleosomas, 64
Nucleótidos, 44
canales sensibles a (HCN), 426
guanosina, 187
Número
atómico, 25
de Avogadro, 138
de masa, 25

O

Obesidad, 671
central, 671
en forma de manzana, 671, 683
en forma de pera, 671
Obstrucción venosa, 458
Odorantes volátiles hidrofóbicos, 276
Oftalmía simpática, **522**, 523
Oftalmoscopio, vista de la retina con un, *294*
Oído, acumulación de cera del, 289
Oído externo, 283
Oído interno, 278, 284
enfermedad del, 282
laberintos del, *279*
Oído medio, 283
cóclea y aparato vestibular del, *279*
daño del, 289
huesecillos del, 282, 283
vista medial del, *284*
Oído(s), 282
Ojo(s), 290
cámara anterior del, 290
músculos extrínsecos del, 306
rojos, 524
Olfacción, 276
vía neural para la, *277*
Olfato, 274, 276
Oligodendrocitos, 166, 167, 298
formación de vaina de mielina en el CNS por, *168*
Oligoelementos, 667
Oligoespermia, 721
Oligómeros, 222
Oligosacáridos, 650
Oliva superior, 288
Olor, receptores de (olfatorios), 274
Omega-3, 662
Omeprazol, 626, 628
Oncogenes, 75
Oncología, 519
Onda(s)
alfa, 214
beta, 214
de Ca^{2+}, 171
de sonido, 282
delta, 214
lentas, 631
lentas del intestino, *631*
P, 430
peristálticas, 393
T, 430
theta, 214
Opiáceos, 230
Opio causante de euforia, 197
Opioides
endógenos, 196, 197
exógenos, 197
Opsina, 299
Opsonización, 502, 506, 507
Orbital, 25
Orexina, 231
Organelos, 51, 52, 57
Organización Mundial de la Salud (OMS), 148
Organización tonotópica, 288
Órgano(s), 10
blanco, 8
con inervación doble, 258
de Corti, 286, 287
definición de, 19
digestivos accesorios, 621
efectores viscerales, 245
ejemplo de, 19
espiral, 286, 287
genitales externos, desarrollo de, 705
linfoides, 444, 498
primarios, 499
secundarios, 500
otolíticos, 278, 280, *281*
sexuales accesorios, desarrollo de, 705
masculinos, 350, 717
sin inervación doble, 259
tendinoso de Golgi, 386, 389
acción de, *389*
viscerales, 244, 251
y sistemas, 19
Orgasmo, 711
Orificios capilares, 587
Orina, 587
acidificación de la, *609*
formación de, 582
proteínas en la, 588
ORT (terapia de rehidratación oral), 148
Oscuridad, adaptación a la, 300
Oscurina, 384
Osmolalidad (Osm), 139, 591, 607
de la sangre, regulación de la, 141
de las diferentes regiones del riñón, *596*
de una solución, *139*
medición de la, 139
Osmorreceptores, 141, 460
Ósmosis, 34, 135, 136, 137
difusión y, 133
efectos de la, *137*
modelo de, *137*
Osmóticamente activo, 141
Osteítis fibrosa quística, 695
Osteoblastos, 17, 690
Osteocalcina, 692
Osteocitos, 17, 64
Osteoclastos, 690
Osteomalacia, 695
Osteonas, 17
Osteoporosis, 339, 693
Osteoprotegerina, 690
Otitis media, 283, 289
Otolitos, 280
Otosclerosis, 283, 289
Ovarios, 16, **318**, 350, 703
cambios cíclicos en los, 727
formación de, 703
y testículos, 701
Ovocitos
primarios, 724
secundarios, 724
Ovogénesis, 708
Ovogonios, 703
Ovulación, 722, 724, 725, 728
Óvulos, 16, 350
y espermatozoides, 701
Oxidación, 100
celular, 98
reducción, 99
reducción, reacciones de, 100
β-oxidación, 121
de un ácido graso, *121*
Oxidasas, 59
Óxido nítrico (NO), 113, 224, 258, **351**, 414, 466, 510
como neurotransmisores, 198
gas, 155
sintetasa endotelial (eNOS), 466
Óxido nitroso (N_2O), 198
Oxígeno, 107
afinidad de la hemoglobina por el, 572
átomos de, 28
bajo, 422, 557
capacidad de transporte de, 560
captación máxima de, 379
decremento de las concentraciones de, 467
deficiencia de, 110
deuda de, 380
disuelto, 549
electrodo de, 548
función de, 113
índice de difusión de, 550
normobárico, 560
proporción entre aporte de oxígeno y necesidad de, 110
toxicidad por, 552
transporte de, 558
utilización de, 533

Oxigenoterapia hiperbárica, 552, 560
Oxihemoglobina, 213, 559
  curva de disociación de, 561
  porcentaje de saturación de, 561
  saturación porcentual de, 560
Oxímetro de pulso, 550, 560
Oxitocina, 228, 333, 743

P
p53, 74, 75
Pabellón de la oreja, 283
PAH (ácido paraaminohipúrico), 603
  depuración renal de, *602*
Palidez, 282
Palíndromos, 702
Páncreas, 16, 317, **318**, 621, 635, 642
  inflamación del, 644
  y otras glándulas endocrinas, 346
Pancreatitis, 644
Papilas
  circunvaladas, 274
  foliadas, 274
  fungiformes, 274
  gustativas, 267, 274, *275*
Papiloma humano, virus del, 520
Par amortiguador, 30
Parálisis
  agitante, 391
  espástica, 183, 195, 390, **391**
  fláccida, 183, 186, 390
Paraplejía, **391**
Paratiroides, 342, 345
Pares craneales, 163, 230, 236
  resumen de, **237**
  vagos, 250
  X, 250
Pares de bases del DNA, 81
Paroxetina, 192
Párpado caído, 201
Pars distalis, 332
Pars intermedia, 332, 333
Pars nervosa, 332, 333
Pars tuberalis, 332
Parte intercondral, 541
Partícula remanente, 654
Parto, 733, 743, 744
Patrones moleculares
  asociados con peligro (DAM), 495
  relacionados con agentes patógenos, 495, 517
P_{CO_2} en sangre, importancia de las mediciones de, 549
P_{CO_2} en sangre sobre ventilación, efectos de, 555
PCP (polvo de ángel), 200
Pectoral menor, 541
Pedicelos (pies), 587
Pedúnculos cerebrales, 229
Pelvis renal, 582
Pene, 350, 705
  estructura del, *719*
Penicilina, 600
Pentosa, 44
Pepsina, 91, 625
  activación de la, *627*
  pH óptimo de, **93**
  secreción de, 625
Pepsinógeno, 625
Peptidasas, 132
Péptido(s), 41
  αβ, 222
  1 parecido al glucagon (GLP-1), 646
  inhibidor gástrico (GIP), 644, 646
  insulinotrópico dependiente de la glucosa, 646
  intestinal vasoactivo (VIP), 258
  natriurético auricular (ANP), 461, 462, 479, 608
Percepciones, 207
Perforinas, 507
Perfusión, 467
Periarteritis, 523
Perilinfa, 279, 285
Perimetrio, 722
Perimisio, 361
Periodo latente, 374
Periodo refractario, 711
  absoluto, 177
  largo, 428
  relativo, 177
Peristalsis, 582, 624
  en el esófago, *624*
  y segmentación, 621, 631
Peristaltismo, 12
Peritonitis, 632
Permeabilidad específica, 152
Permisivo, concepto de, 321
Peróxido de hidrógeno (H_2O_2), 59
Peroxisomas, 58, 59
  estructura y función de, **52**
Pertuzumab, 521
Peso nulo, 384
PET (tomografía por emisión de positrones), 170, 212, **213**
pH, 29
  efectos del, 92
  en sangre, 30
  en sangre sobre la ventilación, efectos de, 555
  escala de, 29, **30**
  óptimo, 92
    de enzimas seleccionadas, **93**
  sobre el transporte de oxígeno, efecto del, 561
  tisular, decremento del, 467
Pi (fosfato inorgánico), 155
Picazón, sensación de, 271
Piel, 19, **318**
  de gallina, 20
  diagrama de la, *19*
  flujo sanguíneo hacia la, 473
  receptores sensoriales en la, 270
Pielonefritis, 614
Pies falsos, 54
Pies terminales, 170
  del astrocito que rodea a los capilares sanguíneos capta glucosa desde la sangre, 170
Pigmentos
  biliares, 638
  de color púrpura, 299
Píldora
  anticonceptiva, 320, 732
  de melatonina, 349
  del aborto, 737
Pinocitosis, 55
Pioglitazona, 684
Pirámides, 231
Pirámides renales, 582
  contenido de, *586*
Piridoxina, 123, 664
Pirimidinas, 44
Pirofosfato, 276, 327
Pirógeno endógeno, 497
Piruvato, 107
Pituicitos, 332
Placas, 437
  de Peyer, 500
  fibrosas, 437
  hepáticas, 635
  seniles, 222
  terminales motoras, 189, 363, 373
Placenta, 350, 741
  formación de la, 739, 740
  funciones endocrinas de la, 742
  gónadas y, 350
  hormonas de la, parecidas a las de la hipófisis, 743
  hormonas esteroides de la, 743
  hormonas secretadas por la, **742**
  intercambio de moléculas a través de la, 742
Planaria, 621
Plaquetas, 20, 409, **410**
  agregación de, *415*
  factor de crecimiento derivado de, **351**
  recuento bajo de, 410, 523
  y paredes de los vasos sanguíneos, 414
Plasma, 406, 407
  sanguíneo, 21, 131, 406
Plasmina, 417
Plasminógeno, 417
Plasmocitos, 503
Plasticidad sináptica, 196, 199, 200
Plataforma orgásmica, 711
Pleura
  parietal, 536
  visceral, 536
Plexo coroideo, 208, 227
Plexo de Auerbach, 623, 647
Plexo de Meissner, 622, 647
Plexo mientérico, 623, 647
Plexo submucoso, 622, 647
Pliegues semicirculares, 629
Pneumocystis jiroveci, neumonía por, 509
PNS (sistema nervioso periférico), 163
P_{O_2} (presión parcial de oxígeno), 548
  cálculo de la, 547
  en sangre, importancia de las mediciones de, 549
  en sangre sobre la ventilación, efectos de la, 557
Poder de resolución, 296
Podocitos, 587
Polaridad, 149
Policistina-1, 586
Policistina-2, 586
Policitemia, 409, 560, 573
Polidipsia, 598
Poliespermia, 734
Polímeros, 620
Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), 63
Poliomielitis, vacuna contra la, 517
Polipéptido(s), 41, 148, 319, 326, 649
  como neurotransmisores, 196
  formación de un, 70
  insulinotrópico dependiente de glucosa, 678
  tipo glucagon 1 (GLP-1), 678
  YY (PYY), 673
Polirribosoma, 68
  micrografía electrónica de, *68*
Polisacáridos, 33, 34, 649
Polisoma, 68
POMC (proopiomelanocortina), 672
Porfiria, 640
Porfirinas, 640
Poro nuclear, complejos de, 62
Poscarga, 452
Poshiperpolarización, 175
Potasio, 136
  bajo en sangre, 605
  diuréticos ahorradores de, 611, 612
  potencial de equilibrio de, *150*
  secreción de, 605
Potenciación a largo plazo (LTP), 199, 222, 223
Potencial de membrana, 149, 150
Potencial de membrana en reposo (rmp), 152, 172
  procesos que influyen sobre el, *153*
Potencial postsináptico excitador (EPSP), 183, 185, 269
  naturaleza graduada de, *190*
Potencial postsináptico inhibidor (IPSP), 183, 185, 389
Potencial(es)
  de equilibrio, 150
  de equilibrio de K^+, 150
  de equilibrio de Na^+, 151
  de espiga, 176
  de marcapasos, 425
  de placa terminal, 189, 373
  de receptor (generador), *269*
  diferencia de, 150
  generador (de receptor), 269
  graduado, 183
  sinápticos, 183, 214
Potenciales de acción, 164, 172, 173, 174, 175
  conducidos sin decremento, 179
  efecto de la fuerza del estímulo sobre la frecuencia del, *176*
  frecuencia de, 269
  ley del todo o nada de los, *176*
  miocárdico, 426

PPARγ (receptor activado por proliferadores de peroxisomas), 669
Pre-mRNA hacia mRNA, procesamiento de, *67*
Precarga, 452
Prednisolona, 341
Prednisona, 514
Preeclampsia, 333, 484
Prehormonas, 320, 693
  conversión en derivados biológicamente activos, **321**
Premio Nobel en Fisiología o Medicina, 5
Preproinsulina, 72, 320
Presbiacusia, 289
Presbiopía, 295
Presenilina, 222
Presión
  alta, 553
  atmosférica, medición de la, *547*
  coloidosmótica, 457, 594
  de filtración neta, 457, 588
  de pulso, 481
  diastólica, 479
  diferencia de, 464
  intraalveolar, 538
  intraocular alta, 293
  intrapleural, 537, 538
  intrapulmonar, 537, 538
  negativa, 538
  oncótica, 457, 594
  osmótica, 137, *138*
    efecto de la ionización sobre la, *140*
  positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), 558
  sistólica, 479
  subatmosférica, 538
  transmural, 538
  transpulmonar, 538
Presión arterial, 450, 475
  alta, 4, 79, 397, 437, 458, 462
  aumento peligroso de la, 192
  baja, 478, 486
  control por retroalimentación negativa, *9*
  en adultos, clasificación de la, **483**
  media (MAP), 464, 481, 482
  medición de la, 479
Presión parcial, 547
  alta de gases, trastornos causados por, 552
  de los gases en sangre, 548
  de oxígeno, efecto de la altitud sobre la, **548**
Primer flujo menstrual, 710
Primer ruido cardiaco (S_1), 420, 431
Primer ruido de Korotkoff, 480
Primera división meiótica, 81
Primera ley de la termodinámica, 97, 98, 99
Probenecid, 600
Probucol, 438
Procaína, 175
Prosencéfalo, 207
Producto final, 95
Producto terminal
  en una vía metabólica ramificada, inhibición por, *96*
  inhibición por, 95, 97
Productos, reacción de, 89
Profase, 76
Profase I, **81**
Profase II, **81**
Progesterona, 350, 729
  análogos de la, 732
Prohormonas, 320
Proinsulina, 72, 320
  en insulina, conversión de, *72*
Prolactina (PRL), 332, 333, 746
  hormona inhibidora de la (PIH), 746
  hormona liberadora de, 335, 746
Prolapso de válvula mitral, 421
Prolina como aminoácido no esencial, **122**
Promontorio axonal, 164
Proopiomelanocortina (POMC), 333, 672
Propioceptores, 231, 268
Proporción
  de inervación, 364
  de las concentraciones (X_O/X_i), 152
Propranolol, 255
Prostaciclina, 352, 414, 466
Prostaglandina I_2, 466
Prostaglandina(s), 40, **351**, 352, 524, 627, 743
  E_2 (PGE_2), 171, 352
  ejemplos de acciones de, 352
  formación de, *352*
  inhibidores de la síntesis de, 353
Próstata, 16, 350, 705, 718
  carcinoma de la, 718
  enfermedad de la, 93
  y vesículas seminales, 714
Protamina, 716
Protanopía, 303
Proteasas, 72, 183
Proteasoma, 72
Proteína(s), 41, 42, 148, 319
  acuaporinas, 594
  C reactiva, 438, 684
  ciclina, 67
  cinasa, 94, 192, 327, 328
  colesterol unido a, 149
  contráctiles, 57
  cristalinas, 292
  de choque por calor, 325
  de complemento, fijación de, *506*
  de unión a retinol 4, 669, 670
  decremento de la concentración plasmática de, 458
  degradación de, 72
  desacopladora, 121
  desacoplante, 686
  desacoplante 1 (UCP1), 674
  desnaturalización de, 43
  digestión y absorción de, 650
  efectora, 155
  en la orina, 588
  enzima, recambio de, 94
  enzimas que digieren, 183
  específicas, transporte de, 62
  estimulación de la degradación de, 339
  estructura cuaternaria, 43
  estructura de las, 41, *42*
  estructura primaria, 42
  estructura secundaria, 43
  estructura terciaria, 43
  estructurales, 44
  fijadora de andrógeno (ABP), 716
  funciones de las, 44
  G, 155, 187, 301
    acción de la noradrenalina requiere de, *193*
    canales acoplados a, 187
    ciclo de la, *156*
    pasos en la activación y desactivación de, **188**
  histonas, 64
  integrales, 53
  interconversión de, *125*
  metabolismo de, 119
  modificaciones postraduccionales de, 63
  osmóticamente activas, 138
  periféricas, 53
  plasmáticas, 138, 407
  plasmáticas hacia el líquido intersticial, escape de, 458
  plasmáticas, producción de, 640
  precursora amiloide (APP), 222
  receptoras, 55, 154, 183, 253, 317, 321
    de células T, 510
  secretoras al retículo endoplasmático, *71*
  seleccionadas, composición de, **43**
  SERT (transportadoras de serotonina), 192
  síntesis de, 62
  síntesis y secreción de, 67
  SNARE, 183
  sustrato del receptor de insulina, 331
  tau, 222
  transportadoras, 135, 142, 324
    competición, 142
    especificidad, 142
    saturación, 142
  transportadoras en la membrana plasmática, inserción de, *144*
  transportadores de, 132
  virales recombinantes, 517
Proteinasas, 545
Proteinuria, 588, 613
Proteoglucanos, 132
Proteoma, 63
Protones, 25, 101
  bomba de, 113, 144
    inhibidores de la, 626, 627
Protrombina, 416
Protuberancia anular, 230, 554
Proyecciones digitiformes delgadas, 57
Prueba(s)
  cutánea de tuberculina, 526
  cutánea para alergia, *525*
  de compatibilidad cruzada mayor, 412
  de enzimas hepáticas, 123
  de función pulmonar, 542
  de Mantoux, 526
  de tolerancia a la glucosa por vía oral, 678
  del umbral de tacto de dos puntos, *273*
  estadística, 3
  funcionales renales, 613
Prurito, 271
Psilocibina, 192
Psoriasis, 523, 667, 694
PTH (hormona paratiroidea), 345
Ptosis, 201
Pubertad, inicio de la, 709
Puente de Varolio, 229, 230, 288
Pulmón(es)
  derecho, neumotórax del, *539*
  intercambio de gases en los, 547
  negro, 536
  propiedades físicas de los, 538
Pulso
  oxímetro de, 550, 560
  presión de, 481
Punto ciego, 293
Punto de ajuste, 6
Punto de visión cercana, 295
Pupila, 290
  dilatación y constricción de la, *292*
Purinas, 44, 46, 198
  como neurotransmisores, **196**
Púrpura trombocitopénica, **522**
Pus, 502
Putamen, 216, 235, 391
PYY (polipéptido YY), 673

Q

Queratina, 14, 44
Queratinocitos, 20
Quiasma óptico, 304
Quilífero central, 629
Quilomicrones, 653
Quimiocinas, 166, 495, 496
Quimiorreceptores, 267, 554
  centrales, 554
  en el bulbo raquídeo, 556
  estímulos adecuados para, **268**
  periféricos, 554, 556
Quimiotaxis, 496, 502, 507, 734
Quimo, 623, 624
Quimotripsina, 651
Quitina, 34

R

Radiación
  ionizante, 76
  óptica, 308
Radicales
  hidroxilo, 667

libres, 113, 664, 667
óxido nítrico, 667
superóxido, 60, 113, 667
Raíz dorsal, 236, 386
Raíz ventral, 236, 386
Raloxifeno, 693
Rama ascendente, 586
Rama ascendente del asa de Henle, 586, 592
impermeable al agua, 593
segmento delgado, 592
segmento grueso, 592
Rama descendente, 586
del asa de Henle, 586, 593
Ramos comunicantes blancos, 246
Ramos comunicantes grises, 246
Ranitidina, 628
RANK, 690
Raquitismo, 695
RAS (sistema activador reticular), 231
Ratones con deleción (*knockout*), 75
Rayos X, tomografía computarizada con, 212
Reabsorción, 590
de bicarbonato, 608
de sodio, 604
en el túbulo contorneado proximal, 590
Reacción(es)
acopladas, 99
anabólicas, 107
catabólicas, 107
de alarma, 340
de blanqueamiento, 299, 300, 306
de carga, 560
de descarga, 560
de hipersensibilidad retardada, 508
de liberación plaquetaria, 414
de lucha o huida, 338, 340, 341, 440
de oxidación-reducción, 100
de oxidación-reducción final, 112
de roncha y enrojecimiento, 525
de transaminación importantes, *123*
de transfusión, 412
decidual, 741
endergónicas, 98
enzimática, 100
exergónicas, 98
exergónicas y endergónicas, modelo del acoplamiento de las, *99*
hidrolíticas, 620
no catalizadas y catalizadas, comparación de, *90*
oxidativas, 59
reversibles, 94
Reanimación cardiopulmonar (CPR), 441, 561
Receptor(es), 44, 505
α_2, 255
α_2-adrenérgicos, 254
β_3-adrenérgicos, 686
ACh muscarínicos, 187
alfa (α) adrenérgicos, 253
AMPA, 194, 199
beta (β) adrenérgicos, 253
colinérgicos, 185, **257**
muscarínicos, 256
nicotínicos, 256
cutáneos, 268, **270**
de ACh,
muscarínicos, 185
nicotínicos, 185
de adaptación rápida, 558
de angiotensina, bloqueadores de los, 462
de antígeno quiméricos, 521
de capsaicina, 270
de dihidropiridina (DHP), 373
de distensión pulmonar, 558
de dolor, estímulos adecuados para, **268**
de frío y mentol, 271
de hormonas nucleares, 324
de muerte, 76, 169
de olor (olfatorios), 274
de rianodina, 372, 373
de sabor (gustativos), 274
endocitosis mediada por, 55
FAS, 514
fásicos, 268
fásicos y tónicos, comparación de, *268*
GABA contienen un canal de cloruro, *195*
huérfanos, 324
irritantes, 558
kainato, 194
NMDA, 194
Nogo, 169
para insulina, *330*
pulmonares sobre ventilación, efectos de los, 558
purinérgicos, 198
sensoriales,
características de los, 267
características funcionales de los, 267
categorías de, 267
cutáneos, *271*
en la piel, 270
tipo Toll, 495
tónicos, 268
tónicos a estímulos, respuesta de, *269*
universales, 413
X retinoide, 324
Recién nacido
enfermedad hemolítica del, 639
ictericia fisiológica del, 639
Reclutamiento, proceso de, 176
Recombinación
de cambio de clase, 506
genética, 81, 497
Reconocimiento de agente patógeno, 495
Recto, 632
Reestenosis, 469
Reflejo
barorreceptor, 477, 478
cardiovascular que ayuda a compensar choque circulatorio, **485**
cremasteriano, 704
de Babinski, 235, **391**
de defensa, 584
de distensión auricular, 479
de estiramiento,
monosináptico, 387
muscular, 238, 388
de eyección de la leche, 746
de Hering-Breuer, 558
de la defecación, 635
de músculos esqueléticos, 387
de vaciamiento, 584
disináptico, 389
enteroentérico, 648
extensor cruzado, 389, 390
gastroileal, 648
ileogástrico, 648
intestinal, 647
miotático, 388
monosináptico, 388
neuroendocrino, 334
pupilar, 307
rotuliano, 238, 388
tendinoso rotuliano, 388
Refracción, 294
de luz, 304
problemas y cómo se corrigen, *297*
Regiones hiperémicas, 473
Regulación
acidobásica renal, 608
ascendente, 322
autocrina, 350
ejemplos de, 351
de la respiración, 553
del flujo sanguíneo coronario, 469
descendente, 322
endocrina, aspectos comunes de la, 320
extrínseca del flujo de sangre, 466
hormonal, 405
intrínseca del flujo sanguíneo, 467
metabólica, 473
miogénica, 473
neural,
aspectos comunes de la, 320
y endocrina, 8
paracrina, 350
ejemplos de, 351
local, 154
Regulador(es)
autocrinos, 351
ejemplos de, **351**
de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, 136, 539, 642
paracrinos, 154, 155, 198, 258, 351, 467
ejemplos de, **351**
químicos, 154
Rehidratación oral, terapia de, 634
Relación inversa, 29
Relajación
isovolumétrica, 423
muscular, 373
Relaxina, 745
Relojes
circadianos, genes que codifican para, 228
periféricos, 228
REM (sueño de movimientos oculares rápidos), 214
Remodelación tisular, 132
Renina, 91, 461, 606
angiotensina-aldosterona, 461
angiotensina-aldosterona, sistema de, 462
regulación de la secreción de, 607
Reparación muscular, 384
Replicación semiconservadora, 73
Repolarización, 173, 175, 179
Reposo y digestión, 251
Reproducción, 700
regulación endocrina de la, 707
sexual, 701
Requerimientos
aeróbicos del corazón, 468
anabólicos, 662
calóricos, 661
nutricionales, 661
Resección transuretral (TUR), 718
Resistencia
al flujo de sangre, 464
entrenamiento de, 570
etapa de, 340
periférica, 476
total, 452, 465
vascular,
al flujo de sangre, 462
control extrínseco de la, **467**
vasos de, 455
Resistina, 669, 670
Resonancia magnética funcional (fMRI), 213
Resorción, 143, 147
de glucosa, 603
ósea, 690
Respiración
aeróbica, 111
formación de acetil coenzima A en la, *111*
anaeróbica, 109
celular aeróbica, 60, 107
externa, 533
interna, 533
mecánica de la, 541
regulación de la, 553
y metabolismo celulares, 106
Respuesta
a la estimulación colinérgica, 256
a señales intracelulares, 76
BOLD, 213
de lucha o huida, 246
primaria, 515
secundaria, 515
sexual humana, 711
tisular, efectos de las concentraciones de hormona sobre la, 322
ventilatoria hipóxica, 572
Rete testis, 717
Retículo endoplasmático, 60, *61*
agranular (liso), 60
estructura y función del, **52**

Retículo endoplasmático (*cont.*)
funciones del, 71
granular (rugoso), 60
sistema del, 145
Retículo sarcoplasmático (SR), 372, 395, 454
Reticulocitos, 411
Retina, **291**, 293, 298
capas de la, *298*
convergencia en la, *305*
fotorreceptiva, 290
vías neurales desde la, 304
Retinal, 299, 665
Retinaldehído, 299, 665
Retineno, 299, 301
Retinitis pigmentosa dominante, 300
Retinol, 665
Retinopatía diabética, 435
Retorno venoso, 455
Retroalimentación
control de la hipófisis anterior por, 336
control por, 4
negativa, 730
asa de, 6, 175
control del equilibrio de calcio y fosfato por, 695
inhibición por, 336
mecanismo por, 646
positiva, 8, 728
asa de, 174
efecto de, 337
mecanismo de, 593
tubuloglomerular, 590
Retrovirus, 509
Revistas revisadas por pares (colegas), 3
Rh
negativo, 413
positivo, 413
Rianodina, receptores de, 372, 373
Riboflavina, 94, 100, 101, 112, 664
Ribonucleasa, reacciones que catalizan la, **91**
Ribonucleoproteína nuclear pequeña (snRNP), 67, 524
Ribonucleótido, 46
Ribosa, 46
Ribosoma, 60, 68
compuesto de dos subunidades, *60*
estructura y función de, **52**
Ribozimas, 60, 89
Rigidez, 216
Rigor mortis, 368, 382
Rinencéfalo, 219
Rinitis alérgica, 524
Riñón(es), **318**
cálculos del, 584
corteza del, 582
estructura del, *583*
estructura microscópica del, 585
estructura y función de los, 582
fisiología de los, 581
médula del, 582
osmolalidad de las diferentes regiones del, *596*
principales vasos sanguíneos del, *585*
volumen sanguíneo por los, 459
Ritmicidad, centro de la, 553
Ritmo alfa, 214
Ritmos circadianos, 227, 337, 348
regulación de los, 228
Ritmos circulares, 441
Rituximab, 521
RNA (ácido ribonucleico), 46
de interferencia corto (siRNA), 67
de transferencia (tRNA), 46, 66, 70
estructura del, *70*
interferencia por (RNA_i), 67
mensajero (mRNA), 60, 62, 66
traducción del, *71*
mensajero precursor (pre-mRNA), 66
polimerasa, 65
ribosómico (rRNA), 46, 63, 66
síntesis (transcripción) de, 62, 65, *66*, 68
tipos de, 66
Rodopsina, 299, 301
fotodisociación de la, *300*
Rofecoxib, 353
Rombencéfalo, 207, 229, 230
ROS (especies de oxígeno reactivas), 113
Rosiglitazona, 684
RU486, 737
Rubor y calor, 502
Ruidos
cardiacos, 420
correlación del ECG con los, 431
de golpeteo, 480
de Korotkoff, 480

S

Sabor, receptores de (gustativos), 274
Sacarina, 275
Sacarosa, 34, 120, 138
Saciedad, 673
centro de la, 220
Saco amniótico, 741
formación del, 740
Sacos aéreos, 418
Sáculo, 278, 280
Sal(es)
biliares, 638
ingestión de, 484
ingestión excesiva de, 460
reabsorción de, 590
en el túbulo contorneado proximal, *591*
Salado, sabor, 275
Salbutamol, 546
Sangre, 16
acidótica, 30
arterial, 406
coagulación de la, 414
composición de la, 406
constituyentes de la, *406*
corazón y circulación, 404
desintoxicación de la, 639
dilución de la, 460
elementos formes de la, 407, **410**
equilibrio acidobásico de la, 567
gas, aparato de, 560
tipificación de la, 412, *413*
venosa, 406
volumen total de, 451
Sarcolema, 361
Sarcoma de Kaposi, 509
Sarcómeros, 366
Saturación, 603
arterial, 561
de oxihemoglobina, 549
Saxitoxina, 186, **187**, 201
Secreción, 599
biliar, regulación de la, 648
de potasio, 605
endocrina, 621
exocrina, 621
gástrica, tres fases de la, **645**
hipofisaria, 337
pulsátil, 322, 709
tubular de fármacos, 599
β-secretasa, 222
γ-secretasa, 222
Secretina, 644
Secuencia líder, 71
Segmentación, peristalsis y, 631
Segmento
externo, 298
inicial del axón, 183, 190
interno, 298
S-T, 430
Segunda división meiótica, 81
Segunda ley de la termodinámica, 97, 98
Segundo mensajero, 155, 192, 326
Segundo ruido cardiaco, 420
Selección clonal, teoría de la, 515, 516
Semen, 718
análisis del, **721**
Seno
carotídeo, 477
venoso escleral, 293
Sensación
agudeza de la, 272
cutánea, 270
de picazón, 271
modalidades (formas) de, 267
somatoestésica, 210, 217
vías neurales para, 271
Sensibilidad
a la luz, *305*
olfatoria, 198
visual, 304
Sensores, 6
Sentidos
especiales, 268
somatoestésicos, 271
Señales
celulares, emisión de, 153, 154
de estrés celular, 76
intracelulares, respuesta a, 76
Sepsis, 510
Serina como aminoácido no esencial, **122**
D-serina, 194
SERM (moduladores selectivos de receptor de estrógeno), 325
Serosa, 623
Serotonina, 191, 409, 414, 625, 647
como neurotransmisor, 192
inhibidores específicos de la recaptación de, 192
relacionada con el sueño, 214
SERT, proteínas (transportadoras de serotonina), 192
Sertralina, 192
Seudogenes, 276
Seudohermafroditas, 707
Seudohermafroditismo
femenino, 707
masculino, 707
Seudópodos, 54, 496
Sexo, 220
cromosómico del cigoto, 702
determinación del, 701
Sibilancias, 544
SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), 509
Sildenafil, 198
Simbiosis, 60
Simporte, 146
Sinapsis, 154, 179
adrenérgica, 251
axoaxónicas, 179, 200
axodendríticas, 179
axosomáticas, 179
colinérgica, 251
eléctricas, 181
en *passant* (sinapsis de paso), 252, 395
inhibidoras, 389
neuronas y, 162
químicas, 182
micrografía electrónica de una, *182*
Sinaptotagmina, 183
Sincitio, 11
funcional, 425
Sincitiotrofoblasto, 740
Síndrome
de adaptación general (GAS), 340
de Alport, 15, 587
de Conn, 608
de Cushing, 339, 514
de dificultad respiratoria (RDS), 540
de Down, 742
de enclaustramiento, 230
de feminización testicular, 707
de Goodpasture, 15, 671
de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 509
de Klinefelter, 704
de Korsakoff, 220
de los husos horarios, 349
de muerte súbita del lactante (SIDS), 558
de Turner, 704
de Wernicke-Korsakoff, 665
de X frágil, 69, 82
de Zollinger-Ellison, 627

metabólico, 120, 341, 671, 681, 684
nefrótico, 613
Sinérgico, concepto de, 321
Sintasas, 91
Sintetasas, 91
Síntomas extrapiramidales, 235
α-sinucleína, 216
Sinusoides, 435, 635
Sistema, 10, 20
activador reticular (RAS), 231, *232*
cardiovascular, 405
circulatorio y linfático, relación entre, *443*
de complemento, 495, 506
de Havers, 17
de recompensa y castigo, 220
de renina-angiotensina-aldosterona, 461, 462
de ubiquitina-proteasoma, 73
del cuerpo, **21**
del retículo endoplasmático, 145
endocrino, 83, 157, 317
esquelético, 157
fagocítico mononuclear, 495, 636
geniculoestriado, 306
linfático, 405, 442, 443
multiplicador contracorriente, 592, 593
muscular, 83, 157
nigroestriatal, 229
porta, 335
porta hipotálamo-hipofisario, 335
portal hepático, 636
renina-angiotensina-aldosterona, 606
simpático-adrenal, 341
tectal, 306
Sistema ABO, 412
de antígenos eritrocíticos, **413**
Sistema circulatorio, 83, 157
coagulación, 405
diagrama del, *419*
función inmunitaria, 405
funciones y componentes del, 405
principales componentes del, 405
prostaglandinas en el, 353
protección, 405
regulación, 405
sustancias excretoras, 405
sustancias nutritivas, 405
sustancias respiratorias, 405
temperatura, 405
transporte, 405
Sistema de dopamina
mesolímbico, 193
nigroestriatal, 193
Sistema de segundo mensajero
de adenilato ciclasa-AMP cíclico, 327
de tirosina cinasa, 330
fosfolipasa C-Ca^{2+}, 328
Sistema digestivo, 83, 157, 619
absorción, 621
almacenamiento y eliminación, 621
barrera inmunitaria, 621
digestión, 621
introducción al, 620
motilidad, 621
órganos del, *621*
prostaglandinas en el, 352
regulación del, 644
secreción, 621
Sistema inmunitario, 83, 157, 493
enfermedades causadas por el, 522
mecanismos de defensa, 494
prostaglandinas en el, 352
Sistema límbico, 224, 229, 260
emoción y, 219
hipotálamo y, 220
Sistema nervioso, 83, 157, 162
Sistema nervioso autónomo, 165
control neural de efectores involuntarios, 244
control por centros encefálicos superiores, 259
divisiones del, 246
efectos de la actividad sobre el corazón, **452**
funciones del, 251
inervación de músculos lisos por el, 394
neurotransmisores del, 258
regulación del, 227
Sistema nervioso central (CNS), 163, **164**, 206
acetilcolina en el, 190
astrocitos que parecen ser necesarios para la formación de sinapsis en el, 171
desarrollo embrionario del, *208*
vaina de mielina en el, 168
Sistema nervioso entérico (SNE), 623, 647
Sistema nervioso periférico (PNS), 163, **164**, 207, 244
acetilcolina en el, 189
vaina de mielina en el, 167
Sistema reproductor, 83
cronograma del desarrollo del, **706**
femenino, 722
masculino, 711
prostaglandinas en el, 352
Sistema respiratorio, 83, 157, 533
estructura del, 533
prostaglandinas en el, 353
Sistema simpático-adrenal, 247, 259, 675
mecanismos de acción de inhibidores del, **484**
Sistema urinario, 83, 157
estructura macroscópica del, 582
órganos del, *582*
prostaglandinas en el, 353
radiografía seudocoloreada del, *583*
Sístole, 420, 423
auricular, 423
volumen al final de la, 423
Sitios activos de la enzima, 89
Sitios determinantes antigénicos, 498
Sitios inmunológicamente privilegiados, 514
SNARE
complejo, 183
proteínas, 183
Sodio (Na^+), 136
citrato de, 417
cloruro de (NaCl), 27
con cloro, reacción de, *28*
iones de, 276
potasio, bomba de, 145
reabsorción de, 604
Solifenacina, 258
Solución, 134
ácida, 29
alcalina, 29
básica (alcalina), 29
hipertónica, 140
de manitol, 141
hipoosmótica, 140
hipotónica, 140
isoosmótica, 140
isotónica, 140
molar y molal, *139*
neutra, 29
salina normal, 140, 141
uno molar, 138
Soluto, 134
difusión de un, *134*
osmóticamente activo, 136
Solvente, 134
Somatomamotropina, 350
coriónica (hCS), 742
Somatomedinas, 332, **351**, 688
Somatostatina, 335, 625, 646, 677
Somatotropina, 332, 687
Somnolencia, 191
causada por benzodiacepinas, 231
Sonido, 282
intensidad del, 289
ondas de, 282
Soplos cardiacos, 420
Sordera
de conducción, 283, 289
neurosensorial o perceptiva, 289
y envejecimiento, 289
SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único), **213**
SQUIDS (dispositivos superconductores de interferencia cuántica), 213
SSRI (inhibidores específicos de la recaptación de serotonina), 192
Streptococcus, 523
Submucosa, 622
Subtálamo, 391
Subunidad α, 155, 192
Subunidad β-γ, 155
Subunidades 30S y 50S, 60
Sudoración, 282
Sueño, 214
apnea del, 558
apnea obstructiva del, 558
de movimientos oculares rápidos (REM), 214, 349
de ondas lentas (no REM), 214, 215, 221
en reposo, 214
fármacos causantes del, 231
no REM, 214
frecuencia respiratoria y cardiaca, 215
REM, 221
Suero, 407, 415
Suicidio celular, 75, 169, 514, 520
Sulfonilurea, 684
Suma espacial, 199
Suma temporal, 199
Superficie apical, 149
Superficie basolateral, 149
Superóxido dismutasa (SOD), 385, 668
Supresión de la inhibición inducida por despolarización (DSI), 200, 224
Surco(s), 210
central, 210
Surfactante, 540
pulmonar, producción de, *540*
Sustancia(s)
blanca, 168, 209
excretoras, 405
fundamental, 132
proteinácea, 16
gris, 168, 209
negra (sustancia oscura), 193, 216, 229, 235, 391
nutritivas, 405
P, 196, 201, 270
químicas, 318
cancerígenas, 76
respiratorias, 405
Sustrato(s), 89
concentración de, 94
energéticos circulantes, 668
inicial, 95
SXR (receptor de esteroides y xenobióticos), 640

T

T_3 (triyodotironina), 687
T_4 (tetrayodotironina), 320, 325, 687
Tabaco, 76
Tacto, sensaciones de, 270
Tálamo, 226, 235, 391
Talasemia, 564
Talasemia α, 564
Talasemia β, 564
Talidomida, 33
Tallo encefálico, centros respiratorios del, 553
Tamoxifeno, 325
Tapón plaquetario, 414
Taquicardia, 440
sinusal, 440
ventricular, 440
Tareas visuoespaciales, 217
Tasa de excreción de albúmina urinaria, 613
Tasa de filtración glomerular (GFR), 588, 599
medición de la, 600
regulación de la, 589, **590**
Tau, proteína, 222
Teca interna, 724
Tectum óptico (o techo), 306, 307

Tejido adiposo, *17*, 19, **318**
  adipocito, 16
  blanco, 120, 669
  desarrollo del, 669
  efectos del, 731
  funciones endocrinas del, 669
  funciones reguladoras del, 669
  pardo, 121, 674
Tejido conjuntivo, 14, 16, 20
  areolar, 16
  irregular denso, 16
  laxo, 16, *17*
  propiamente dicho, 16
  regular denso, *17*
Tejido muscular, 11
  cardiaco, 11
  esquelético, 11
  liso, 11
Tejido nervioso, 12
  microfotografía de, *12*
Tejido(s)
  de conducción del corazón, 427
  embrionario, 738
  epitelial, 12, 78
  eréctiles, 718
  intersticial, 350, 704
  isquémico, 439
  linfoide, 409
  mieloide, 409
  primarios, 10
Telencéfalo, 207, 208
Telofase, 76
Telofase I, **81**
Telofase II, **81**
Telomerasa, 79
Telómeros y división celular, 78
Temblor
  de intención, 231, 391
  en reposo, 216, 391
Temor, 220
Temperatura
  ambiente, 7
  centros de control de la, 661
  corporal baja, 661
  corporal normal, 7
  disminución de la, 7
  efectos de la, 92
  regulación de la, 405
  sobre el transporte de oxígeno, efecto de la, 561
Tendones, 16
Tensión
  superficial, 29, 538
  y longitud, relación entre, 377
Teofilina, 328
Teoría(s)
  basadas en datos reproducibles, 3
  científica, 3
  de la selección clonal, 515, 516
  del filamento deslizante de la contracción, 367
  del lugar del tono, 288
  del método científico, 2
  quimioosmótica, 113
Terapia
  con descargas electroconvulsivas, 223
  de rehidratación oral (ORT), 148, 634
  génica, 95
Terbutalina, 255
Tercer ventrículo, 226
Terminaciones
  anuloespirales, 388
  de Ruffini, 270
  nerviosas, 56
  nerviosas libres, **270**
  primarias, 388
  secundarias o en ramillete de flores, 386
  sensoriales primarias o anuloespirales, 386
Terminales presinápticas, 254
Termodinámica, 97
Termogénesis, 121
  adaptativa, 674
  sin estremecimiento, 227, 259, 674
Termorreceptores, 267
Termorregulación, 474
Termotaxis, 734
Testículos, 16, **318**, 350, 703
  embrionarios, 707
  factor determinante de los, 703
  formación de, 703
  funciones endocrinas de los, 713
  y ovarios, 79, 701
Testosterona, 320, 350, 692, 704
  en el cerebro, derivados de, 713
  secreción de, relacionada con la edad, 713
Tetania, 375, 691
Tétanos
  completo, 374
  en la contracción muscular, 374
  incompleto, 374
  incompleto y completo, *375*
Tetracaína, 175
Tetraplejía, **391**
Tetrayodotironina (T_4), 320, 325, 342, 687
Tetrodotoxina, 186, **187**
Tiacidas, 611
Tiamina, 664
  deficiencia de, 220
Tiazolidinedionas, 684
Tiempo
  de difusión medio, 134
  interaural, diferencia de, 289
Timina, 44, 45, 64, 76
Timo, **318**, 500
Tímpano, músculo tensor del, 284
Tinción básica, 408
Tinnitus, 282
Tiramina, 192
Tirocalcitonina, 342
Tiroglobulina, 342
Tiroides
  enfermedades de la, 343
  hormona estimulante de la (TSH), 332, 343
Tiroiditis, 523
  de Hashimoto, 523
Tirosina, 96, 191
  cinasa, 330
    sistema de segundo mensajero de, 330
  como aminoácido no esencial, **122**
Tirotoxicosis, 344
Tirotropina, 332
  hormona liberadora de, 42, 335
Tiroxina (T_4), 320, 325, 342, 687
  regulación metabólica por, 685
Titina, 367, 384
  filamentos de, *367*
α-tocoferol, 668
Todo-*trans*-retineno, 301
Tolerancia, 61
  central, 518
  inmunitaria, 518
  periférica, 518
Tomografía
  computarizada (CT) con rayos X, 212
  por emisión de positrones (PET), 170, 192, 212, 674
Tonicidad, 140
Tono, 282
  alto, 288
  análisis del, 289
  bajo, 288
  discriminación del, 288
  muscular, 387, 396
  teoría del lugar del, 288
Torrente
  abajo, 465, 570
  arriba, 476
Toxicidad por oxígeno, 552
Toxina(s), 495
  botulínica, 183, **187**, 201, 363
  tetánica, 183
Trabajo de parto, 743
Trabeculae carnae, 442
Tracto(s), 166
  ascendentes (sensoriales), 233, 386
  comisurales, 386
  corticoespinal, 233
    anterior, 233
    lateral, 233, 390
    ventral, 390
  de la médula espinal, 231
  descendentes (motores), 233
  en el sistema nervioso, **164**
  espinotalámico,
    anterior, 233, 272
    lateral, 272
  extrapiramidales, 233, 390
  gastrointestinal, 350
  hipotálamo-hipofisario, 228, 333
  motores corticoespinales descendentes, *235*
  motores extrapiramidales, 235
  nigroestriatal, 216
  piramidales, 233, 390
  reticuloespinal, 235, 390
  retinohipotalámico, 228, 348
  rubroespinales, 235
  vestibuloespinales, 235
Traducción genética, 62, 68
Trans, 32
Transaminación, 121, 123
Transaminasas, 123
  valor diagnóstico de, **91**
Transcripción
  genética, 62, 65, 81
  inversa, 509
  y traducción, *69*
Transdiferenciación, 739
Transducción, 267
  de energía lumínica, 300
  de señal, mecanismos de, 326
Transducinas, 276, 301
Transferrina, 408, 411
Transfusión, reacciones de, 412
Transmisión
  postsináptica, 179
  presináptica, 179
  sináptica, 178
    adrenérgica, 251
    colinérgica, 251
    eléctrica, 181
    química, 181
Transportador(es), 44
  de aniones orgánicos (OAT), 599
  de cationes orgánicos, 599
  de energía, 46
  de energía transportados por la sangre, 120
  de glucosa, 143
  de proteínas, 132
  universal de energía, 99
Transporte
  a través de membranas epiteliales, 147
  acoplado, 146
  activo, 132, 133, 144, 591
    bomba de, *145*
    primario, 144
    secundario, 146
  anterógrado, 164
  axonal,
    componente lento, 164
    componente rápido, 164
  de ácidos grasos, 144
  de aminoácidos, 147
  de aniones orgánicos multiespecíficos, 640
  de dióxido de carbono, 565
  de hemoglobina, 558
  de oxígeno, 558
    efecto del 2,3-DPG sobre el, 562
    efecto del pH y la temperatura sobre el, 561
  de volumen, 148, 149
  máximo (T_m), 142, 603
  mediado por transportador, 132, 142
  mediado por transportador, características del, *143*
  no mediado por transportador, 132
  nuclear de célula somática, 738
  paracelular, 147
  pasivo, 133, 591
    tres tipos de, *133*
  retrógrado, 61, 165

transcelular, 147
vesicular, 54
Tráquea, 535
Traqueostomía, 536
Traqueotomía, 536
Trasplantes de médula ósea, 411
Trastorno(s)
afectivo estacional (SAD), 349
cerebral congénito, 95
de estrés postraumático, 224
del espectro autista, 212
hipercinético, 216
obstructivos, 544
pulmonares, 544
restrictivos, 544
Trastuzumab, 518, 521
Traumatismo cerebral, 141
Treonina como aminoácido esencial, **122**
Tres azúcares exosa, fórmulas estructurales para, *34*
TRH (hormona liberadora de tirotropina), 335
Triacilglicerol, 36, 119
Triamtereno, 612
Tricrómata, 301
Triglicéridos, 36, 119, 121, 640
hidrólisis de, 38
Tripéptido, 41
Triplete de bases, 68
Tripsina, 91, 92, 630, 642, 651
inhibidor pancreático de la, 643
pH óptimo de, **93**
Tripsinógeno, 642
Triptófano como aminoácido esencial, **122**
Tritanopía, 303
Tritio, 26
Triyodotironina (T_3), 320, 342, 687
Trofoblasto, células del, 736
Trombina, 416
Trombo, 437
Trombocitopenia, 410, 523
Trombocitos, 409, **410**
Trombocitosis, 410
Tromboembolia venosa, 436
Tromboplastina tisular, 416
Trombopoyetina, 410
Trombosis
coronaria, 414
venosa profunda, 436
Tromboxano A_2, 352, 414
Trompa(s)
de Eustaquio, 284
de Falopio, 56
uterinas (de Falopio), 722
Tronco
encefálico, centros de control respiratorio en el, *230*
pulmonar, 418
Tropomiosina, 370
Troponina, 370
C, 370, 392
I, 370, 392, 440
T, 370, 392, 440
Tuba auditiva, 284
Tuberculina, prueba cutánea de, 526
Tubo colector, 587, 595
cortical, 605
Tubo de regeneración, 169
Tubo digestivo, 621
capas del, 622
regulación del, 623
Tubo neural, 207
Tubocurarina, 256
Túbulo contorneado distal, 586
parte más lejana del, 605
Túbulo contorneado proximal, 586, 592
mecanismo de reabsorción en el, *603*
reabsorción en el, 590
Túbulo(s)
de la nefrona, *585*, 586
dentinarios, 18
microscópicos, 143
proximal, relevancia de la reabsorción en el, 591
renales, 585
seminíferos, 350, 704, *712*
transversos (túbulos T), 373
Tumefacción, 502
Tumor(es)
benignos, 519
inmunología de los, 519
linfocitos infiltrantes de, 521
malignos, 519
suprarrenal, 482
Túnica, 622
externa, 431
fibrosa del ojo, **291**
interna, **291**, 432
media, 431
muscular, 622
serosa, 622
vascular del ojo, **291**

U

Ubiquitina, 72
UCP1, 121
Úlcera péptica, 626, 627
Último ruido de Korotkoff, 480
Ultrafiltrado glomerular, 588
formación del, *589*
Umami, 275
Umbral de la audición, 283
Umbral de lactato (anaeróbico), 379, 570, 571
Umbral de tacto de dos puntos, 272, 273
para diferentes regiones del cuerpo, **273**
Umbral plasmático renal, 604
Unidad de filtración, 15
Unidad fetoplacentaria, 743
Unidad motora, 363, *375*
reclutamiento de, 364
Unidad múltiple, 394
Unidad única, 394
Uniones adherentes, 148
Uniones gastroesofágicas, 624
Uniones intercelulares comunicantes, 154, 181, 392
estructura de, *181*
Uniones intercelulares herméticas, 148, 171, 276, 514
Uniones mioneurales, 179
Uniones neuromusculares, 179, 189
Uracilo, 46
adenina enlazada a, 66
Urea, 123, 135, 405, 639
depuración de la, 601
efectos de la, 594
en la concentración de orina, función de la, *595*
plasmática, concentraciones altas de, 614
vasos transportadores de, 594
Uremia, 614
Uréter, 582
Ureteroscopia con litotripsia con láser, 584
Uretra, 584, 718
Urobilinógeno, 638
circulación enterohepática del, *638*
Uroguanilina, 647
Urticaria, 524
Útero, 722
Utrículo, 278, 280

V

Vacuna
contra la poliomielitis, 517
Sabin, 517
Salk, 517
virulenta, 515
Vacunaciones, 517
Vacuolas, estructura y función de, **52**
Vagina, 722
Vago, núcleos del, 231
Vagotomía, 245
Vagusstoff, 181
Vaina de Schwann, 167
Valina como aminoácido esencial, **122**
Valores plasmáticos normales representativos, **407**
Válvula(s)
auriculoventriculares (AV), 419
ileocecal, 629
mitral, 419
prolapso de, 421
semilunares, 419
tricúspide, 419
venosas, 435
Varicosidades, 252, 395
Vasectomía, 721
Vasocongestión, 711
Vasoconstricción, 433, 486, 589
sobre la presión arterial, *476*
Vasodilatación, 397, 433, 467, 589
Vasodilatadores directos, mecanismos de acción de, **484**
Vasoespasmo, 397
Vasopresina, 141, 228, 460, 466
Vasos
de capacitancia, 455
de resistencia, 455
linfáticos, 406, 442
rectos, 593, 594
intercambio contracorriente en los, *594*
sanguíneos, 406, 431, *432*
asociados, *585*
del riñón, principales, *585*
renales, 585
VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), 306, 435
Vejiga hiperactiva, 584
Vejiga urinaria, 582, 584
hiperactiva, 258
sobredistensión de la, 259
Vellosidad(es), 629, 740
coriónica, biopsia de, 741
intestinal, estructura de una, *629*
Vena(s), 406, 431, 435
arqueadas, 586
cava inferior, 418
cava superior, 418
central, 636
hepática, 636
interlobulares, 586
interlobulillares, 586
porta, 636
pulmonares, 418
renal, 586
varicosas, 436
Ventana
oval, 283
redonda, 285
Ventilación, 533
aspectos físicos de la, 536
cambios de la, 572
durante el ejercicio, 570
proceso de, 107
pulmonar, 541
volumen de, 542
y equilibrio acidobásico, 568
y perfusión, proporciones entre, 551
Ventrículo(s), 208, 418
del encéfalo, *209*
derecho, 418
izquierdo, 419
Vénulas, 335, 406, 431
Vértigo, 282
patológico, 282
Vesícula(s)
acopladas (fijas), 183
biliar, 621, 635, 640
exocitóticas, 149
secretoras, 61
seminales, 16, 350, 705, 717
sinápticas, 182
Vía(s)
alternativa, 506
clásica, 506
común final, 385, 484
de contacto, 415
de las neuronas simpáticas, *247*
de los nervios vagos, *250*
dopaminérgicas en el encéfalo, *229*
extrínseca, 415
intrínseca, 415
Vía metabólica
para la degradación del aminoácido fenilalanina, *96*
patrón general de una, *95*
ramificada, *95*
error congénito del metabolismo sobre una, *96*
inhibición por producto terminal en una, *96*

Vías neurales, 281
convergencia de, 199
desde la retina, 304
divergencia de, 199
lucradas en el mantenimiento del equilibrio, *282*
para la audición, 288
para la olfacción, *277*
para sensaciones somatoestésicas, 271
Vida media, 322
Vida prenatal, 723
Vigilancia inmunitaria, 520
Vigilia, 214, 231
VIP (péptido intestinal vasoactivo), 258
Virulencia, 515
Virus
de Epstein-Barr, 520
de inmunodeficiencia humana (HIV), 509
ciclo de vida del, *497*
del papiloma humano, 520
virulentos muertos, 517
vivos, 517
Víscera, 621
Visión, 290
a color tricromática, 301
en color, 301
evitada, 304
vía neural para la, *306*
Vitamina(s), 663
A, 665
B_2, 100
B_3, 438
B_6, 123
C, 438, 664, 668
D, 666
D_3, 320, 321
E, 438, 664
en la dieta, raciones recomendadas de, **664**
hidrosolubles, 94, 663, 664
K, 418, 665
liposolubles, 663, 664
VLPO (núcleo preóptico ventrolateral), 231
Volemia, 589, 607
Voltaje, 150, 172
canales de calcio sensibles a, 373
canales regulados por, 174, 183
canales sensibles a, 174
modelo de canal de iones sensible a, *173*
Volumen
al final de la diástole (EDV), 423, 452, 455
al final de la sístole, 423
de reserva espiratoria, 542
de reserva inspiratoria, 542
de ventilación pulmonar, 542
espiratorio forzado (FEV), 544
plasmático, 407
pulmonar, 542
residual, 540, 542
sanguíneo, 456, 476
por los riñones, 459
sistólico, 423, 451, 476
regulación del, 452
total de sangre, 451
total por minuto, 544
transporte de, 148, 149
Vómitos, 282
VTA (área tegmental ventral), 229

W
Warfarina, 418

X
Xenobióticos, 599, 640

Y
Yeyuno, 629
Yodo, bocio por deficiencia de, 343
Yoduro (I^-), 342
Yunque, 283

Z
Zileuton, 353
Zimógenos inactivos, 94
Zolpidem, 230
Zona de conducción, 534
Zona de oclusión, 148, 171
Zona fasciculada, 338
Zona glomerulosa, 338
Zona inmunitariamente privilegiada, 716
Zona pelúcida, 724, 734
Zona respiratoria, 534
Zona reticular, 338
Zona subgranular, 209, 224
Zona subventricular, 209, 224
Zona suprarrenal fetal, 744
Zumbido de oídos, 282

booksmedicos.org