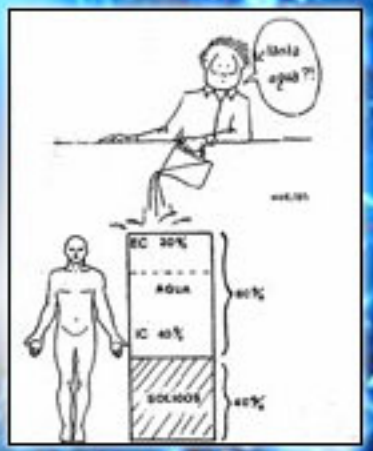
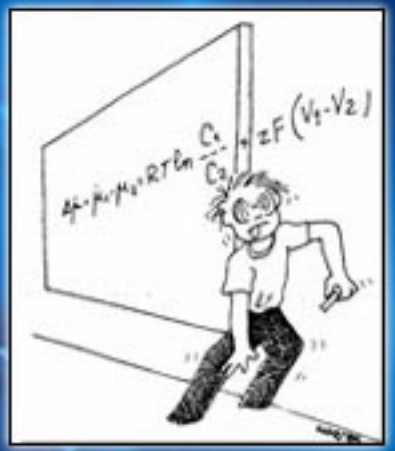
MANUAL DE FISIOLOGIA Y BIOFISICA PARA ESTUDIANTES DE MEDICINA

Ricardo Montoreano





Tomo 1 y 2

PROLOGO DE LA PRIMERA EDICION

He leído con gran interés el manuscrito de¡ "Manual de Fisiología y Biofísica para Estudiantes de Medicina" y me he sentido tan profundamente interesado en el trabajo de su autor, el Dr. Ricardo Montoreano, que lo he revisado de la A a la Z, haciendo incluso todos los ejercicios y autoevaluaciones. El autor ha tratado de hacer un libro nuevo y la ha logrado por su enfoque. Entre sus preocupaciones obviamente ha estado el que el libro fuera ameno, de fácil lectura por su modo de presentación y atractivo en su diseño. Ha hecho un especial esfuerzo para que las explicaciones de los diversos temas tratados sean claras y conduzcan a una comprensión y aprendizaje real por parte de¡ autor. Esto lo ha conseguido por varios sistemas de estimulación paralela para quien lee el libro y lo estudia: . 1) hay explicaciones cuasi-dialogadas donde muchas veces se intercalan preguntas y respuestas; 2) hay aclaraciones adicionales al texto en forma de recuadros marginales que constituyen en si una lectura relativamente independiente y entretenida que alivian el peso de la lectura del texto principal, que así resulta más ameno sin dejar de ser realmente riguroso; 3) se plantean problemas numéricos que precisan el carácter cuantitativo necesario para el aprendizaje y aplicación de los conocimientos adquiridos; 4) muchas gráficas obligan a retener lo expuesto y a ejercitar la lógica durante el proceso de comprensión y aprendizaje; 5) los sistemas de autoevaluación permiten controlar si se retuvo y aprendió lo que se debe, 6) hay explicaciones que han sido planteadas para motivar un mayor interés en un determinado punto, corno el problema de los buzos y las ballenas. En resumen, es un libro corto, pero profundo que está planteado - no para ser retenido con un ejercicio exclusivo de memoria - sino para ser leído con fruición y aprendido por los conocimientos teóricos y ejercicios prácticos que suministra. El Dr. Norberto Rey requiere una felicitación especial por lo agudo de sus dibujos.

G. Whittembury, Altos de Pipe, enero de 1988

PROLOGO DE LA SEGUNDA EDICION

Aparentemente, para una segunda edición de un libro de texto sólo se requiere corregir errores, actualizar algunos conceptos y pulir algunos párrafos. Sin embargo, en este caso, antes que nada hubo que pensar quién, cómo, dónde, a qué precio, iba a preparar el nuevo texto y quién lo iba a imprimir, distribuir y vender. Para lo primero la única solución posible pareció ser la autoedición, donde el autor hace todo desde pensar qué va a decir a imprimir y preparar las artes finales. No fue sencillo ya que había que aprender qué son puntos, líneas por pulgada, "fonts" y otras cosas de las artes gráficas. La colaboración de¡ personal y los equipos del BIOMED fueron fundamentales, así como el tiempo que me cedió la Universidad de Carabobo como parte del plan de Año Sabático. Para la impresión y venta, este libro forma parte de un plan de publicaciones de la Universidad al que esperamos contribuir y ayudar así a la solución del grave problema del costo de los libros para los estudiantes. Se ha mantenido la estructura general del libro, con sus Notas Aparte y sus problemas.

R. Montorean, Maracay, mayo de 1994

Por qué creí necesario un Manual de Fisiología y Biofísica

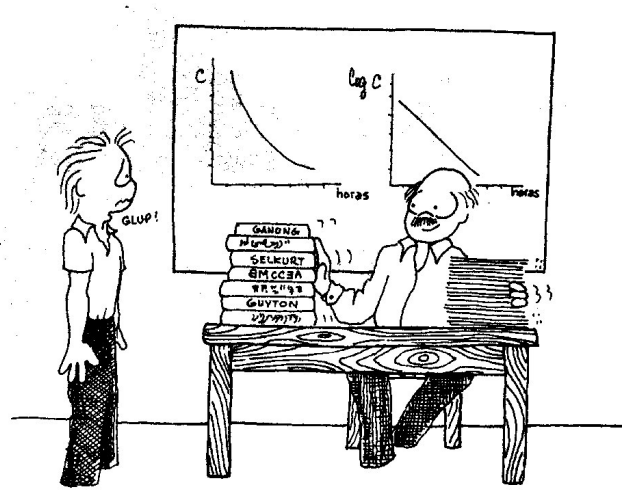
Enseñar Fisiología y Biofísica a los estudiantes de Medicina o, en general, a los de Ciencias de la Salud, ha sido siempre, es y, quien lo duda, será siempre un problema difícil. Con las otras disciplinas llamadas "básicas" comparte, en las estadísticas, la primera posición en la lista de materias con un muy alto porcentaje de estudiantes aplazados y reúne a su alrededor una gran cuota de frustración.

El estudiante no comprende ni acepta que deba estudiar cosas más relacionadas con la física y la química que con la medicina: ¡él, que entró en la Facultad para ver enfermos y usar estetoscopio, tiene que ver sapos y usar calculadoras!. El profesor, por su parte, no comprende ni acepta a ese estudiante que pretende que se le enseñe clínica o cirugía sin haber aprendido a calcular una concentración, analizar una reacción enzimática o un potencial de acción. Esta situación, que es universal, se agrava en Latinoamérica por la baja relación docente/alumno que sufren nuestras universidades: el docente, enfrentado a clases multitudinarias, mal puede llegar a los estudiantes y poco puede hacer para convencerlos de sus sanas y nobles intenciones cuando ensaya la deducción de la ecuación de Nernst.

Sólo queda la sensación de que estas materias han sido colocadas allí para actuar de filtros. Cada cierto número de años, los planificadores de la educación llegan a la conclusión de que estos estudiantes no están preparados para estudiar en la universidad e implantan un examen de ingreso más o menos severo. Por un cierto período las cosas parecen ir bien e incluso mejora la eficiencia de la enseñanza, medida por el número de egresados con respecto al número de estudiantes que ingresaron. Lo que se ha hecho, bueno es reconocerlo, es sólo seleccionar, dentro de los postulantes, a aquellos que mejor se adaptan a las condiciones ya existentes en la universidad. Cíclicamente y fruto de la presión social, se bajan las barreras y todo vuelve a comenzar. ¿Qué hace la universidad frente a esa nueva situación?, ¿busca la manera de enseñar en la nueva condición? No, simplemente sigue con los mismos métodos y procedimientos y, claro está, lo que antes ocurría en el ingreso, ocurre ahora en Fisiología, Biofísica o Bioquímica. Existe el recurso, muy usado por cierto, de

implantar ciclos preparatorios, básicos o como quiera llamárselos. Su fracaso es notorio: ¡Volver a ver Física del Secundario! ¿Para qué? se pregunta el estudiante. ¿Para qué? se pregunta el profesor, si cuando llegue a Fisiología o a Biofísica lo que se le pedirá es que use el conocimiento que supuestamente aprendió en la escuela secundaria o en el cielo básico. ¿Usar el conocimiento? ¿Cómo? Resolviendo situaciones y problemas. Ah, no, dirá el estudiante, a mi me dijeron lo que era un mol, pero que yo calcule, resuelva y decida... ¡imposible!

Como quiera que sea, de un modo u otro, el estudiante llegará a Fisiología y el profesor le dirá: "Este es su libro" y le indicará que lea algo con la calidad de un Ganong, un Selkurt o un Guyton, o cualquiera de los excelentes libros de Fisiología disponibles. ¿Para quién fueron escritos estos libros? Para estudiantes que fueron al "college", tuvieron una severísima selección, viven en un "campus" y disfrutan de una buena biblioteca. ¿Cuál es el resultado?. Cualquier profesor de Fisiología lo sabe: frases repetidas de memoria, sin entender su significado o usar sus conceptos ¿Usar, en esas condiciones, un conocimiento nuevo?: algo más que imposible.



Es por todo esto que me propuse escribir un libro que sirviera para enseñar fisiología y biofísica a estudiantes de Latinoamérica y por eso este es un Manual y no un libro de Fisiología. Ha sido hecho pensando que van a ser médicos y por lo tanto hay que enseñar Medicina, que incluye Fisiología: los casos, las situaciones, los problemas, son problemas médicos. ¡Ojalá pudiéramos, como lo intentamos en alguna oportunidad, enseñar Fisiología y Biofísica al lado de una cama de hospital!. Sabemos que al estudiante nunca se le enseñó a pensar y por eso he mostrado cómo se puede razonar, resolver situaciones y problemas de una manera lógica, sin recurrir a fórmulas ni procedimientos "mágicos". He puesto muchos problemas porque estoy convencido de que el conocimiento que no se sabe usar es como si no se tuviera. También he agregado, en cada capítulo, notas y comentarios que, muchas veces, no pertenecen, al menos estrictamente, al campo de la fisiología, pero que son necesarios para entender muchas de las cosas que se están diciendo. Sería tan fácil como irreal pedirle al estudiante que complete sus conocimientos recurriendo a tal o

cual libro o revisión: ¿dónde lo encuentra? ¿en qué biblioteca?. He tratado de hacer un libro que, dentro de lo posible, sea autosuficiente pero que ojalá sirva para despertar, aunque sólo sea en algunos estudiantes, la pasión que debe tener todo ser humano, sea estudiante de Medicina o no, por lo que está en los libros, por el conocimiento en sí. Para los otros, que este libro sirva, al menos, para ayudarlos a calcular el volumen de agua que le falta a un niño deshidratado.

R. Montoreano

¿SE PUEDE DECIR HOY LO MISMO?... SI y NO

Lo anterior era lo que pensaba cuando encaré la primera edición de este manual. La pregunta sería si la situación ha cambiado o se debe seguir diciendo lo mismo.El cambio más notable que ha ocurrido en los últimos años en nuestras universidades ha sido la llegada de un grupo importante de estudiantes que creen que la ciencia debe ser enseñada en las escuelas de medicina y que aceptan que hay que saber por qué y cómo las cosas ocurren. Estos estudiantes coexisten, y he allí la desgracia, con estudiantes del viejo modelo que imaginan que fisiología y bioquímica, entre otras, son sólo barreras arbitrarias impuestas por extraños profesores. Lamentablemente son estos los que se movilizan y encuentran apoyo. Esta nueva edición electrónica ha sido realizada para aquellos estudiantes que les interesa razonar y pensar.

R. Montoreano - 2002

GUIA PARA LOS LECTORES

Este libro ha tenido dos ediciones previas: la primera, en 1988 a cargo de la Mediciencia Editora, y la segunda, en 1995, a cargo de la Universidad de Carabobo. Ahora encaro la tercera edición, pero como un libro electrónico para el cual no hay mucha experiencia por parte de los autores o los estudiantes. Como "e-book" estará en la red en una versión PDF y tanto su lectura como su reproducción son libres, debiendo respetarse la norma de citar la fuente cada vez que se reproduzca parte o toda esta publicación. Para su lectura en pantalla se deben utilizar los recursos que brinda "Acrobat Reader", en especial su versión 5 y para su impresión es conveniente usar papel carta en posición horizontal (landscape).

En esta edición eléctronica se ha mantenido la estructura del libro impreso, con sus 2 columnas y las figuras a un lado, salvo en la parte de los problemas en que se usó una sola columna y un tipo de letra más grande para facilitar su lectura en pantalla. Iremos midiendo el grado de aceptación de esta publicación virtual para mejorar algunas figuras y agregar los links que son tan útiles en las publicaciones que se distribuyen por Internet.

Por favor, enviar las opiniones o comentarios a rmont@net-uno.net

Ricardo Montoreano

Ricardo Montoreano es médico graduado en la Universidad de Buenos Aires, fue becario del NIH (USA) y becario y miembro de la Carrera del Investigador del CONICET. (Argentina). Desde 1977 reside en Venezuela y fue Profesor Titular de Fisiología y Jefe del Departamento de Fisiología y Bioquímica en la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina de la Universidad de Carabobo (Núcleo Aragua). Desde su fundación en 1981 es Investigador del Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Carabobo (BIOMED-UC)

INDICE GENERAL

P: Parte del Capítulo ------ Pág: Página del tema en cada parte

CAPITULO 1 (en 4 partes)		
Tema	**P**	**Pág**
1.1 EL HOMBRE COMO SISTEMA FISICOQUIMICO	1	1
1.2 AGUA CORPORAL TOTAL	1	2
- Los indicadores y el método de la dilución	1	3
- Influencia de la edad, la constitución corporal y el sexo en el agua corporal total	1	4
1.3 COMPARTIMIENTOS EXTRA E INTRACELULARES	1	5
1.4 SALIDAS Y ENTRADAS DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES	1	7
1.5 COMPOSICION DE LOS COMPARTIMIENTOS BIOLOGICOS	1	10
- Dispersiones de sólidos en agua en los compartimientos biológicos	1	10
- Masa y concentración	1	11
1.6 CANTIDAD DE SUSTANCIA Y SOLUCIONES MOLARES	1	14
- Soluciones molares	1	17
- Soluciones molales	2	1
- Número de moléculas de agua en 1 kg de agua	2	2

Capítulo 1 - Tema	P	Pág
1.7 SOLUCIONES ELECTROLITICAS	2	2
- Disociación electrolítica	2	3
- Tipos de enlaces	2	3
- Enlace iónico o electrovalente	2	4
- Iones monovalentes, divalentes y trivalentes, pero no tetra o pentavalentes	2	5
- Uniones covalentes	2	6
- Uniones covalentes coordinadas	2	6
- Uniones electroestáticas, uniones covalentes y covalentes coordinadas en la misma molécula	2	7
- Análisis de una solución electrlítica	2	9
- Naturaleza polar del agua y su propiedad como solvente	2	10
-¿Por qué la molécula de agua es un dipolo?	2	10
- El agua y los solutos en soluciones diluidas	2	11
- Concentración de iones en una solución	2	11
- Equivalentes, miliequivalentes y soluciones normales	2	13
1.8 COMPOSICION FLUIDOS CORPORALES	3	1

Capítulo 1 - Tema	P	Pág
1.9 CONCENTRACION DE AGUA Y DE SOLUTOS TOTALES	3	2
- Punto de congelación, punto de ebullición, presión de vapor y presión osmótica	3	4
1.10 OSMOLARIDAD Y OSMOLALIDAD	3	7
- Calculo de la osmolaridad	3	8
- Valores del coeficiente g	3	10
1.11 CONCENTRACION DE HIDROGENIONES (H^+) EN SOLUCIONES Y LIQUIDOS BIOLOGICOS	3	11
- pH y sistemas amortiguadores, buffer o tampón	3	12
1.12 CONCENTRACIONES DE GASES EN SOLUCIONES Y LIQUIDOS FIOLOGICOS	3	13
- Composición del aire atmosférico	3	14
PREGUNTAS Y PROBLEMAS	4	1
DISCUSION	4	22
AUTOEVALUACION	4	25
RESPUESTAS	4	29
LECTURAS RECOMENDADAS	4	30

CAPITULO 2 (en 4 partes)

Tema	P	Pág
2.1 BALANCE DE AGUA Y DE SOLUTOS EN EL HOMBRE	1	1
- ¿Cómo se puede lograr un medio intemo constante?	1	2
2.2 MEDIO INTERNO Y HOMEOESTASIS	1	4
2.3 MOVIMIENTO DE AGUA Y DE SOLUTOS A TRAVES DE LOS EPI TELIOS Y ENTRE LOS COMPARTI MIENTOS EXTRA E INTRACELULAR	1	5
- Mecanismos por los cuales se mueven el agua y los solutos	1	6
1) DIFUSION	1	7
- Flujo unidireccional y flujo neto	1	8
- Ley de Fick	1	9
- Viaje de un ion en el agua extracelular	1	10
- Consecuencias de un flujo difusional	1	12
- DIFUSION FACILITADA: un modo particular de atravesar las membranas biológicas	1	14
- Consecuencias de la presencia de transportadores: inhibición competitiva y no competitiva	1	15
2) FILTRACION - Volumen molar del agua	1	16
- Consecuencias de la filtracióm	1	17

Capítulo 2 - Tema	P	Pág
- Consecuencias de la filtración	1	18
2) OSMOSIS	1	18
- Relación entre flujo osmótico y su fuerza impulsora	2	1
- La presión osrnótica como fuerza impulsara	2	3
- Membranas permeables, semipermeables e impermeables: coeficiente de reflexión de Staverman	2	4
- Valores de la presión osmótica	2	6
- Consecuencias del flujo osmótico	2	7
- Soluciones isotónicas e iso-osmóticas	2	10
- Flujos de solutos por arrastre: una consecuencia posible del flujo osmótico	2	11
4) MOVIMIENTO DE IONES POR FUERZAS ELECTRICA	**2**	**12**
- Carga eléctrica de 1 mol de iones	**2**	**14**
- Flujo por gradiente por gradiente eléctrico y concentración iónica	**2**	**15**
- Las diferencias de potencial eléctrico en las memebranas biológicas	**2**	**16**
a) Potenciales eléctricos asociados a la actividad de una bomba electrogénica	**`2**	**17**
b) Potenciales de difusión	**2**	**17**

Capítulo 2 - Tema	P	Pág
- Equilibrio y potencial electroquímico	2	20
- Ecuación de Nernst	2	21
Cálculo de las concentraciones de equilibrio	2	22
- Relación de Nernst	3	1
5) TRANSPORTE ACTIVO	3	9
- Modelo de transporte activo que utiliza transportadores: bomba de Na + o bomba de Na+/K+	3	11
- ATPasa: una enzima y un transportador	3	13
- Modelos para la bomba de Na+/K+	3	14
- La endocitosis: una forma de transporte activo	3	16
2.4 LOS EPITELIOS : ALGO MAS QUE UN CONJUNTO DE CELULAS	3	17
EL POTENCIAL DE MEMBRANA Y LA ECUACION DE GOLDMAN	4	1
PREGUNTAS Y PROBLEMAS	4	2
DISCUSION	4	10
RESPUESTAS Y COMENTARIOS	4	12
LECTURAS RECOMENDADAS	4	13

CAPITULO 3 (en 3 partes)		
Tema	**P**	**Pág**
3.1 MODIFICACIONES Y ALTERACIONES DEL BALANCE DE AGUA Y SOLUTOS EN EL HOMBRE	1	1
3.2 BALANCE DE AGUA: INGRESOS DE AGUA AL COMPARTIMIENTO CORPORAL	1	1
3.3 EGRESOS DE AGUA	1	3
1) ORINA	1	3
- Orinas hipertónicas e hipotónicas	1	4
- Filtración y reabsorción	1	5
- Concentración de la orina y evolución	1	6
2) PERDIDAS INSENSIBLES	1	8
- Pérdida de agua por respiración	1	8
- Pérdida insensible por la piel	1	9
3) SUDORACION	1	10
- Volumen y composición del sudor	1	11
- Aclimatación al calor y sudoración	1	12
4) HECES	1	14

Capítulo 3 - Tema	P	Pág
3.4 SITUACIONES QUE DETERMINAN CAMBIOS EN EL BALANCE DE AGUA	2	1
1) Un hombre que bebe rápidamente 1,5 L de agua	2	1
3.5 BALANCE DE SODIO EN EL HOMBRE. ANALISIS DE LAS VIAS DE ENTRADA Y SALIDA	2	14
- Sodio en los alimentos	2	14
- Sodio en el agua de bebida	2	15
- Distribución del sodio corporal	2	16
- Egresos de sodio	2	17
- Reabsorción y excreción de sodio por el riñón	2	17
3.6 SITUACIONES QUE DETERMINAN CAMBIOS EN EL BALANCE DE SODIO	2	19
1) Una persona que come 200 g de queso llanero	2	20
2) Una persona que torna fursemida, un potente diurético	2	23
3) Una persona que recibe, por vía endovenosa rápida, 1,5 litros de una solución “Dextrosa al 5%”	2	27
PREGUNTAS Y PROBLEMAS	3	1
AUTOEVALUACIOM	**3**	**11**

CAPITULO 4 (en 3 partes)		
4.1 LAS CELULAS, LOS EPITELIOS Y LA REGULACION DE LOS FLUJOS DE AGUA, DE SOLUTOS Y DE LOS PRODUCTOS DE SECRECION	1	1
4.2 EPITELIOS SECRETORIOS Y EPITELIOS DE REVESTIMIENTO	1	2
4.3 LA CAMARA DE USSING Y EL ESTUDIO DE LOS EPITELIOS	1	2
4.4 TRANSPORTE ACTIVO DE Na^+ Y SUS FUERZAS IMPULSORAS	1	4
4.5 POLARIDAD DE LAS MEMBRANAS DE LAS CELULAS EPITELIALES	1	6
4.6 EL CIRCUITO ELECTRICO EQUIVALENTE DE UN EPITELIO	1	6
4.7 EPITELIOS CERRADOS Y EPITELIOS ABIERTOS: DOS TIPOS EXTREMOS DE EPITELIOS	1	7
4.8 REGULACION DE FLUJOS ATRAVES DE CELULAS Y EPITELIOS POR ACCION NERVIOSA O HUMORAL	1	9

Caoitulo 4 - Parte 1	P	PÁG
4.9 MOLECULAS Y RECEPTORES	**1**	**11**
- La curvas dosis-respuesta	**1**	**11**
- Sitios, receptores y agonistas	1	12
- Afinidad	1	12
4.10 EL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS POLIPEPTIDICAS Y LAS AMINAS ES DIFERENTE AL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES	2	1
- ¿Qué es y cómo actúa una hormona polipeptídica?	2	2
- El AMPc, un segundo mensajero	2	2
- La insulina, una hormona polipetídica muy especial	2	2
- El paso final: la respuesta	2	3
- ¿Qué es y cómo actúa una amina neurotransmisora?	2	4
- ¿Qué es y cómo actúa una hormona esteroide?	2	5
PREGUNTAS Y PROBLEMAS	3	1
AUTOEVALUACION	3	3

CAPITULO 4 - Tema	P	Pág
LAS RANAS EN EL ESTUDIO DE LA FISIOLOGIA	3	7
POR QUE LA ADH AUMENTA LA PERMEABILIDAD AL AGUA	3	8
RESULTADOS	3	9
LECTURAS RECOMENDADAS	3	10
CAPITULO 5 (en 2 partes)		
5.1 EL EPITELIO DEL TUBO DIGESTIVO; UN AREA DE ABSORCION Y UN LIMITE DEL COMPARTIMIENTO CORPORAL	1	1
5.2 ¿QUE COME UN HOMBRE?	1	2
5.3 FUNCIONES DEL APARATO DIGESTIVO	1	3
5.4 MODELOS PARA LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE EN EL INTESTINO DELGADO	1	5
- Características anatómicas de la superficie absortiva del intestino delgado	1	5
- Características biofísicas del epitelio del intestino delgado	1	6
5.5 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE SODIO	1	7
5.6 MODELO PARA LA ABSORCION DE AGUA EN EL INTESTINO DELGADO	1	8

Capítulo 5 - Tema	P	Pág
5.7 MODELO PARA LA ABSORCION DE GLUCOSA EN EL INTESTINO DELGADO	1	10
5.8 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE GALACTOSA	1	11
5.9 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE FRUCTOSA	1	12
5.10 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE AMINOACIDOS	1	12
5.11 MODELO PARA LA ABSORCION DE ACIDOS GRASOS POR EL INTESTINO DELGADO	1	14
5.12 LA REABSORCION DE AGUA Y SALES EN EL INTESTINO GRUESO Y LA FORMACION DE LAS MATERIAS FECALES (HECES)	1	16
- Funciones del intestino grueso y las diarreas	1	17
- Características anatómicas y biofísicas del intestino grueso	1	18
NOMBRE DE LOS MECANISMOS DE TRANSPORTE	2	1
COMPOSICION DE COLESTEROL, Y GRASAS SATURADAS DE ALGUNOS ALIMENTOS	2	2

Capítulo 5 - Tema	P	Pág
GASAS, COLESTEROL Y ATEROESCLEROSIS	2	3
LAS DIARREAS SECRETORIAS, EL AMPc Y EL TRATAMIENTO DE REHIDRATACION ORAL	2	4
PROBLEMAS	2	7
PRUEBA DE AUTOEVALUACION	2	9
RESPUESTAS	2	13
LECTURAS RECOMENDADAS	2	14
CAPITULO 6 (en 3 partes)		
6.1 EL RIÑON. UN SISTEMA DE EPITELIOS QUE SIRVE PARA EXCRETAR AGUA, ELECTROLITOS Y ALGUNOS OTROS SOLUTOS	1	1
6.2 EL NEFRON COMO UNIDAD FUNCIONAL RENAL	1	1
- El gradiente córtico-medular	1	2
- Nefrones corticales y yuxtamedulares	1	2
- El sistema vascular renal	1	3
6.3 LA FILTRACION GLOMERULAR O DONDE LAS COSAS COMIENZAN	1	4

Capítulo 6 -Tema	P	Pág
- Fuerzas que favorecen y fuerzas que se oponen a la FG	1	4
- Origen de las presiones que determinan la presión efectiva glornerular	1	6
a) Presión glornerular	1	6
b) Presión osmótica efectiva	1	7
c) Presión hidrostática en la cápsula de Bowman y en el túbulo proximal	1	6
- Constancia de la FG	1	7
6.4 FLUJO SANGUINEO RENAL Y FRACCION FILTRADA	1	8
6.5 FILTRACION GLOMERULAR, OFERTA TUBULAR Y REABSORCION	1	10
6.6 REABSORCION, SECRECION Y LA MEDIDA DE LA FILTRACION GLOMERULAR	1	11

Capítulo 6 - Tema	P	Pág
6.7 CAMBIOS EN EL VOLUMEN Y LA OSMOLARIDAD DEL FLUIDO TUBULAR A LO LARGO DEL NEFRON	2	1
6.8 LAS CARACTERISTICAS DEL TUBULO PROXIMAL Y COMO OCURRE LA ABSORCION DE AGUA Y DE SOLUTOS	2	3
- Características de la reabsorción iso-tónica en el túbulo proximal	2	3
- Modelos para el transporte de Na+ y otros solutos en el túbulo proximal	2	4
- Modelo para el transporte de agua en el túbulo proximal	2	5
a) Modelo del gradiente sostenido (standing-gradient)	2	5
b) Modelo de la reabsorción por presión coloido-osmótica peritubular	2	6
c) Modelo para la reabsorción proximal por la existencia de una osmolaridad efectiva más baja en el fluido tubular que en el intersticio	2	7

Capítulo 6 - Tema	P	Pág
6.9 LA SALIDA DE AGUA DE LA RAMA DESCENDENTE DEL ASA DE HENLE Y COMO EL FLUIDO LLEGA A TENER 1200 mosm/ L	2	7
- Características de la rama descendente del asa de Henle	2	8
6. 1 0 LA RAMA ASCENDENTE DEL ASA DE HENLE Y COMO, DESPUES DE TANTOS CAMBIOS, EL FLUIDO TUBULAR SE HACE HIPOTONICO CON RESPECTO AL PLASMA	2	9
- Características de la rarna ascendente del asa de Henle	2	9
- La concentración de urea al final de la rama ascendente del asa de Henle	2	10
6.11 EL TUBULO DISTAL Y COMO LAS COSAS EMPIEZAN A CAMBIAR DE ACUERDO AL BALANCE DE SODIO Y DE AGUA DEL INDIVIDUO	2	10
- Características del túbulo distal	2	11
- Permeabilidad al agua de la segunda porción del distal y la influencia de la ADH	2	11
- Bomba de Na+ / K+ en la segunda porción del distal y la influencia de la la Aldosterona	2	12
a) La absorción de Na+ en el distal	2	12

Capítulo 6 - Tema	P	Pág
a) La secreción de K+' en el distal	2	12
6.12 EL TUBULO COLECTOR, EL LUGAR DONDE LA ORINA, POR FIN, SE HACE HIPERTONICA... A VECES	3	1
- Magnitud de la reabsorción de agua y de osmoles en el túbulo colector	3	2
- Mecanismo de reabsorcion de agua en el colector	3	2
. Mecanismo de reabsorción de osmoles en el túbulo colector	3	3
- Características del epitelio del túbulo colector	3	4
6.13 EL MECANISMO DE CONTRACORRIENTE 0 CUANDO APARECE EL CULPABLE DEL GRADIENTE CORTICO- MEDULAR	3	4
- El sistema de contracorriente en el riñón	3	6
- El túbulo colector, el que aprovecha el sistema de contracorriente	3	7
- El sistema de vasos rectos asegura que el gradiente se quede donde debe estar	3	8
6.14 EL CICLO DE LA UREA EN EL RIÑON, LA FILTRACION GLOMERULAR Y LA UREMIA	3	9
- Reabsorción tubular de urea	3	10
- El ciclo de la urea dentro del riñón	3	10
SITIO Y MODO DE ACCION DE LOS DIURETICOS	3	12
PROBLEMAS Y PRUEBA DE AUTOEVALUACION	3	13
DISCUSION	3	15
RESPUESTAS	3	21
LECTURAS RECOMENDADAS	3	21
CAPITULO 7 (en 3 partes)		
7.1 ¿POR QUE RESPIRA UN HOMBRE?	1	1
7.2 RESPIRACION DE UNA CELULA AISLADA Y EN El HOMBRE	1	2
- Viaje, en el hombre, de una molécula de oxígeno desde la atmósfera al interior de una célula	1	3
- Pasos o etapas de la respiración	1	5
7.3 INTERCAMBIO DE GASES EN LOS ALVEOLOS	1	6
- Difusión de oxígeno a nivel alveolar	1	10
7.4 TRANSPORTE DE OXIGENO EN LA SANGRE	2	1
- Contenido de 0_2 del plasma y de la sangre	2	2

Capítulo 7 - Tema	P	Pág
7.5 LA HENOGLOBINA COMO TRANSPORTADOR DE O_2 EN LOS GLOBULOS ROJOS	2	4
- La relación entre el oxígeno y la hemoglobina es de 4 a 1	2	5
- La estructura de la Hb explica por qué puede asociarse con 4 0_2	2	6
- Análisis de la curva de disociación de la Hb	2	7
- Significado de la $P0_2$ en presencia y ausencia de Hb	2	8
- La afinidad de la Hb por el 0_2 y el desplazamiento de la curva de disociación	2	8
7.6 VIAJE DEL DIOXIDO DE CARBONO DE LAS CELULAS AL AIRE	3	1
1) Difusión del $C0_2$ desde las células	3	1
2) Transporte de $C0_2$ por la sangre	3	2
- Curva de $C0_2$ total en función de la $PC0_2$	3	7
- Efecto Haldane	2	8
- Difusión de $C0_2$ a través de la membrana alvéolo-capilar	3	9
7.6 VIAJE DEL DIOXIDO DE CARBONO DE LAS CELULAS AL AIRE	3	10
VALORES DE LOS PRINCIPALES ELEMENTOS DE INTERCAMBIO DE GASES EN EL SISTEMA RESPIRATORIO USADOS ESTE CAPITULO	3	11
PROBLEMAS Y PREGUNTAS	3	12
RESPUESTAS	3	14
PRUEBA DE AUTOEVALUACION	3	16
LECTURAS RECOMENDADAS	3	20
CAPITULO 8 (en 4 partes)		
8.1 EL BALANCE DE HIDROGENIONES Y EL EQUILIBRIO ACIDO-BASE	1	1
- Entrada y salida de los H^+ al compartimiento corporal	1	2
- Acidos no-volatiles, no-carbónicos o fijos	1	3
8.2 ACIDOS Y BASES	1	3
8.3 AMORTIGUADORES, BUFFERS 0 TAMPONES	1	6
- El pH de una solución buffer	1	7
- La ley de acción de masas	1	8
- De la ley de acción de masas a la ecuación de Henderson- Hasselbach	1	10

Capítulo 8 (en 4 partes)	P	Pág
- La ecuación de Henderson- Hasselbach y las cosas que se miden y las que se calculan	1	11
8.4 AMORTIGUADORES FISIOLOGiCOS	2	1
- El bicarbonato	2	1
- La hemoglobina	2	6
- Las proteínas plasmáticas	2	9
- Los fosfatos	2	9
8.5 TODOS LOS SISTEMAS AMORTIGUADORES ACTUAN SIMULTANEAMENTE: PRINCIPIO ISOHIDRICO	2	10
8.6 MANTENIMIENTO DEL BALANCE DE H+ A TRAVES DEL APARATO RESPIRATORIO Y RENAL	3	1
- Papel del riñón	3	1
a) Recuperación de HCO_3^- en el proximal	3	2
b) Los fosfatos en el fluido tubular y en la orina	3	3
e) La secreción renal de amoníaco	3	5
- Papel del aparato respiratorio	3	6

Capítulo 8 - Tema	P	Päg
8.7 LA CURVA BUFFER DE LA SANGRE Y LOS DESEQUILIBRIOS DEL SISTEMA ACIDO-BASE	3	6
- La curva buffer del sistema HCO_3^-/ 0,03 PCO_2	3	7
- La “base buffer”, “el exceso de base buffer”, y el “deficit de base buffer”	3	10
- Clasificación de los desequilibrios ácido base	3	12
APLICACION PRACTICA DEL ESQUEMA DE DAVENPORT	3	14
PROBLEMAS Y PREGUNTAS	4	1
PRUEBA DE AUTOEVALUACION	4	4
RESPUESTAS	4	10
LECTURAS RECOMENDADAS	4	11
FORMULAS USADAS EN ESTE CAPITULO	4	12

CAPITULO 9 - (en 4 partes)		
Tema	**P**	**Pág**
9.1 ¿POR QUÉ EL HOMBRE TIENE UN SISTEMA CIRCULATORIO?	1	1
9.2 DISPOSICIÓN DEL SISTEMA CIRCULATORIO EN EL HOMBRE	1	3
9.3 VOLÚMENES, FLUJOS, PRESIONES Y VELOCIDADES EN EL SISTEMA CIRCULATORIO	1	4
- Volumen sanguíneo o volemia	1	4
- Volumen minuto o gasto cardíaco	1	5
- El gasto cardíaco como producto del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca	1	6
- El Indice cardíaco por metro cuadrado	1	7
- Presiones en el sistema circulatorio del hombre	1	11
- Presión sistólica, diastólica, de pulso y media	1	12
- Velocidad de la sangre en el sistema circulatorio	1	13
-El cateterismo cardíaco, los flujos y las presiones en el ventrículo izquierdo y la aorta		

Capítulo 9 - Tema	P	Pág
9.4 LAS LEYES DE LA HIDRODINÁMICA APLICADAS AL SISTEMA CIRCULATORIO DEL HOMBRE	2	14
- Resistencia y resistencia periférica	2	14
- Resistencias en serie y paralelo	2	16
- ¿El corazón funciona como bomba a P cte. o a Q cte.?	2	18
- La resistencia y la ecuación de Poiseuille	2	19
- Vasodilatación y vasoconstricción	2	21
- Redistribución de flujos	2	22
- V y P en un segmento arterial: el teorema de Benoulli	2	24
- Bernoulli en el sistema circulatorio		

Capítulo 9 - Tema	P	Pág
9.5 TENSIÓN, ELASTICIDAD Y DISTENSIBILIDAD DE LOS VASOS SANGUÍNEOS	3	29
-Tensión y ley de Laplace	3	29
-Elasticidad	3	31
9.6 LA CIRCULACIÓN CAPILAR	3	32
-Número y superficie de los capilares	3	32
9.6 INTERCAMBIOS DE AGUA Y DE SOLUTOS A TRAVÉS DE LA PARED CAPILAR	3	33
· Intercambio por difusión	3	35
· Intercambio por filtración, ósmosis y arrastre de solutos	3	36
· Balance de agua: Hipótesis de Starling	3	38
9.7 El retorno venoso	3	38
9.8 El gasto cardiaco (GC) y el retorno venoso o como todo lo que entra... sale.	3	40
- Factores intrínsecos y extrínsecos en el GC	3	41
-La ley del corazón	3	41

Capítulo 9 - Tema	P	Pág
9.9 La circulación pulmonar	3	44
9.10 El trabajo cardíaco	3	46
9.11 Los métodos invasivos y invasivos en hemodinamica clínica	4	51
- Cateterismo cardíaco - Medición de GC	4	51
- Medición de los diámetros valvulares	4	53
- Cateterisno de arterias y venas	4	54

Capítulo 1 PARTE 1/4

1.1 EL HOMBRE COMO SISTEMA FISICOQUIMICO

En las ciencias morfológicas, como la histología y la anatomía, los estudiantes reciben una instrucción basada, fundamentalmente, en la descripción de las formas, características y relaciones entre los órganos y tejidos, En FISIOLOGIA deberán aprender cómo, por qué, de qué manera esos órganos **funcionan**. Deberán llegar a comprender los mecanismos por los cuales el hombre camina, piensa, se emociona, se reproduce. También deberán aprender cómo reaccionan los tejidos, los órganos y el hombre en su totalidad, frente a cambios en el medio exterior y en el medio que rodea sus células. Deberá comprender, en última instancia, cómo y por qué el hombre VIVE.

Para poder aproximarnos a algo tan complejo es conveniente utilizar un modelo simple, basado en dos conceptos elementales:

a) El hombre está compuesto, en un 60-65%, por AGUA y, desde el punto de vista fisicoquímico, puede ser considerado una solución cuyo SOLVENTE es agua y cuyos SOLUTOS son las proteínas, la glucosa, la urea, el sodio, el cloruro, el potasio, etc., disueltos en ella. No interesa, a los fines de este modelo, que el tejido óseo tenga sólo 22 % de agua o que la piel tenga 72% de agua: el CUERPO de un adulto tiene agua en una proporción igual al 60-65% de su peso corporal.

b) El hombre es una máquina capaz de transformar una forma de energía en otra. Así, toma la energía química almacenada en los alimentos y la utiliza para producir CALOR y TRABAJO. Habrá gasto de energía cuando el hombre realice una contracción muscular, cuando respire, cuando su sangre circule, cuando estudie o digiera sus alimentos. También se gastará energía cuando se deba mantener una diferencia de concentración de un ion, por ejemplo, entre los dos lados de una membrana celular. Se liberará calor siempre que se realice un trabajo y también para mantener una temperatura corporal diferente a la del medio exterior.

INDICE – Parte 1 **Pág**

1.1 EL HOMBRE COMO SISTEMA FISICOQUIMICO	**1**
1.2 EL AGUA CORPORAL TOTAL	**2**
- Los indicadores y el método de dilución	**3**
- Influencia de la edad y el sexo en el agua corporal total	**4**
1.3 LOS COMPARTIMIENTOS EXTRA E INTRACELULARES	**5**
1.4 ENTRADAS Y SALIDAS DE LOS COMPARTIMIENTOS CELULARES	**7**
- Distribución de las sustancias entre los compartimientos	**9**
1.5 COMPOSICION DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES	**10**
- Dispersiones de sólidos en agua	**10**
- Masa y concentración	**11**
1.6 CANTIDAD DE SUSTANCIA Y SOLUCIONES MOLARES	**14**
- Soluciones molares	**17**

1.2 AGUA CORPORAL TOTAL

Reducido, de este modo, el hombre a un sistema simple, hay que precisar sus límites: decir lo que es **adentro** y lo que es **afuera**. En la Fig. 1.1 el hombre está representado por su COMPARTIMIENTO CORPORAL, que está separado del exterior por EPITELIOS. Así, la mucosa del tracto digestivo, la del aparato respiratorio y la del sistema renal son los **límites** del compartimiento corporal. Es a través estos epitelios que el hombre intercambia agua, sales, oxígeno, dióxido de carbono, calor, glucosa y todo lo que necesita para la vida.

Una persona puede **tragar** algo, pero esto seguirá estando "afuera" hasta que no haya pasado el epitelio intestinal y se encuentre "adentro", en el interior del compartimiento corporal. Del mismo modo, la orina está fuera del compartimiento corporal desde el mismo momento que sale del extremo distal de los túbulos colectores renales, aun cuando después se almacene en la vejiga.

En un hombre de 70 kg se puede decir que su **compartimiento corporal** está compuesto por 42 litros de agua y 26 kg de solutos. Para decir esto hemos considerado que el 60% del peso corporal es agua y que 1 kg de agua es igual a 1 litro de agua. Entonces, el AGUA CORPORAL TOTAL es:

70 kg. 0,6 = 42 kg = 42 litros de agua.

De los solutos, las proteínas representan el 16% del peso corporal, las sustancias minerales el 7% y las grasas el 15%.

- **Peso húmedo / peso seco y agua corporal total**

Si alguien desea saber el contenido de agua de un trozo de hígado, por ejemplo, lo que deberá hacer es pesarlo en una balanza inmediatamente después de extraído (PESO HÚMEDO) y colocarlo luego en una estufa para evaporar el agua que está contenida en él. Cuando el peso del tejido alcanza un valor constante, se considera que se ha llegado al PESO SECO. La relación:

[1 - (peso seco/peso húmedo)] . 100

le dará el porcentaje de agua.

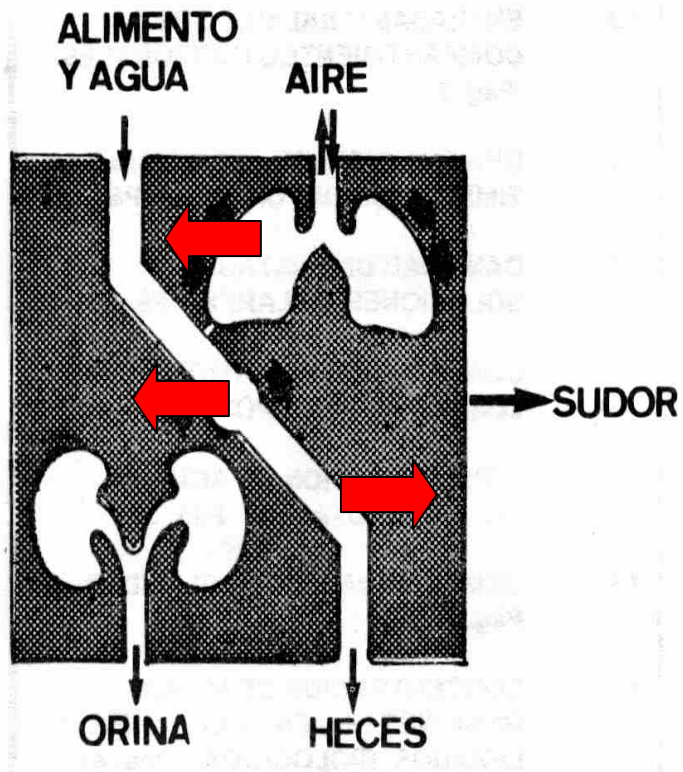


FIG. 1.1 REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL ESPACIO CORPORAL CON SUS LIMITES EPITELIALES

- Los indicadores y el método de dilución

El procedimiento de secado en una estufa para medir el agua corporal total es algo que se puede intentar, también, en animales de experimentación pequeños pero que, sin duda, por ser un método destructivo, no tiene ninguna posibilidad de ser aplicado en un ser vivo. Para el hombre, la cifra que hemos usado de 60-65% del peso corporal como agua, proviene de un procedimiento que se puede utilizar *in vivo*: la técnica de dilución de un INDICADOR.

Si se quiere conocer el volumen de agua contenido en el recipiente de la Fig. 1.2, bastará agregar una cierta cantidad, o masa conocida, de algún colorante, por ejemplo. Como se comprende, el color que alcance la solución dependerá de la MASA de colorante que se haya agregado y del VOLUMEN en que se haya distribuido esa masa. En el caso de la figura, el volumen de distribución será el del recipiente. Con cualquier **método colorimétrico** se podrá determinar la concentración que el colorante alcanzó al diluirse.

Como, en general:

$$\text{CONCENTRACION} = \frac{\text{MASA}}{\text{VOLUMEN}}$$

En nuestro caso, usando un indicador:

$$\text{VOLUMEN DE DISTRIBUCION} = \frac{\text{MASA AGREGADA}}{\text{CONCENTRACION ALCANZADA}}$$

En el caso del AGUA CORPORAL TOTAL se puede utilizar, como indicador, **agua tritiada** (THO): agua en la que, en algunas de sus moléculas, el TRITIO ($^{3}_{1}H$) reemplaza al hidrógeno ($^{1}_{1}H$) (Fig. 1.3). Como el tritio es un isótopo radiactivo del hidrógeno y es un **emisor ß**, la masa incorporada, en este caso por inyección endovenosa, al compartimiento corporal, y la concentración alcanzada, puede ser determinada con un contador de radiactividad.

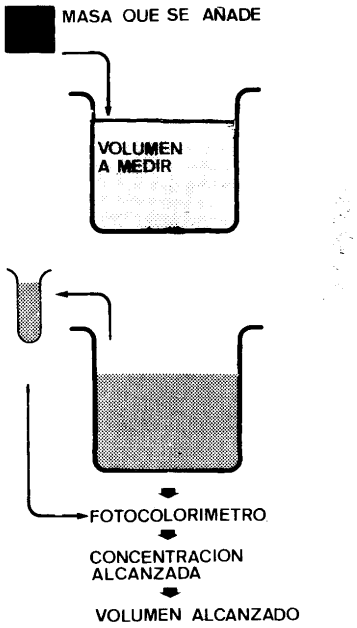


FIG. 1.2 METODO DE DILUCION PARA LA DETERMINACION DEL VOLUMEN DE UN COMPARTIMIENTO

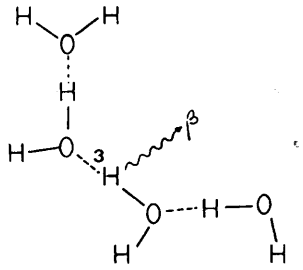


FIG. 1.3 AGUA TRITIADA

- Influncia de la constitución corporal y el sexo sobre el agua corporal total.

En la práctica médica diaria no es posible medir, en cada uno de los pacientes, el agua corporal total inyectándole agua tritiada u otro indicador. Es un procedimiento relativamente sencillo, pero que requiere de un personal y un laboratorio especializado. Por eso se suele aceptar que TODO individuo adulto y sano tiene un agua corporal total que es aproximadamente igual al 60% de su peso corporal. Este razonamiento tiene el inconveniente de no tomar en cuenta las variaciones por edad, constitución y sexo del individuo.

Edad: Un niño recién nacido tiene un porcentaje de agua, con respecto a su peso, del 76%, mientras que en un anciano éste porcentaje declina hasta ser del 51%. El "signo del pliegue" se obtiene tomando, entre el pulgar y el índice, una porción de la piel del antebrazo, por ejemplo. Si queda formado un pliegue, para un pediatra es una señal de deshidratación en un niño, mientras que esto es normal en un anciano. En ambos casos indicará la pérdida de agua de la piel y, muy posiblemente, de todo el compartimiento corporal.

Constitución: Los OBESOS tienen, con respecto a su peso, un porcentaje de agua corporal menor que un individuo de su misma edad, sexo y altura, pero de una constitución normal. Este menor porcentaje es debido a la diferente masa de tejido adiposo en uno y en otro. Mientras el músculo, por ejemplo, tiene hasta un 75% de agua, el tejido adiposo sólo tiene el 10% de su peso como agua. Si, como se dijo, un adulto tiene el 15% de su peso como grasa, esto significa, para una persona de 70 kg, 10,5 kg de lípidos, en los que habrá 1,05 litros agua. Si esa persona, que debería pesar 70 kg, pesa, por ejemplo, 100 kg, tiene un sobrepeso de 30 kg y la casi totalidad de esos 30 kg están formados por grasa. Entonces, no tendrá 60 litros de agua corporal, sino

$$(70 \cdot 0{,}6) = 42 \text{ litros más } (30 \cdot 0{,}1) = 3 \text{ litros.}$$

Así, estos 45 litros de agua corporal del obeso sólo representan el 45% de su peso.

Este razonamiento es fundamental cuando, en las salas de cirugía, por ejemplo, se debe mantener el balance hídrico de un obeso.

Existen procedimientos destinados a conocer la **MASA MAGRA**, o masa corporal desprovista de grasa, de un individuo. Estos van desde la estimación del **peso específico** (la relación masa/volumen del sujeto), hasta la medición de la masa muscular con ^{42}K, un isótopo radiactivo del potasio. Por lo general bastará encontrar, en las tablas, cuál es el peso que le corresponde a su edad, sexo y altura. A partir de ese PESO TEORICO se calculará, entonces, el agua corporal como el 60% del peso.

Sexo: En la mujer adulta, el porcentaje de grasa es algo mayor que en un hombre de su misma edad, altura y peso. Por lo tanto, el porcentaje de agua de una mujer es algo menor que el de un hombre. Sin embargo. no hay inconveniente en tomar la cifra de 60% como válida para ambos sexos.

1.3 COMPARTIMIENTOS EXTRA E INTRACELULARES

El COMPARTIMIENTO CORPORAL, que describimos como formado por el agua corporal total y los solutos totales, **separado del medio exterior por los epitelios**, se encuentra, a su vez, dividido en dos grandes compartimientos: el COMPARTIMIENTO INTRACELULAR y el COMPARTIMIENTO EXTRACELULAR.

Si el **agua corporal total** de un adulto de 70 kg es de 42 litros, 28 litros estarán dentro de las células, formando el **agua intracelular** y 14 litros estarán fuera de las células, formando el **agua extracelular.** Con respecto al peso corporal, se puede decir que el agua extracelular es el 20% del peso corporal y el agua intracelular es el 40% del peso corporal (Fig. 1.4).

A su vez, el agua extracelular está distribuida en dos compartimientos: el INTRAVASCULAR, formado por el volumen contenido dentro del árbol vascular y el INTERSTICIAL, el comprendido entre las membranas celulares, por un lado, y la pared de arterias, venas y capilares, por el otro.

El volumen de cada uno de estos compartimientos puede de ser determinado usando técnicas de dilución similares a las descriptas para el agua corporal total. En cada caso. como muestra la Fig. 1.5, será cuestión de elegir apropiadamente el INDICADOR.

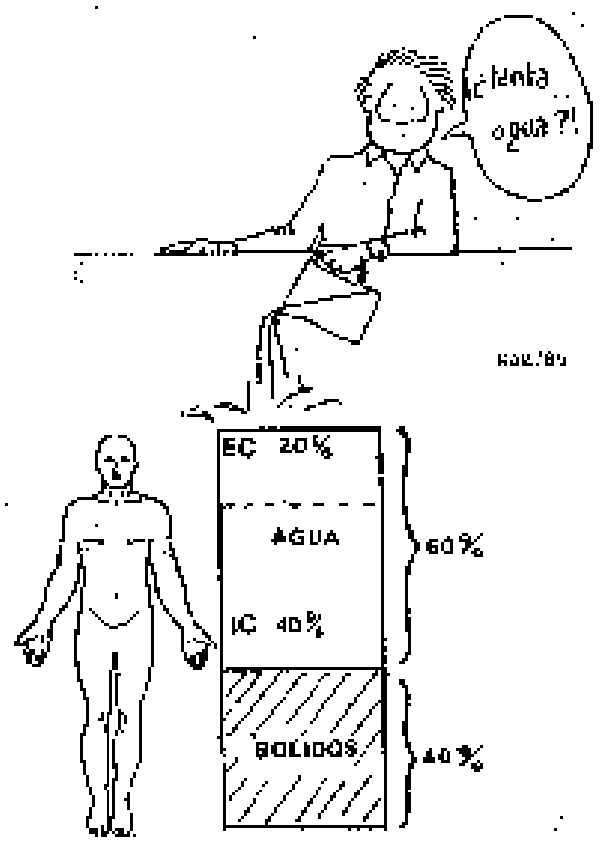


FIG. 1.4 REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA PROPORCION DE SOLIDOS Y AGUA EN UN HOMBRE ADULTO

- Compartimiento intravascular: Para el agua intravascular habrá que usar una sustancia que se distribuya en el agua contenida en el interior de los vasos, pero que no pase al intersticial. Las proteínas plasmáticas, por ejemplo, son macromoléculas que atraviesan en muy pequeña proporción las paredes capilares. Se puede inyectar, entonces, un colorante (Azul de Evans, por ejemplo) que se **adhiera** a su superficie, lo que "marcará" su espacio de distribución. Como las proteínas se distribuyen en el agua plasmática, pero no entran en los glóbulos rojos, si se quiere conocer el volumen total intravascular habrá que conocer el hematocrito del paciente (Fig. 1.6). Este indicará la proporción de glóbulos y de plasma que tiene el sujeto y se podrá conocer, entonces, el volumen sanguíneo total a partir del volumen plasmático.

- Compartimiento extracelular: El extracelular está formado por el intravascular y el intersticial, de modo que habrá que buscar un indicador que, inyectado en una vena, salga de los capilares, se distribuya en ambos compartimientos por igual, pero que no entre a las células, Este papel lo cumplen sustancias como la inulina y el isótopo ^{35}S, entre otros.

- Compartimiento intersticial: No existe una sustancia que, inyectada por una vena, salga por los capilares y se quede atrapada SOLO en el intersticial. Entonces, se deben usar dos indicadores simultáneamente: uno que se distribuya en el intravascular y otro en el extracelular. La resta del espacio de distribución de uno y otro dará el volumen del compartimiento intersticial.

- Compartimiento intracelular: Para determinar el agua intracelular, en la medida en que no existe un indicador que quede sólo en las células, se deben usar también dos indicadores: uno que mida el agua corporal total y otro el agua extracelular. La resta dará el intracelular.

A estos compartimientos biológicos hay que agregar el volumen de los líquidos TRANSCELULARES, que comprende el líquido cefaloraquídeo, el líquido sinovial, el humor acuoso, etc. Son, por lo general, productos de secreción celular y pueden considerarse una extensión del extracelular, aunque su velocidad de intercambio con el exterior es mucho más lenta

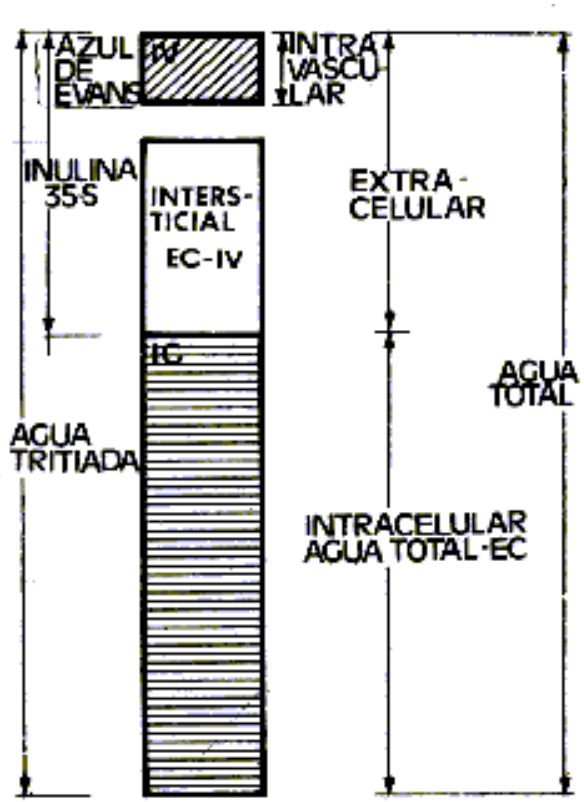


FIG. 1.5 EL USO DE INDICADORES ESPECIFICOS PERMITE DETERMINAR LOS VOLUMENES DE LOS ESPACIOS CORPORALES.

TABLA 1.I DISTRIBUCION DEL AGUA CORPORAL DE UN ADULTO DE 70 kg

	AGUA TOTAL	INTRACELULAR	EXTRA-CELULAR	INTRA-VASCULAR	INTERSTICIAL
% DEL PESO	60	40	20	5	15
LITROS	42	28	14	3,5	10.5

La Tabla 1.1 resume, en un adulto, la distribución del agua corporal en los distintos compartimientos.

1.4 SALIDAS Y ENTRADAS DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES

Los compartimientos corporales no son compartimientos cerrados y, como se muestra en la Fig. 1.7, hay un permanente movimiento de agua y solutos entre ellos y entre el compartimiento corporal y el exterior. Debe notarse que toda sustancia que INGRESA al compartimiento corporal, ya sea por vía digestiva o respiratoria, debe atravesar, forzosamente, para llegar al intersticial y a las células, el compartimiento intravascular. Del mismo modo, toda sustancia que EGRESA del compartimiento corporal, ya sea por vía digestiva, respiratoria, urinaria o a través de la piel, también debe atravesar el compartimiento intravascular para alcanzar el exterior.

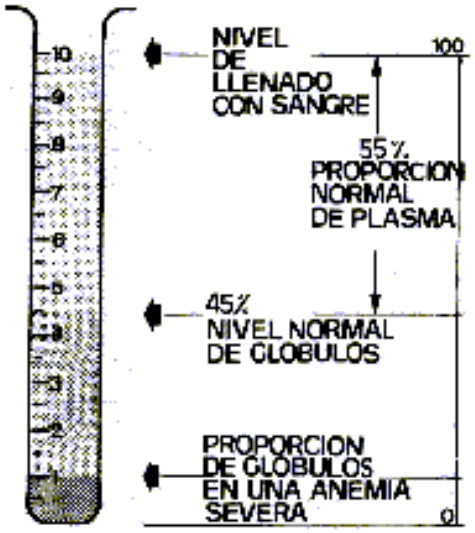


FIG.1.6 HEMATOCRITO (Ht). EN UN TUBO SE COLOCA LA MUESTRA DE SANGRE Y SE CENTRIFUGA. EL SOBRENADANTE ESTARA FORMADO POR PLASMA Y EL SEDIMENTO POR ERITRICITOS. EN UNA PERSONA NORMOHIDRATADA, LA PROPORCION DE DE ERITROCITOS/PLASMA ES DE 45% Y SE REDUCE EN LAS ANEMIAS. EL Ht AUMENTA EN LAS DESHIDRATACIONES

Es importante recordar que, aunque el compartimiento intravascular, y en especial el agua plasmática, es la VIA OBLIGADA para el paso de todas las sustancias que entran y salen del organismo, éste es sólo una pequeña parte de todo el compartimiento corporal. Es habitual extraer, en un paciente, una muestra de sangre por punción de una vena del pliegue del codo, analizar la CONCENTRACION de una determinada sustancia disuelta en el agua plasmática y procurar estimar la situación de esa sustancia en **todo** el compartimiento corporal. Más aún, es frecuente, a partir de esa muestra, inferir conclusiones sobre el estado de salud o enfermedad del individuo. Esto sólo será posible, hasta cierto punto, si se conoce cómo esa sustancia se DISTRIBUYE entre los distintos compartimientos.

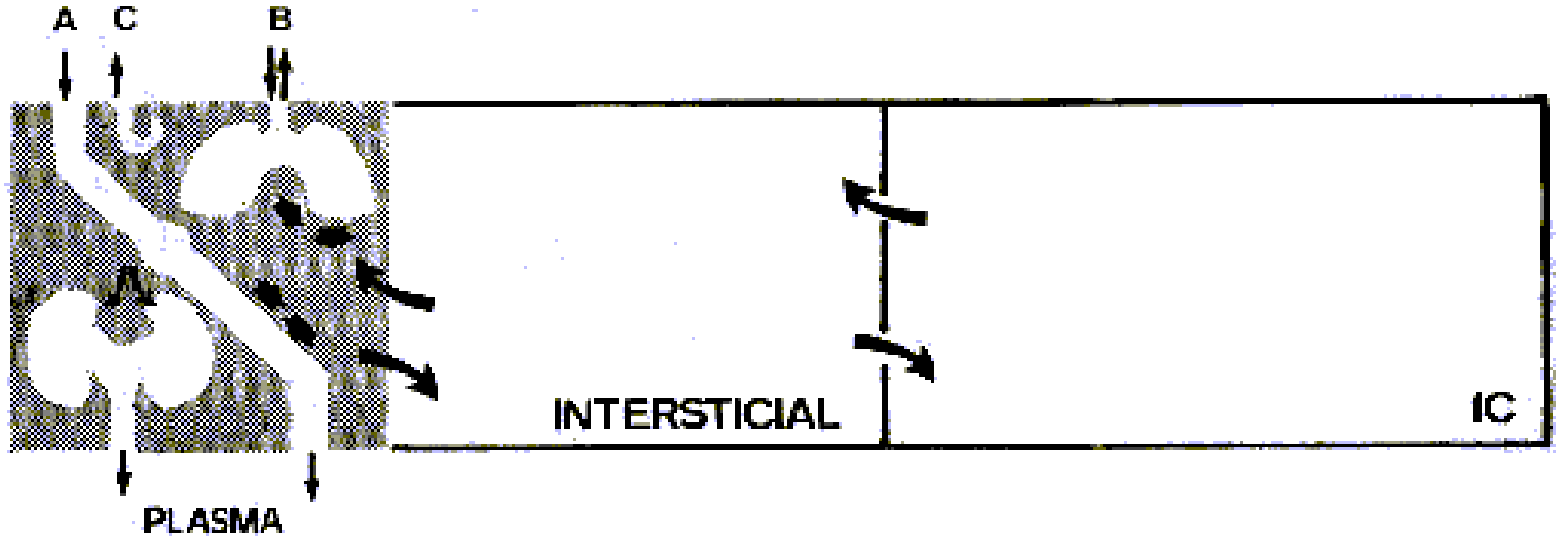


FIG. 1.7 EL INTRAVASCULAR ES LA VIA DE ENTRADA Y SALIDA DE AGUA, SOLUTOS Y GASES AL COMPARTIMIENTO CORPORAL. A) EL AGUA Y LOS ALIMENTOS ENTRAN POR LA BOCA AL TUBO DIGESTIVO. ALLI SON ABSORBIDOS, PASANDO AL ESPACIO INTERSTICIAL A TRAVES DE LA PARED DE LOS CAPILARES Y DE ALLI AL INTRACELULAR (IC) A TRAVES DE LAS MEMBRANAS CELULARES. EL AGUA Y LOS PRODUCTOS DEL METABOLISMO PASAN DE LAS CELULAS AL INTERSTICIAL Y DE ALLI AL INTRAVASCULAR, DE DONDE SON EXCRETADOS POR VIA RENAL Y DIGESTIVA. B) LOS GASES ATMOSFERICOS SIGUEN UN CAMINO SIMILAR, SIENDO ABSORBIDOS Y ELIMINADOS POR VIA PULMONAR. C) LAS GLANDULAS SUDORIPARAS PERMITEN LA ELIMINACION DE CALOR DEL AGUA QUE TOMAN DEL PLASMA

- Distribución de sustancias entre los compartimientos: Para entender más claramente qué significa esto de la distribución entre los compartimientos, pongamos cuatro ejemplos muy claros.

a) La distribución de los glóbulos rojos.

b) La distribución de la urea.

c) La distribución del ion Na^{+}.

d) La distribución del agua.

Los GLOBULOS ROJOS están presentes en el compartimiento intravascular en una concentración que, de acuerdo al individuo y a circunstancias, está entre 4 y 5 millones /mm^3 (1 mm^3 = 1 µL). No hay glóbulos ni en el intersticial ni en el intracelular, simplemente porque, en condiciones normales, los glóbulos rojos no pueden atravesar el epitelio capilar.

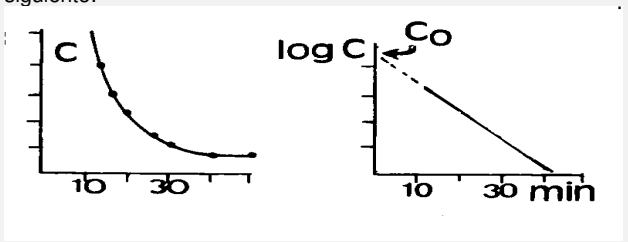
La UREA está presente en el intravascular, el intersticial y el intracelular en, aproximadamente, la misma concentración (0,3 g/ L). Sin hacer en ninguna otra consideración, podemos decir que la urea se distribuye homogéneamente y que ni el endotelio capilar ni la membrana celular significan **barreras** efectivas para su movimiento. Así es que la urea "marcada" (^{14}C-urea) puede ser usada como indicador para medir el agua corporal total de un individuo.

El SODIO está presente en el agua plasmática y en el agua intersticial en concentraciones muy similares (~140 mEq/L), y aunque la concentración en el intersticial es algo menor (ver p. 32), se suele considerar que la distribución es homogénea entre estos dos compartimientos. Lo llamativo es que en el intracelular la concentración de Na^{+} es de tan sólo 12 mEq/L. Sin entrar a juzgar el mecanismo por el cual esta concentración intracelular se mantiene baja, queda claro que la membrana celular **debe** estar actuando sobre el Na^{+} , impidiendo que sus concentraciones intra y extracelulares se igualen. Al mismo tiempo, es obvio que el endotelio capilar no es una barrera efectiva para este ion.

El AGUA, por su parte, es, de todas las sustancias del organismo, la que más fácilmente atraviesa los límites de los compartimientos. De allí que no sea posible encontrar, más que por brevísimos

INDICADORES QUE SE ESCAPAN DE LOS COMPARTIMIENTOS

La idea de inyectar una MASA de un indicador y al tiempo medir la CONCENTRACION requiere que, en el lapso que media entre el momento de la inyección y la extracción de la muestra, no se haya perdido indicador. Esta pérdida ocurre sobre todo con los marcadores extravasculares, como la inulina y el agua tritiada: cuando se los inyecta se distribuyen rápidamente en la sangre y luego pasan al extracelular y a toda el agua corporal. Mientras esto sucede, parte del indicador es eliminado por la orina hacia el exterior. De ese modo, cuando se calcula el volumen de distribución de acuerdo a la fórmula V = M / C se comete un error si se toma a M como la masa inyectada. Debería usarse la mesa real presente en el compartimiento al tiempo de la extracción y ésta no es más que (masa inyectada - masa perdida). Hacer esto requeriría medir la masa del indicador en la orina, por ejemplo, y esto no es fácil de hacer, en especial porque el volumen de orina que se puede conseguir, en un tiempo corto, es generalmente pequeño y con mucho error. Por eso se prefiere CALCULAR cuál hubiera sido la concentración si no se hubiera perdido nada. ¿Cómo se logra esto? Simplemente se toman VA- RIAS muestras de sangre a distintos tiempos después de la inyección del indicador y se analiza, en cada una de ellas, la concentración. Se gráfica la concentración en función del tiempo y se obtiene Lo siguiente:



El gráfico de la izquierda es la representación de la concentración en una escala uniforme y el de la derecha en una escala logarítmica. Como la función es EXPONENCIAL, se obtiene una recta y se puede extrapolar hasta que corte el eje y (línea punteada). La intersección corresponde a la concentración que habría en el compartimiento a tiempo cero: un tiempo en el que no puede haberse perdido NADA. Usando ahora la masa inyectada y la concentración a tiempo cero, se puede calcular el espacio de distribución del indicador y, lógicamente, el volumen del compartimiento.

intervalos, diferencias de concentración de agua entre uno y otro compartimiento.

1.5 COMPOSICION DE LOS COMPARTIMIENTOS BIOLOGICOS

Para comprender por qué puede haber una diferente relación entre un **SOLUTO** determinado y el **SOLVENTE** (agua), en los distintos compartimientos, se hace necesario conocer:

a) Qué tipo de DISPERSION forma la sustancia en el compartimiento.

b) Qué MASA y qué CONCENTRACION hay de esa sustancia.

c) Qué FLUJO hay de esa sustancia entre los compartimientos.

d) Qué FUERZA IMPULSORA gobierna esos movimientos.

LOS PUNTOS a) y b) referidos a las características de las soluciones son tratados en este capítulo mientras que los puntos c) y d), que tienen que ver con el movimiento de soluto y de solvente serán tratados en el capítulo 2

- Dispersiones de sólidos en agua en los compartimientos

Los términos soluto y solvente se han usado, hasta ahora, de un modo muy general, para indicar, en el primer caso, la sustancia que se encuentra en menor proporción y, en el segundo (obligatoriamente agua para los compartimientos biológicos), la que se encuentra en mayor proporción. Estrictamente hablando, el agua no es un solvente para los glóbulos rojos, por ejemplo, en la medida en que estos no se disuelven en el agua, sino que se encuentran **suspendidos** en ella. En fisicoquímica se suele clasificar a las mezclas o DISPERSIONES de sustancias en agua, como:

1) Suspensiones groseras.
2) Suspensiones coloidales.
3) Soluciones verdaderas.

En la TABLA 1.II se muestran algunos elementos que diferencian una de otra a estas dispersiones. Sin embargo, la clave está en el TAMAÑO de las partículas del soluto y su ESTABILIDAD. Así, en la sangre, los glóbulos rojos forman una suspensión grosera y bastará dejar en reposo un tubo con sangre para ver que los glóbulos sedimentan, se van hacia el fondo, separándose la sangre en dos fases: PLASMA y GLOBULOS. Si ahora, en ese plasma, se quiere separar las proteínas, que están formando una suspensión coloidal, en el agua plasmática, se verá que estas no sedimentan espontáneamente

TABLA 1.II CLASIFICACION DE LAS DISPERSIONES AGUA - LIQUIDO

	Diámetro de las partículas (nm)	Visibilidad de las partículas	Estabilidad	Difusión a través de membranas
Suspensiones groseras	mayor de 100	Buena	Escasa	Nula
Suspensiones coloidales	1 a 100	sólo al ultramicrsocopio o al m. electrónico	Regular	Escasa
Soluciones	menor de 1	Nula	Buena	Buena

Sin embargo, si se agrega un ácido al plasma, se formarán agregados proteicos y la suspensión pasará de coloidal a grosera, con lo que las proteínas PRECIPITAN. Por último, si se quiere separar el Na^+ o el Cl^- del agua plasmática, se verá que éstos no sedimentan, no se forman dos fases y sólo por procedimientos más enérgicos, como la destilación, por ejemplo, se logra separar el agua y los iones. Esto se debe a que están formando una **solución verdadera.**

- Masa y concentración

- Masa: La unidad de MASA en el **Sistema Internacional** (SI) es el kilogramo (kg), pero, en Medicina, solo se usará esta unidad cuando se quiera, por ejemplo, expresar el peso de un individuo. También se puede usar para expresar la masa de agua de una solución, pero, por lo general, para indicar cantidades de **solutos** es más habitual usar **gramos** (g) o **miligramos** (mg), por ser unidades más apropiadas.

- **Volumen**: La unidad de VOLUMEN en el SI es el **metro cúbico** (m^3), pero resulta más conveniente usar el **decímetro cúbico** (dm^3) y el **centímetro cúbico** (cm^3). Estas unidades de volumen deberán ir reemplazando al tradicional litro (L) y mililitro (mL). Una unidad muy usada en Medicina es el decilitro (dL), igual a 100 mL o 100 cm^3.

-

TABLA 1.III UNIDADES DE MASA – gramos (g)	
kilogramo (kg)	10^3
gramo (g)	1
miligramo (mg)	10^{-3}
microgramo (μg)	10^{-6}
nanogramo (ng)	10^{-9}

UNIDADES DE VOLUMEN

	cm^3	**litros**
centímetro cúbico (cm^3)	1	10^{-3}
decímetro cúbico (dm^3)	1000	1
litro (L)	1000	1
decilitro (dL)	100	10^{-1}
mililitro (mL)	1	10^{-3}
microlitros (μL)	10^{-3}	10^{-6}
milimetro cúbico (mm^3)	10^{-3}	10^{-6}
nanolitro (nL)	10^{-6}	10^{-9}

- Concentración: Para conocer la situación de una sustancia en un compartimiento biológico se hace necesario conocer la **masa** de la sustancia en estudio y el **volumen** en que se encuentra distribuida. Así, será posible decir que un determinado paciente tiene un volumen plasmático de 3800 mL y una masa de urea, disuelta en ese plasma, de 14 g. Se está dando la información completa sobre el soluto UREA en el compartimiento PLASMA. Sin embargo, ésta no es la forma habitual de expresar la relación existente entre el soluto y el solvente. Lo corriente es que al paciente se la extraiga una MUESTRA de sangre, generalmente de unos pocos mililitros y se separe, por centrifugación, el plasma, y en él se analice. con algún método apropiado, la CONCENTRACION de esa sustancia (Fig. 1.8). En el ejemplo que hemos puesto de la urea, sería:

MASA: 1,14 g

VOLUMEN: 3800 mL

CONCENTRACION = MASA / VOLUMEN = 1,14 g / 3800 mL =
. = 0,3 g/L

En la práctica médica, por lo general se mide sólo la concentración y a partir de ella se **calculan** los otros elementos. Nótese que la concentración es una PROPIEDAD INTENSIVA de las soluciones y, como tal, es independiente de la masa y del volumen que se haya tomado en la muestra.

Por esa misma razón, TODOS los valores siguientes expresan exactamente lo mismo:

Concentración de urea en plasma	0,3 g/L
	300 mg/L
	30 mg/100 cm^3
	30 mg/dL
	0,3 mg/mL
	0,3 µg/µL

A estas expresiones se podría agregar una variedad enorme de combinaciones. Desgraciadamente, no existe, pese a todos los esfuerzos realizados, una unidad de criterio para indicar las concentraciones y se debe, permanentemente, convertir una unidad en otra

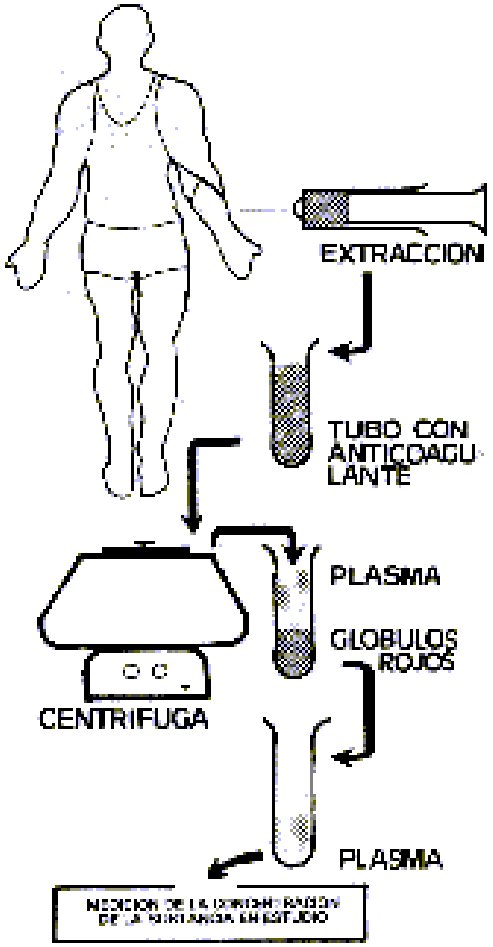


Fig. 1.8 EN MEDICINA, LA INFORMACION ACERCA DE LA SITUACION DE UNA SUSTANCIA EN EL CUERPO SE OBTIENE, POR LO GENERAL, EXTRAYENDO UNA MUESTRA DE SANGRE DE UNA VENA DEL PLIEGUE DEL CODO, LA QUE SE COLOCA EN UN TUBO CON ANTICOAGULANTE, SE CENTRIFUGA Y SE SEPARA EL PLASMA. EN EL SE ANALIZA,, POR ALGUN METODO APROPIADO, LA CONCENTRACION DE LA SUSTANCIA

El concepto de **propiedad intensiva** puede, quizás, ser mejor entendido si se recuerda que la TEMPERATURA es una propiedad intensiva, mientras que el CALOR es una **propiedad extensiva**. Una aguja de coser puede tener la misma temperatura que un bloque de acero de una tonelada, pero su calor es infinitamente más pequeño. Si del bloque se extrae una masa, ya sea de 1 gramo o de 100 kg, la temperatura será, en ambos, la misma. Esto también ocurre con la concentración: si la solución es homogénea, la concentración será la misma para cualquier volumen.

- Concentración y masa de un soluto en un paciente: Si, como se dijo (pág.9), la urea está homogéneamente distribuida en los compartimientos biológicos, su concentración será la misma en el intracelular y el extracelular. Esto no quiere decir, por supuesto, que la masa de urea en cada uno de ellos sea la misma, ya que el volumen intracelular es el doble del volumen extracelular. Imaginemos que al hospital llega un paciente con una insuficiencia renal crónica, una enfermedad que determinó, como signo característico, un aumento de la concentración de urea en plasma. Supongamos que en este caso la concentración **medida** de urea es de 0,9 g/L, tres veces superior a lo normal. Podríamos limitarnos a decir que la concentración es... ALTA. Sin embargo, como sabemos que la urea se distribuye sin restricciones por todos los compartimientos, podemos ecir que el paciente tiene 0,9 g gramos de urea por cada litro de **agua corporal**. Si el paciente pesa, por ejemplo, 70 kg, tendrá 42 litros de agua corporal y 37,8 g de urea en TODO su cuerpo. ¿Cuánto **debería** tener si estuviera sano? Multiplicando la concentración normal de 0,3 g/L por 42 litros daría una MASA normal de 12,6 g. El médico que trate al paciente debe pensar que, cualquiera sea el tratamiento que use, debe **sacar** del paciente (37,8 g - 12,6 g) = 25,2 g de +urea. Esto es más lógico que limitarse a decir que hay que "bajarle" la urea.

COMO SE PREPARA UNA SOLUCION

Las expresiones g/L ó mg / 100 mL y, más aún la muy usada "%", como indicación de una solución, suelen crear dudas sobre cómo se hace para prepararlas en el laboratorio. ¿Cuál es la masa y cuál es el volumen que hay que poner para preparar una solución de glucosa al 5%? Básicamente será cuestión de pesar 5 gramos de glucosa, ponerlos en un matraz de 100 mL y agregar agua hasta la marca. En la medida que la glucosa que esta en el matraz ocupa un volumen, el agua agregada será menor a los 100 mL, pero no es necesario saber cuanta agua se puso. La expresión "5%" indica que hay 5 g de glucosa por cada 100 mL de SOLUCION y que esta está formada por el volumen del soluto y el volumen del solvente. Los productos farmacéuticos y las recetas magistrales se preparan de ese modo y así el "recipe" o "receta" de la solución al 5% diría:

Rp/

glucosa …….…. 5 g agua
agua destilada csp ……. 100 mL

donde csp quiere decir "cantidad suficiente para", el volumen necesario para completar los 100 mL . Sabiendo que la concentración es una propiedad intensiva, será cuestión de preparar, manteniendo la concentración constante, el volumen de solución que se desee. Si se necesitan 500 mL de solución al 5% se pesaran 25 g de glucosa y se agregará agua hasta 500 mL, si se necesitan 10 litros se pesarán 500 g, etc.

1.6 CANTIDAD DE SUSTANCIA Y SOLUCIONES MOLARES

- Concepto de mol: Las concentraciones expresadas como "gramos por litro", (g/L), o cualquiera de sus variantes, son de uso cotidiano en medicina. Sin embargo, tienen el grave inconveniente de no permitir conocer, inmediatamente, el número de moléculas de solutos que hay una cierta unidad de volumen. Supóngase que tenemos 2 soluciones: una de glucosa al 5% (5 g/100 cm^3 ó 5 g/dL) y otra de urea, también al 5%. No habrá duda que la MASA de glucosa, por unidad de volumen, será igual a la MASA de urea por unidad de volumen. Lo que no se puede afirmar es que el número de MOLECULAS de glucosa sea igual al número de MOLECULAS de urea.

Imaginemos que, como muestra la Fig. 1.9, una membrana, con propiedades parecidas a las de una membrana celular, separa en dos compartimientos el volumen de un recipiente. En el recipiente de arriba (A) hay glucosa al 5% en el lado 1 y agua en el lado 2. En el de abajo (B) hay urea al 5% en el lado 1 y agua en el lado 2. Como se verá más tarde, en sistemas como éste se pueden describir fenómenos como difusión, ósmosis, transporte activo, etc. En TODOS ellos, el fenómeno estará relacionado con el NUMERO DE MOLECULAS, ATOMOS, IONES y, en general, PARTICULAS de solutos y de agua que hay cada uno de los compartimientos. En este caso hay la misma masa por unidad de volumen de glucosa que de urea, pero hay 3 veces más moléculas de urea, por unidad de volumen, que de glucosa.

Esta afirmación de que hay más moléculas de urea que de glucosa viene del concepto de MOL. Así, 1 mol de CUALQUIER SUSTANCIA tiene el mismo número de moléculas, átomos, iones o, para usar una expresión general, partículas. Actualmente se define al mol como:

1 MOL ES LA CANTIDAD DE SUSTANCIA DE UN SISTEMA QUE CONTIENE TANTAS UNIDADES ELEMENTALES COMO ATOMOS HAY EN 0,012 kg DE CARBONO-12.

De allí podemos deducir: 12 g (0,012 kg) es el peso atómico del carbono-12, el elemento que se toma como base para determinar el peso atómico de todos los otros elementos. Por lo tanto, un mol de cualquier sustancia es una cantidad de esa sustancia, expresada

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 1, CON SUS 4 PARTES PLANTEADO AL FINAL DEL CAPITULO

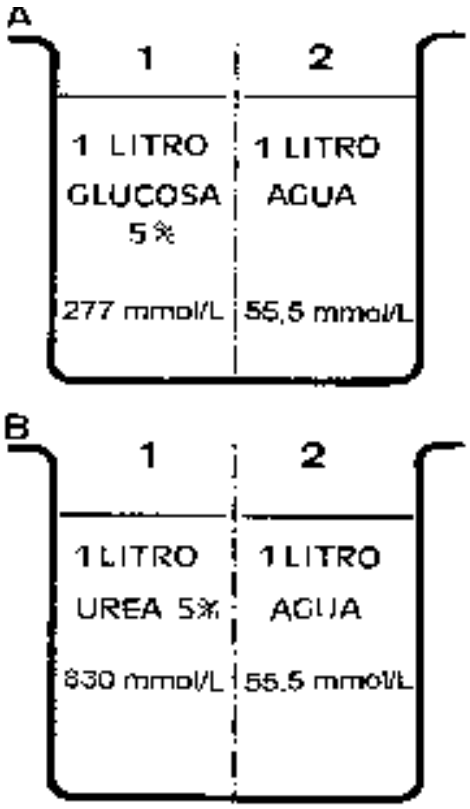


FIG. 1.9 DOS SOLUCIONES, UNA DE UREA Y OTRA DE GLUCOSA, TIENEN CONCENTRACIONES IGUALES SI SE LAS EXPRESA COMO MASA/VOLUMEN, PERO SON DIFERENTES SI SE LAS CALCULA COMO MOLES/LITRO

en gramos, igual a su peso atómico. Por extensión, para sustancias que se encuentra formando **moléculas**, es la cantidad de esa sustancia, expresada en gramos, igual a su peso molecular. Lo fundamental, en todo caso, reside en que:

UN MOL DE CUALQUIER SUSTANCIA CONTIENE EL NUMERO DE AVOGADRO DE ATOMOS, IONES, MOLECULAS Y, EN GENERAL, PARTICULAS Y ESTE ES IGUAL A $6{,}02 \cdot 10^{23}$ PARTICULAS.

Se puede entonces, redefinir el MOL diciendo que:

1 MOL ES LA CANTIDAD DE SUSTANCIA QUE CONTIENE $6{,}02 \cdot 10^{23}$ PARTICULAS.

De este modo, como el peso atómico del Na^+ es 23, sería necesario **pesar** 23 g de Na^+ para obtener 1 mol de iones sodio y en esa masa habría $6.02 \cdot 10^{23}$ iones Na^+. En la medida en que un ion Na^+ es un átomo de sodio que ha perdido un electrón. se puede decir que en mol de Na^+ hay una defecto del 1 mol de electrones, o de $6{,}02 \cdot 10^{23}$ electrones.

No habría inconveniente en hablar de "un mol de honrmigas", ¡si fuera posible obtener la enorme cantidad que significa $6{,}02 \cdot 10^{23}$ hormigas! Para el caso de la Fig. 1.9, el peso molecular (pm) de la urea es de 60 por lo que 1 mol pesa 60 g o, más sencillamente:

pm de la UREA: 60 g/ mol

El peso molecular de la glucosa es 180 y, del mismo modo, pm de la GLUCOSA: 180 g/ mol

En la solución de **urea** al 5% hay 5 g de urea por cada 100 cm^3 ó 50 g urea por cada litro de solución. Entonces:

60 g/L ..... 1 mol/L de urea
50 g/L ..... x = 0,83 mol/L de urea

Esto equivale a decir que la solución de urea al 5% tiene una concentración de:

0,83 mol . 6,02 . 10^{23} moléculas/mol = 4,99 . 10^{23} moléculas de urea por litro de solución.

En la solución de glucosa al 5% hay 5 g de glucosa por cada 100 cm^3 o 50 g de glucosa por cada litro de solución. De ese modo:

160 g/L ..... 1 mol/L de glucosa
50 g/L ..... x = 0,277 mol/L de glucosa

Esto equivale a tener 1,66 . 10^{23} moléculas de glucosa por litro de solución. En la Fig. 1.9, en el lado 1 del recipiente B hay MAS moléculas de soluto que en el lado 1 de recipiente A. La relación de los pesos moleculares es:

$$\frac{\text{pm glucosa}}{\text{pm urea}} = \frac{180}{60} = 3$$

y la relación del número de moléculas es:

$$\frac{\text{número de moléculas de urea/L}}{\text{número de moléculas de glucosa/L}} = \frac{4{,}99 \cdot 10^{23}}{1{,}66 \cdot 10^{23}} = 3$$

Como se ve, cuanto MAYOR es el peso molecular de la sustancia, MENOR será el número de partículas por UNIDAD DE MASA.

En general:

$$\frac{(\text{pm sustancia})_1}{(\text{pm sustancia})_2} = \frac{(\text{N° de partículas sustancia})_2}{(\text{N° de partículas sustancia})_1}$$

Por eso, al comienzo de esta discusión. afirmamos que había 3 veces más moléculas de urea que de glucosa, a pesar de que las concentraciones, en gramos por litro, eran iguales.

- Soluciones molares

Como se comprende, las SOLUCIONES EXPRESADAS EN MOLES son soluciones, como cualquiera de las que señalamos antes, en las que hay una **masa** de sustancia disuelta en un **volumen**. La única diferencia es que hay que realizar un CALCULO PREVIO para saber cuanta masa hay que colocar en el matraz para obtener una determinada concentración en moles. Así, como vimos, una solución de glucosa al 5% es una solución que tiene 0,277 moles por litro y se dirá: "Solución de glucosa: 0,277 mol/L".

Es poco frecuente usar, en Medicina, soluciones de una concentración tan alta como para tener que hablar de MOLES por litro. Lo habitual es que la sustancia se encuentre en los líquidos orgánicos en concentraciones del orden de los MILIMOLES (1 mmol = 10^{-3} mol) y, así, la solución de glucosa será de 277 mmol/L. Una notación muy conveniente, sobre todo cuando se quieren evitar confusiones en las ecuaciones, es decir:

$$277 \text{ mmol/L} = 277 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$$

También, de acuerdo al SI:

$$277 \text{ mmol} \cdot dm^3 = 277 \text{ mmol} \cdot dm^{-3}$$

Recordando la propiedad intensiva de las soluciones, esta concentración se puede expresar de muchas maneras:

$$277 \text{ mmol/L} = 277 \text{ µmol/mL} = 0{,}277 \text{ mmol/mL} = 0{,}277 \text{ µmol/µL}$$

El término SOLUCION MOLAR se usa para definir la solución que tiene una cierta cantidad de moles por litro de solución y, en nuestro caso, se diría "solución de glucosa 0,277 molar" ó 0,277 M. Aunque ésta forma de expresar es muy usada, es preferible señalar siempre las unidades (0,277 mol/L).

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 2, CON SUS 4 PARTES, PLANTEADO AL FINAL DE ESTE CAPITULO

FIN DE LA PARTE 1 DEL CAPITULO 1
CONTINUA PARTE 2

Capítulo 1 PARTE 2/4

- **Soluciones en las que la concentración está expresada en "moles por kilogramo de solvente" (SOLUCIONES MOLALES)**

Se trata de soluciones que, como las soluciones en mol/L, dan una indicación directa del número de partículas que hay en solución. Lo que es diferente es, antes que nada, el modo de prepararlas. ¿Cómo se prepara. por ejemplo, una solución de NaCl que tenga 150 milimoles por kilogramo de agua? Como el pm del NaCl es 58,5 g/mol, habrá que pesar, en una balanza:

1000 mmol NaCl ..... 58,5 g
150 mmol NaCl ..... x = 8,775 g

Luego hay que tomar otra balanza, de mayor capacidad, y PESAR 1 kg de agua destilada. A esa cantidad de agua se le agregarán los 8,775 g de NaCl y se tendrá preparada una solución:

NaCl: 150 mmol/kg ó 150 mmol . kg^{-1}

Es una solución que se suele llamar "150 milimolal", pero, aquí también, es preferible dar todas las unidades. En una solución como ésta, en la que la **masa** del soluto está disuelta en una determinada **masa** de solvente, **no interesa el volumen que alcance la solución**. Lo importante es, siguiendo con el ejemplo, que 150 mmol de NaCl se han **disuelto** en una MASA DE AGUA.

Veamos la importancia que puede tener preparar una solución de un modo u otro. Supongamos que en vez de una solución simple formada por glucosa y agua, tenemos PLASMA. Allí el solvente es **agua**, pero es una solución compleja en la que hay glucosa, sodio, cloruro, urea, ácido úrico, proteínas, lípidos, etc., etc. y donde cada uno de ellos ocupa una parte del volumen total. ¿EL Na^+, el Cl^- están, en realidad, disueltos en un volumen de plasma? No, están disueltos sólo en el agua plasmática. Es por eso que, desde punto de vista fisicoquímico, es más correcta la expresión en **"moles por kílogramo de solvente"**, que la expresión **"moles por litro de solución"**. Sin embargo, como discutiremos en detalle al tratar las soluciones osmolales, para soluciones diluidas la diferencia en concentración, al prepararlas de uno u otro modo, no suele ser muy grande y se puede, sin grandes problemas, usarse la forma "moles/litro", si se prefiere.

INDICE - Parte 2 **Pág**

- SOLUCIONES MOLALES	1
- Número de moléculas de agua en 1 kkilogramo de agua.	3
.1.7 SOLUCIONES ELECTROLITICAS	2
- Disociación electrolítica	3
- Tipos de enlaces	3
- Enlace iónico o electrovalente	4
- Iones monovalentes, divalentes y trivalentes, pero no tetra o pentavalentes	4
- Uniones covalentes	6
- Análisis de una solución electrolítica usada en el tratamiento de las deshidrataciones.-	8
- Naturaleza polar del agua y su propiedad como solvente	10
- El agua y los solutos en soluciones diluidas	11
- Concentración de iones en una solución	11
- Equivalentes, miliequivalentes y soluciones normales	13

- Número de moléculas de agua en 1 kilogramo de agua.

El uso de una **masa** de agua en vez de un volumen de agua tiene la ventaja de darnos, indirectamente, la cantidad de moléculas de agua que hay en la solución. Al colocar 1 kg de agua, se sabe que se ha puesto una cantidad fija de MOLECULAS DE AGUA. Si el pm del agua es 18 g/mol ó 0,018 kg/mol, en 1 kg habrá:

0,018 kg de agua ..... 1 mol de agua

1 kg de agua ..... x = 55,5 mol de agua

Se puede hablar, entonces, de la CONCENTRACION DE AGUA que hay en 1 kg de agua pura. Habrá:

1 kg de agua ---------> 55,5 mol/kg

En síntesis, en las soluciones "molales", o, mejor dicho, las expresadas como "osmol/kg", es más sencillo ver todos los componentes de la SOLUCION. Así, en una solución de UREA (pm: 60 g/mol) que tuviera 5 mmol/kg, podríamos decir:

	Soluto	Solvente
masa	0,3 g	1 kg
moles	5,0 mmol	55,5 mol
partículas	$3,01 \cdot 10^{21}$	$3,34 \cdot 10^{25}$

1.7 SOLUCIONES ELECTROLITICAS

Se llaman **soluciones electrolíticas** a todas aquellas en las que el soluto se encuentra disuelto en el solvente formando IONES. En una solución de NaCl, KCl o Na_2SO_4 no hay ni una sola molécula de cloruro de sodio, cloruro de potasio o sulfato de sodio. Así:

$NaCl \longrightarrow Na^+ + Cl^-$

$KCl \longrightarrow K^+ + Cl^-$

$Na_2SO_4 \longrightarrow Na^+ + Na^+ + SO_4^=$

Al ver esto, cabe preguntarse por qué el NaCl se disocia en 2 partículas tan elementales como el Cl^- y el Na^+, el KCl también en 2 iones, mientras que el Na_2SO_4 se disocia dando, por un lado, 2 iones sodio y, por el otro, un RADICAL sulfato, que tiene 1 azufre y 4 oxígenos. La respuesta vendrá de la comprensión de qué es una DISOCIACION y cómo ésta se relaciona con los TIPOS DE ENLACE que hay entre las distintas partes de una molécula y con las propiedades o NATURALEZA DEL AGUA.

- Disociación electrolítica

Los iones, que están ya preformados en la sal, aun en su forma cristalina, se disocian al entrar en solución siempre y cuando haya alguna fuerza que pueda romper sus enlaces. Pero tenemos que desviarnos un momento e ir a ver:

a) ¿Qué es un enlace electroestático?

b) ¿Qué es un enlace covalente?

c) ¿Por qué el agua es una sustancia polar?

- Tipos de enlaces

Consideramos primero el caso del SODIO. Su ATOMO **forma fácilmente uniones o enlaces con otro átomos o conjunto de átomos** y tiene una configuración electrónica como muestra la tabla 1.IV. Hay 2 electrones en el nivel K, 6 en el nivel L y 1 en el nivel M. En la medida que en su núcleo hay 11 protones, el átomo resulta NEUTRO.

Los GASES NOBLES, como el ARGON, XENON, etc., por su parte, son químicamente inertes, ya que **no forman uniones o enlaces con otros átomos.** ¿Oué es lo que diferencia al sodio de estos elementos? En la tabla 1.V se puede ver que los gases nobles tienen una distribución electrónica muy particular, en la que todos, salvo el Helio, tienen 8 electrones en la última capa o nivel.

TABLA 1. IV

CONFIGURACION ELECTRONICA DE LOS ELEMENTOS MAS COMUNES EN LOS SERES VIVOS Y DE ALGUNOS GASES NOBLES (*)

				K	L		M			N
PERIODO	ELEMENTO	SIMBOLO	Z	1s	2s	2p	3s	3p	3d	4s
I	Hidrógeno	H	1	1						
	Helio*	He	2	2						
	Litio	Li	3	2	1					
	Carbono	C	6	2	2	2				
II	Nitrógeno	N	7	2	2	3				
	Oxígeno	O	8	2	2	4				
	Neón*	Ne	10	2	2	6				
	Sodio	Na	11	2	2	6	1			
	Magnesio	Mg	12	2	2	6	2			
III	Fósforo	P	15	2	2	6	2	3		
	Cloro	Cl	17	2	2	6	2	5		
	Argón*	A	18	2	2	6	2	6		
	Potasio	K	19	2	2	6	2	6		1
IV	Calcio	Ca	20	2	2	6	2	6		2
	Hierro	Fe	26	2	2	6	2	6	6	2

Los **gases nobles** se IONIZAN, es decir, pierden o ganan electrones del último nivel, con **mucha dificultad** y se ha atribuido esta propiedad a los ocho electrones periféricos, por lo que se dice que **"el octeto está completo"** y el elemento no puede combinarse (Ver la Nota Aparte: LA LEY DEL OCTETO: UNA GUIA PERO NO EXPLICACION)

Para que el SODIO pueda cumplir con esta LEY DEL OCTETO deberá perder el único electrón tiene en su última capa (M) y como la capa más interior (L) tiene 8 electrones, se habrá alcanzado la "cifra estabilizadora". Con 10 electrones en las órbitas, el ATOMO SODIO es ahora el ion SODIO (Na^+).

El CLORO, a su vez, tiene una configuración electrónica como la que muestra la Tabla 1.IV. Con 17 electrones orbitales y 17 protones en el núcleo, el átomo es neutro, pero en la última capa hay 7 electrones y tampoco cumple con la ley del octeto. La forma más sencilla de lograr la estabilidad sería ganar 1 electrón y convertirse en ION CLORURO (Cl^-).

- Enlace iónico o electrovalente

El sodio y el cloruro forman fácilmente una SAL, la de cloruro de sodio, en la medida en que uno ha **"cedido"** 1 electrón y el otro lo ha **"aceptado"**, convirtiéndose en los iones correspondientes. El Cl^- y el Na^+ permanecerán unidos por atracción electroestática, formando un ENLACE IONICO o ENLACE ELECTROVALENTE.

En el estado sólido, el NaCl forma un cristal, como muestra la Fig. 1.10. La estructura cristalina le ha hecho perder movilidad al ion Na^+ y al ion Cl^- y, en este estado, a pesar de haber iones positivos y negativos, el cloruro de sodio conduce muy mal la corriente eléctrica. Esto se debe a que no hay CARGAS ELECTRICAS LIBRES. Si, ahora, el NaCl es fundido o, más fácilmente, se DISUELVE en agua, los iones Na^+ y Cl^- , con sus CARGAS, quedan libres y la corriente eléctrica es conducida con mayor facilidad.

Este tipo de soluciones, formadas por iones y que conducen la corriente eléctrica son las llamadas SOLUCIONES ELECTROLITICAS.

TABLA 1.V

CONFIGURACION ELECTRONICA DE LOS GASES NOBLES	
Helio	**2**
Neón	**2,8**
Argón	**2,8,8**
Criptón	**2,8,18,8**
Xenón	**2,8,18,18,8**
Radón	**2,8,18,32,18,8**

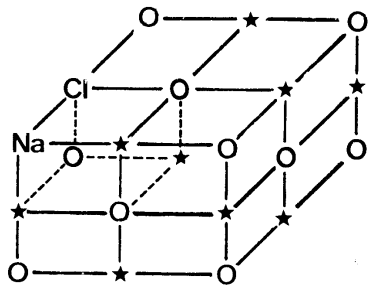


Fig. 1.10 EL CLORURO DE SODIO AL ESTADO SOLIDO, COMO CRISTAL

- Iones monovalentes, divalentes y trivalentes, pero no tetra o pentavalentes

Las uniones electrovalentes, en las que un anión se une con un catión, pueden ocurrir, por lo general, sólo en los casos en que sea relativamente "fácil" llegar a 8 como el número de electrones de la última capa de cada uno de los átomos intervinientes.

Así existirá el SODIO, que tenía 9 electrones en la última capa, perdió 1 y se convirtió en Na^{+}, MONOVALENTE; el CLORO, que tenía 7 electrones, ganó 1 y se convirtió en Cl^{-}, MONOVALENTE; el CALCIO tenía 2 electrones en la capa N, pero 8 en la capa M, perdió 2 electrones de la última capa y se convirtió en Ca^{++} ó Ca^{2+}, DIVALENTE. También existen elementos como el ALUMINIO, que pierde sus 3 electrones de la capa M, queda con 8 en la capa L y se convierte en Al^{3+}, TRIVALENTE.

- **Valencia y energía de enlace.** En base a esto, se podría definir VALENCIA como:

VALENCIA ES EL NUMERO DE ELECTRONES QUE UN ATOMO DEBE PERDER O GANAR PARA LLEGAR A LA CONDICION DE ESTABILIDAD DE 8 ELECTRONES EN LA ULTIMA CAPA.

Para arrancar un electrón de su órbita se hace necesario gastar una cierta **cantidad de energía** llamada ENERGIA DE ENLACE. De acuerdo a la LEY DE COULOMB, de la atracción entre cargas eléctricas, esta energía será tanto MENOR cuanto MAYOR sea la distancia entre el **núcleo** y el **electrón**. Esa energía de ionización también será tanto MAYOR cuanto MAYOR sea la carga neta del átomo. Así, la energía necesaria para arrancar el primer electrón de la última capa del calcio no es la misma que se necesita para arrancar el segundo: al perder el primer electrón, la suma de las cargas negativas y positivas deja de ser cero, hay una CARGA NETA positiva y la atracción sobre el segundo electrón aumenta. Será necesaria una mayor energía para sacarlo de su órbita.

Por esa razón, aunque teóricamente sería posible encontrar iones tetra o pentavalentes, éstos no existen en la naturaleza, ya que la energía de ionización que se requeriría sería enorme.

LA LEY DEL OCTETO: GUIA PERO EXPLICACION

La ley del octeto solo debe ser usada como guía o regla para ver las condiciones en que ocurre un fenómeno. Experimentalmente se ha demostrado que si el átomo tiene 8 electrones en la ultima órbita es más estable, pero este hecho no explica la estabilidad y tampoco por que son necesarios 8 y no 7 ó 6.

Solo el estudio de los orbitales, las energías de ionización, etc. podría dar una explicación en el sentido real de la palabra. De todos modos, la ley del octeto ayuda a ver cuando una ionización puede ocurrir y cuando no, lo que es bastante.

Si esto es así, ¿cómo, entonces, se une con otros átomos el CARBONO, por ejemplo, que tiene 4 electrones en la última capa?

Uniones covalentes

Alternativamente, la unión entre diversos átomos puede darse de un modo en que dos o más átomos COMPARTAN sus electrones. Veamos el caso del TETRACLORURO DE CARBONO (CCl_4). La configuración electrónica de cada uno de los átomos intervinientes es:

	K	L	M
^{6}C	2	4	
^{17}Cl	2	8	7

Si el CARBONO "cediera" un electrón, el cloro completaría el octeto pero el carbono quedaría inestable, con 3 electrones en la última capa. La opción es unir 4 CLOROS con 1 CARBONO, del modo que muestra la Fig. 1.11.

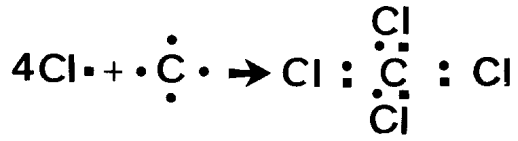


FIG. 1.11: ENLACES EN EL TETRACLORURO DE CARBONO.

- ■ Enlaces del Cl
- • Enlaces del C

En esta notación, cada punto o cuadrado representa un electrón de la última capa. Si se mira cada uno de los átomos **por separado**, se verá que TODOS tienen 8 electrones, cumpliéndose la ley del octeto.

Esta unión de dos o más átomos por pares de electrones se llama UNION COVALENTE y en la medida en que ninguno de los átomos intervinientes ha ganado o perdido electrones, no hay formación de iones. En estas condiciones, las moléculas formadas SOLO por uniones covalentes son malas conductoras de la electricidad y cuando se disuelven en agua forman soluciones NO-ELECTROLITICAS.

- Uniones covalentes coordinadas

En el caso del CCl_4, para formar la unión covalente, el CARBONO cedía un electrón y el CLORO también un electrón, para formar un PAR. Existen uniones en las que los 2 electrones son cedidos por UNO de los átomos intervinientes (DONANTE), mientras que el otro sólo lo recibe (ACEPTOR). Se tratará de una unión llamada COVALENTE COORDINADA y tiene las mismas características generales de las uniones covalentes.

- Uniones electroestáticas, uniones covalentes y covalentes coordinadas en la misma molécula.

En las moléculas de sulfato de sodio, fosfato de sodio, lactato de sodio, gluconato de calcio, etc., que son muy usadas en Medicina, coexisten diversos tipos de enlaces, y el comportamiento de estas moléculas en soluciones acuosas dependerá de lo que ocurra con cada una de estas uniones.

Desde un punto de vista general, se puede decir que los enlaces por covalencia son más fuertes y forman sistemas más estables que los enlaces iónicos. Por ejemplo, al DISOLVERSE en agua, en el SULFATO DE SODIO (Na_2SO_4) se romperá el enlace iónico que mantenía unidos a los dos Na^+ con el "resto" de la molécula. Como los 4 oxígenos y el azufre están unidos por enlaces covalentes, la formación de la SOLUCION no los separará, quedando un radical SULFATO ($S0_4^=$), con carga negativa (anión).

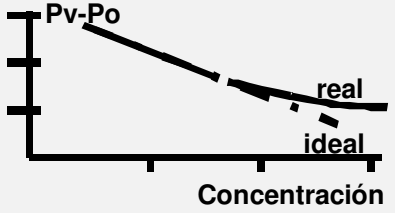
De este modo, la molécula de Na_2SO_4, que estaba constituyendo una sola UNIDAD ELEMENTAL, se ha dividido en 3 unidades o PARTICULAS ($Na^+ + Na^+ + SO_4^=$).

En la TABLA 1.VI se han resumido las características de algunas sustancias que son de uso frecuente en la práctica médica. Allí se podrá ver los cationes y aniones que se forman en cada caso, así como el número de partículas que aparecen cuando estas sustancias entran en solución.

***Nota**: En todos estos razonamientos se ha considerado siempre una disociación completa del electrolito, producto de una reacción irreversible como la del NaCl --> $Na^+ + Cl^-$, típica de los **electrolitos fuertes**. Sin embargo, hay un grupo de sustancias **(electrolitos débiles)**, que al disolverse en agua dan una reacción del tipo $AC \leftrightarrow A^- + C^+$. Esto indica que un cierto número de moléculas pueden permanecer como no disociadas (AC) en solución. El grado de disociación de estas sustancias aumenta a medida que la solución se hace más diluida. (Ver Cap. 8)*

CONCENTRACIONES Y ACTIVIDADES

Cuando, en todo este capítulo, hemos hablado de concentración, lo hemos hecho para indicar una relación entre la masa y el volumen. Una pregunta puede ser : ¿por qué nos interesa tanto las concentraciones? Adelantándonos a lo que veremos en el Cap. 2 diremos que hay una serie de propiedades, como la difusión, los potenciales eléctricos y químicos, la presión de vapor, el punto de congelación, etc., etc., que son FUNCION de la CONCENTRACION. Tomemos el caso de la presión de vapor (**Pv**), una propiedad de las soluciones que **disminuye** cuando la concentración del soluto en solución **aumenta.** Eso se ve en la figura siguiente, donde **Po e**s la presión de vapor del solvente puro (agua en nuestro caso



En la zona de bajas concentraciones, hay una relación lineal entre Pv y C. Sin embargo, cuando la concentración aumenta, la linealidad se pierde y hay un comportamiento ***real*** que es diferente al ***ideal***, al teóricamente esperado: Pv disminuye MENOS que lo esperado. Al aumentar la concentración comienza a haber interacción entre las moléculas de la solución y es *como si*, habiendo dos moléculas disueltas, estas empezaran a actuar como si hubiera una sola. Para pasar de los ideal a lo real se usa una factor de corrección llamado **coeficiente de actividad** (**γ**), válido para cada sustancia y para cada concentración. γ valdrá 1 para soluciones diluidas y, en general

Actividad = γ . CONCENTRACION

Todas las propiedades señaladas arriba cambian con la actividad y si hemos hablado (y seguiremos hablando) de concentraciones es simplemente porque en Medicina se usan soluciones relativamente diluidas.

TABLA 1.VI CARACTERICAS DE ALGUNAS SUSTANCIAS ELECTROLITICAS USADAS EN LA PREPARACION DE SOLUCIONES DE USO EN MEDICINA

	Fórmula	Catión	Anión	No	pm
SODIO					
Cloruro	NaCl	Na^+	Cl^-	2	58,5
Bicarbonato	$NaHCO_3$	Na^+	HCO_3^-	2	84
Acetato	$Na(C_2H_3O_2)$	Na^+	$C_2H_3O_2^-$	2	82
Lactato	$Na(C_3H_5O_3)$	Na^+	$C_3H_5O_3^-$	2	112
Sulfato	Na_2SO_4	2 Na^+	$SO_4^=$	3	142
Fosfato (di-básico)	Na_2HPO_4	2 Na^+	$HPO_4^=$	3	142
Fosfato (monobásico)	NaH_2PO_4	Na^+	$H_2PO_4^-$	2	120
Gluconato	$Na(C_6H_{11}O_7)$	Na^+	$C_6H_{11}O_7$	2	218
POTASIO					
Cloruro	KCl	K^+	Cl-	2	74,5
Fosfato (di-básico)	K_2HPO_4	2 K^+	$HPO_4^=$	3	174
Fosfato (monobásico)	KH_2PO_4	K^+	$H_2PO_4^-$	2	136
CALCIO					
Cloruro (anhidro)	$CaCl_2$	Ca^{2+}	2 Cl-	3	111
Cloruro	$CaCl_2+6H_2O$	Ca^{2+}	2 Cl-	3	219
Gluconato	$Ca(C_6H_{11}O_7)2$	Ca^{2+}	2 $C_6H_{11}O_7^-$	3	430
MAGNESIO					
Cloruro	MgCl2	Mg^{2+}	2 Cl-	3	95

No: número de partículas en una disociación completa pm; peso molecular

- **Análisis de una solución electrolítica usada en el tratamiento de las deshidrataciones.**

-

En base a la TABLA 1.VI podemos ahora analizar un producto comercial, el **"Normosol-R con Dextrosa"** usado en el tratamiento intravenoso de las deshidrataciones. Aquí están indicadas las MASAS de cada una de las sustancias que el fabricante usó para preparar el producto, pero, al disolverse en AGUA, no existirá ya cloruro de sodio sino Na^+ y Cl^-, no existirá acetato de sodio sino Na^+ y $C_2H_3O_2^-$, etc. La única molécula que permanecerá como tal será la de glucosa, donde las uniones entre sus átomos son todas covalentes.

De este modo, será una solución que contiene:

1) **Na^+** proveniente del: Cloruro de sodio (NaCl)

Acetato de sodio ($C_2H_3NaO_2$)

Gluconato de sodio ($C_6H_{11}NaO_7$)

2) **K^+** proveniente del: Cloruro de potasio (KCl)

3) **Mg^{2+}** proveniente del Cloruro de magnesio ($MgCl_2$)

4) **Cl^-** proveniente del Cloruro de potasio (KCl)

Cloruro de magnesio ($MgCl_2$)

Cloruro de sodio (NaCl)

5) **Glucosa**

6) **$C_2H_3O_2^-$** proveniente del: Acetato de sodio

7) **$C_6H_{11}0_7^-$** proveniente del : Gluconato de sodio

Normosol-R con Dextrosa

Dextrosa (d-glucosa) ……. 5 g

Cloruro de sodio … ……. 526 mg

Acetato de sodio ……. 222 mg

Gluconato de sodio……... 502 mg

Cloruro de potasio … …… 37 mg

Cloruro de magnesio ……. 14 mg

Agua para inyección c.s.p .... 100 mL

- Naturaleza polar del agua y su propiedad como solvente.

Para que un cristal, como el del NaCl, al entrar en SOLUCION, se **separe** en Na^+ y Cl^- tiene que haber actuado una **fuerza** que venza las uniones electroestáticas que los mantenían unidos y que, una vez separados, impida que se vuelvan a unir. Esta función la puede cumplir el AGUA porque su molécula se comporta como un DIPOLO, con un extremo positivo, que se unirá al Cl^- y un extremo negativo que se unirá al Na^+ (Fig. 1.12).

Si se recuerda, un CONDENSADOR o capacitor puede estar formado por dos placas cargadas, separadas por una sustancia que impide que las cargas eléctricas se junten. Esta sustancia es una DIELECTRICO y en él ocurre una **polarización** de sus cargas, orientándose como muestra la Fig. 1.13. Algo similar ocurre con el agua y los iones: las cargas son los aniones y cationes y el dieléctrico es el agua.

La capacidad dieléctrica del agua, esto es, su propiedad de mantener separadas cargas opuestas, es muy alta, sobre todo si se la compara con la capacidad dieléctrica de otros solventes, como el etanol o la acetona (ver TABLA 1.VII). Es, entonces, por la naturaleza POLAR del agua y su alta capacidad dieléctrica, que las sales en solución acuosa se disocian en iones y los iones formados permanecen como tal, sin recombinarse.

- Por qué la molécula de agua es un dipolo

En el agua, los átomos de hidrógeno y de oxígeno se encuentran unidos por **enlaces covalentes**, estando escasamente ionizada: hay sólo 0,1 micromol (10^{-7} mol de H^+) y 0,1 micromol (10^{-7} mol de OH^-) por cada kilogramo de agua, mientras que hay 55,5 moles de H_2O por cada kilogramo de agua. En esas condiciones, puede decirse que es una molécula neutra, con igual número de cargas positivas y negativas. Sin embargo, la distribución de los electrones DENTRO de la molécula le da una asimetría eléctrica, de modo que los NUCLEOS de hidrógeno aparezcan "desnudos". Por eso el extremo donde está el HIDROGENO se comporta como un POLO POSITIVO. A su vez, el OXIGENO atrae a parte de los electrones de la molécula, comportándose como un POLO NEGATIVO. Así el agua, actuando

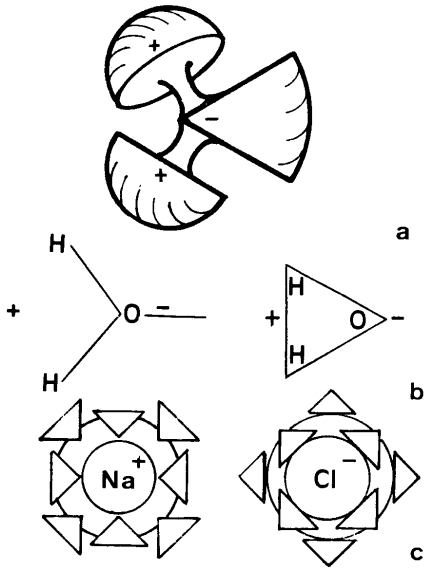


FIG. 1.12 LA MOLECULA DE AGUA Y SU ACCION COMO DIPOLO. a) LA MOLECULA DE AGUA TIENE UNA DISPOSICION TRIDEMSIONAL QUE, POR SENCILLEZ, SE ESQUEMATIZA COMO SE MUESTRA EN b), CONFORMANDO UN DIPOLO. EN c) LAS MOLECULAS DE AGUA DISPUESTAS ALREDEDOR DEL Cl- Y EL Na+. NOTESE LA DIFERENTE ORIENTACION DE LAS MOLECULAS DE AGUA

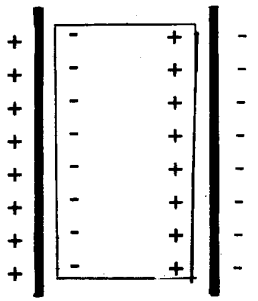


FIG. 1.13 EL AGUA CUMPLE EL MISMO PAPEL QUEL DIELECTRICO EN ESTE CAPACITOR

como un dipolo, creará una capa de "hidratación" (solvatación) alrededor de los iones, que debilita, por la distancia que se establece, la fuerza de atracción entre ellos.

- El agua y los solutos en soluciones diluidas

Los líquidos biológicos, como el plasma, el líquido intersticial, el citosol, etc., son todas soluciones acuosas diluidas. El PLASMA sanguíneo, por ejemplo, tiene tan sólo un 7% de sólidos y un 93% de agua. En esas condiciones, las moléculas de agua están, en su inmensa mayoría, formando uniones entre si y, en mucho menor proporción, uniones con solutos (Fig. 1.14).

- Concentración de iones en una solución

Como ya señaláramos en el párrafo 1.6, es necesario, para manejar conceptos básicos como difusión, ósmosis, trasporte activo, etc., conocer el número de moléculas, átomos y, en general, partículas que hay en un determinado volumen de una solución. Para las SOLUCIONES ELECTROLITICAS, en las que participan IONES, es necesario también conocer cuántas VALENCIAS hay aportadas por aniones y cationes.

Para el ion Na^+ sabemos que hay un "defecto" de 1 electrón por átomo, de modo que en 1 MOL de iones sodio hay un defecto de $6{,}02 \cdot 10^{23}$ electrones. Eso quiere decir que FALTA 1 mol de electrones. Para el Cl^- se puede decir que hay un "exceso" de 1 electrón por átomo y SOBRA 1 mol de electrones por cada mol de iones cloruro.

Para la **unión electroestática** TIENE que haber una cantidad EQUIVALENTE de cargas de uno y otro signo para que la combinación ocurra, lo que no significa que debe haber el mismo número de átomos o iones.

En la solución **"Normosol-R con Dextrosa",** que describimos, se colocaron 526 mg de NaCl en 100 mL de solución o, lo que es lo mismo, 5,26 g de NaCl por litro. Si el pm del NaCl es 58,5 g/mol

58,5 g/L ..... 1000 mmol/L de NaCl

5,26 g/L ..... x = 89,9 ~ 90 mmol/L de NaCl

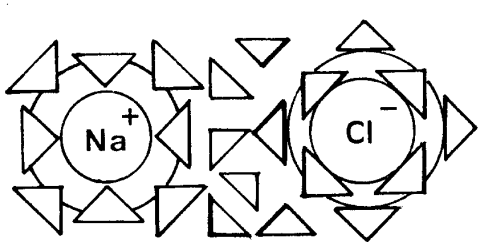


FIG. 1.14 LAS MOLECULAS DE AGUA FORMAN UNIONES ENTRE SI Y CON LOS IONES DE LA SOLUCION

TABLA 1. VII
CONSTANTE DIELECTRICA* DE ALGUNOS LIQUIDOS A 25° C.

HEXANO	**1,90**
BENCENO	**2,28**
ETER	**4,30**
ACETONA	**21,20**
ETANOL	**24,30**
AGUA	**78,50**

Las constantes dieléctricas se obtienen comparando la capacidad de un capacitor con líquido entre sus placas y al vacio

En estos 90 milimoles por litro de NaCl habrá 90 milimoles por litro de iones Na^+ y, por supuesto, 90 milimoles por litro de iones Cl^- y como el Na^+ y el Cl^- son **monovalentes**, habrá 90 milimoles de electrones en "exceso" aportados por el cloruro, y 90 milimoles de electrones en "defecto", atribuibles al sodio. En este caso hay un número IGUAL de cargas y de átomos.

En esa misma solución, el $MgCl_2$ está en una concentración de 14 mg/ 100 mL o, lo que es lo mismo. 0,14 g/L. Si:

pm $MgCl_2$ = 95,2 g/mol

95,2 g/L ..... 1000 mmol/L de $MgCl_2$

0,14 g/L ..... x = 1,47 mmol/L de $MgCl_2$

Como CADA molécula de $MgCl_2$ está formada por dos átomos de cloro y un átomo de magnesio, al disociarse en la solución quedarán l,47 mmol/L de magnesio, pero quedarán (2 . 1,47 mmol/L) = 2,94 mmol/L de cloruro.

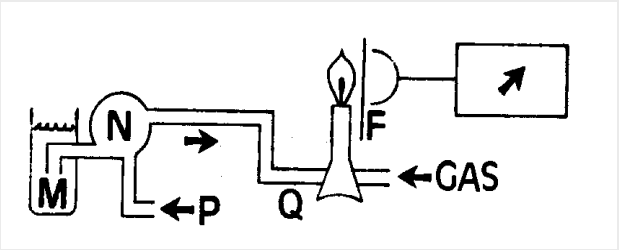
Como cada ion Mg^{2+} tiene DOS valencias, se puede decir que en la solución hay: (2 . 1,47 mol/L = 2,94 mmol/L de VALENCIAS POSITIVAS, aportadas por el Mg^{2+}. También se puede decir que como el ion Cl^- tiene UNA valencia, hay 2,94 mmol/L de VALENCIAS NEGATIVAs, aportadas por Cl^-. En este caso hay un número IGUAL de cargas eléctricas, pero no hay el mismo número de átomos o iones. Lo que sí debe quedar muy claro es que en toda sal hay un número IGUAL DE CARGAS POSITIVAS Y NEGATIVAS y eso se mantendrá en la solución, conservándose el principio de la ELECTRO-NEUTRALIDAD.

COMO SE DETERMINA LA CONCENTRACION DE SODIO Y POTASIO EN LAS SOLUCIONES

Para medir la concentración de Na+ y K + en soluciones como las que estamos describiendo y también en muestras de plasma y orina, lo habitual es usar un FOTOMETRO DE LLAMA, un instrumento basado en qua todo metal, al ser calentado a una tempeatura suficiente, EMITE una luz caracteristica. Hágase la prueba de arrimar a una llama un alarnbre de cobre y se verá que la llama toma un color verdoso. Del mismo modo, la luz caracterfstica del Na + es amarilla, la del K+ rojo-violaceo, etc. La reacción que le da origen se puede escribir, para el Na+ , por ejamplo:

$$Na^+ + \text{calor} \lozenge Na^{+\cdot} \lozenge Na^+ + h \cdot v$$

donde $Na^{+\cdot}$ .presenta al sodio en el estado excitado, qua alcanza la estabilidad emitiendo un FOTON, caracterizado por h, la constants de Plank, y v, la frecuencia de la radiación. El aparato tendrfa la disposición siguiente:



(N) es un nebulizador donde se imezcla la muestra (M) con aire a presión, llegando por una tuberia al quemador (Q) alimentado con gas. La intensidad de luz emitida por el quemador es transformada en corriente eléctrica por una fotocélula y medida con una amperímetro. El filtro (F) deja pasar, si en la muestra hay varios metales, la longitud de onda caracteristica de la sustancia que se quiere medir. Por supesto, el fotómetro debe ser calibrado usando standards (soluciones con concentraciones conocidas del elemento a medir)

- Equivalentes, miliequivalentes y soluciones normales

Es conveniente, ahora, encontrar una manera de expresar el número de VALENCIAS que hay en una determinada masa de sustancia. El **mol** ya no nos sirve porque, como se vio, en 1 mol de una sustancia puede haber el doble de valencias que en 1 mol de otra, a pesar de tener el mismo número de iones.

Podemos usar el término EOUIVALENTE, que definiremos como:

> 1 EQUIVALENTE (Eq) de cualquier sustancia contiene 1 mol de valencias = $6{,}02 \cdot 10^{23}$ valencias.

y la unidad más usada, en Medicina:

> 1 MILIEQUIVALENTE (mEq) de cualquier sustancia contiene 1 milimol de valencias = $6{,}02 \cdot 10^{20}$ valencias.

Por supuesto que al hablar de "cualquier sustancia" nos estamos refiriendo a las SUSTANCIAS OUE SE DISOCIAN EN IONES. No tiene sentido decir "miliequivalentes de glucosa", por ejemplo, ya que es una molécula neutra, que no se disocia en iones. En química es habitual indicar la concentración de una solución diciendo, por ejemplo, **"una solución 1 NORMAL(1 N)".** Esto significa que es una solución que contiene 1 equivalente de un determinado ion por litro de solución. Es más conveniente, como hemos señalado en otros casos, dar siempre las unidades completas (1000 mEq/L).

Con estas nuevas unidades, podemos volver a la solución comercial "Normosol-R con Dextrosa" y expresar las concentraciones iónicas en miliequivalentes por litro de solución. Entonces:

90 mmol/L de NaCl { 90 mEq/L de Na^+ ; 90 mEq/L de Cl^-

1,47 mmol L de $MgCl_2$ { 2,94 mEq/L de Mg^{2+} ; 2,94 mEq/L de Cl^-

¿ COMO SE CALCULAN LOS MILIEEQUIVALENTES POR LITRO DE UNA SOLUCION?

Para calcular cuantos miliequivalentes de un determinado ion puede aportar una sal a la solución se debe, antes que nada, conocer su "formula". Una simple observación de la formula del cloruro de calcio (CaCl2) nos indicará que hay dos cloruros por cada calcio y, como el ion cloruro es monovalente (Cl-), obviamente el calcio es divalente (Ca^{2+}). Si el peso molecular del $CaCl_2$ es 111 (111 g/ mol), podemos decir que en cada 111 g de $CaCl_2$ hay 2000 mmol de Cl- y 1000 mmol de Ca^{2+}. Como el calcio es divalente, hay 2000 mEq de Ca2+ y, por supuesto, 2000 mEq de Cl-. Si, por ejemplo, se disuelven 3,5 g de CaCl2 para formar 1 litro de solución, tendremos:

111 g $CaCl_2$ ..... 2000 mEq Ca2+

3,5 g $CaCl_2$ ..... x = 63 mEq Ca^{2+}

Sin ningún otro cálculo, podemos afirmar que la solución tiene una concentración de 63 mEq/ L de Ca^{2+} y de 63 mEq/L de Cl^-. Para moléculas aparentemente más complejas, como las de gluconato de calcio, el cálculo es similar ya que allí hay 2 iones gluconato y un ion calcio por molécula (ver Tabla I.IV). Para sales como el NaCl o el Lactato o gluconato de sodio el calculo es directo como se vio en el texto.

Un método alternativo es calcular primero cuanto pesa, en gramos, un EQUIVALENTE GRAMO. El calcio tiene un peso atómico de 40 y su valencia es 2. Su equivalente gramo es 20 y cada vez que se agreguen 20 g de Ca2+ a una solución, se habrá puesto 1 equivalente. El peso molecular de $CaCl_2$ es 111 g/mol porque hay 2 Cl^-, con 35,5 g cada uno y un Ca^{2+} con 40. Por lo tanto, siguiendo con el razonamiento, si el equivalente gramo es 20, en 111 g de $CaCl_2$ hay 2 equivalentes o 2000 mEq de Ca^{2+}

Aunque es un método correcto, es algo engorroso e incluye muchos pasos, lo que aumenta la posibilidad de error. No será usado en este libro, salvo cuando se quiera, **demostrar** algo.

Se puede hacer el cálculo para todos los aniones y cationes de la solución y se verá que SIEMPRE la concentración de ANIONES, expresada en MILIEQUIVALENTES, es IGUAL a la concentración de CATIONES, también expresada en MILIEQUIVALENTES. Como en la SOLUCION no hay SALES sino sus iones, la concentración de Cl^- en la solución será la SUMA de los MILIEQUIVALENTES de Cl^- aportados por el NaCl, el $CaCl_2$ y el KCl. Del mismo modo, la concentración de Na^+ resultará de la suma de TODOS los Na^+ aportados por la disociación de todas y cada una de **las** moléculas que contengan sodio.

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAPITULO 1
CONTINUA PARTE 3

Capítulo 1 PARTE 3/4

1.8 COMPOSICION ELECTROLITICA DE LOS FLUIDOS CORPORALES

De la misma manera que en las soluciones no hay SALES sino sus IONES, en los líquidos orgánicos, como el PLASMA, el LIQUIDO INTERSTICIAL y el CITOSOL, se hablará de la concentración de Na^{+}, Cl^{-}, $HPO_4^{=}$, Ca^{2+}, etc. En estos fluidos también se mantendrá la ELECTRONEUTRALIDAD de las soluciones y la suma de los cationes será igual a la suma de los aniones. La Tabla 1.VIII resume la composición iónica del **plasma humano**.

El **líquido intersticial**, por su parte, tiene, en lo que a electrolitos se refiere, una composición muy similar a la del plasma. Esto es debido a que el agua y los electrolitos pueden difundir libremente a través del endotelio de los capilares, equilibrándose las concentraciones. Las **proteínas plasmáticas**, por el contrario, no atraviesan esta barrera (o lo hacen en muy pequeña cantidad). Si las proteínas fueran moléculas eléctricamente neutras, como la glucosa o la urea, no habría problema en aceptar que las composiciones iónicas del plasma y el líquido intersticial son exactamente iguales. Sin embargo, las proteínas son ANFOTEROS que se comportan como ANIONES a un determinado pH y como CATIONES a otro. Al pH del plasma (7,4) las proteínas se comportan como aniones y se las suele representar como Pr^{-}. Sin embargo, **no deben ser consideradas como monovalentes**, a pesar de que se las indica con sólo una valencia NEGATIVA (ver más adelante).

En estas condiciones, si hay Pr^{-} en el plasma y no hay Pr^{-} en el intersticio, cabe preguntarse cómo es que **ambas** son soluciones eléctricamente neutras. Si no hay otra sustancia que reemplace a las proteínas en el intersticio, lo único que puede haber ocurrido es UNA DISTRIBUCION de iones entre el plasma y el intersticio

INDICE - Parte 3 **Pág**

1.8 COMPOSICION ELECTROLITICA DE LOS FLUIDOS CORPORALES 1

1.9 CONCENTRACION DE AGUA Y DE SOLUTOS TOTALES 2

- Punto de congelación, punro de ebullición presión de vapor y presión osmotica 4

- Descenso crioscópico del plasma 5

1.10 OSMOLALIDAD Y OSMOLARIDAD 7

- Cálculo de la osmolalidad 8

- Valores del coeficiente g 10

1.1 1 CONCENTRACION DE HIDRO-GENIONES EN SOLUCIONES Y LIQUIDOS BIOLOGICOS 11

- pH y sistemas amortiguadores, “buffer” o tampón 12

1.12 **CONCENTRACIONES DE GASES EN SOLUCIONES Y LIQUIDOS BIOLOGICOS.** 13

- Composición del aire atmosférico 14
- Presión atmosférica 14
- Presión parcial 14
- Gases en una solución 14

Esta redistribución haría que el "espacio" negativo dejado por las proteínas en el intersticio sea cubierto por la llegada de otros iones negativos desde el plasma. Obviamente, estos iones deben ser DIFUSIBLES a través de la membrana endotelial.

La redistribución iónica ocurre de acuerdo al llamado EQUILIBRIO DONNAN, que será tratado, con todo detalle, al hablar de los potenciales de equilibrio. Aquí, muy sencillamente, podemos imaginar que la ausencia de Pr^- en el intersticial debe determinar que allí haya una **mayor** cantidad de ANIONES no proteicos o DIFUSIBLES que en el plasma. Siendo el Cl^-, como se ve en la Tabla 1.VIII, el anión que se encuentra en mayor concentración, podemos suponer que la concentración de Cl^- será algo MAYOR en el intersticio que en el plasma. Inversamente, el Na^+ tiene una concentración en plasma un poco mayor que la concentración en el líquido intersticial. De un modo muy general, se puede decir que la concentración de iones DIFUSIBLES en el intersticio es algo mayor que la concen- tración de iones difusibles en el plasma.

¿Cuánto más Cl^- hay en el líquido intersticial que en el plasma? Esta redistribución de iones negativos y positivos por la existencia de un ion no difusible, como es la Pr^-, es del orden del 5%. Esto significa que si en el plasma la concentración de Cl^- es de 102 mEq/L, en el interstícial será de 102 . 1,05 = 107,1 mEq/L. La diferencia, como se ve, no es muy grande y, para la práctica médica, resultará más sencillo, cuando se hable de la concentración de electrolitos en plasma e intersticial, pensar en la concentración de electrolitos en un solo compartimiento, el EXTRACELULAR (EC). El Na^+, por su parte, tendrá una concentración de 140 mEq/L en el plasma y, de acuerdo este razonamiento, su concentración en el líquido interticial deberá algo menor. Sin embargo, a los fines prácticos se puede aceptar que la concentración de Na^+ es de 140 mEq/L en TODO el extracelular.

1.9 CONCENTRACION DE AGUA Y DE SOLUTOS TOTALES

Volvamos por un momento al sistema de dos compartimientos separados por una membrana que describimos en la pág. 14 y que reproducimos en la Fig. 1.15.

En el compartimiento 1 hay, en un caso, 830 mmol/L de urea y 277 mmol/L de glucosa en el otro. Hay, sin ninguna duda, más partículas de urea, por unidad de volumen, que partículas de glucosa.

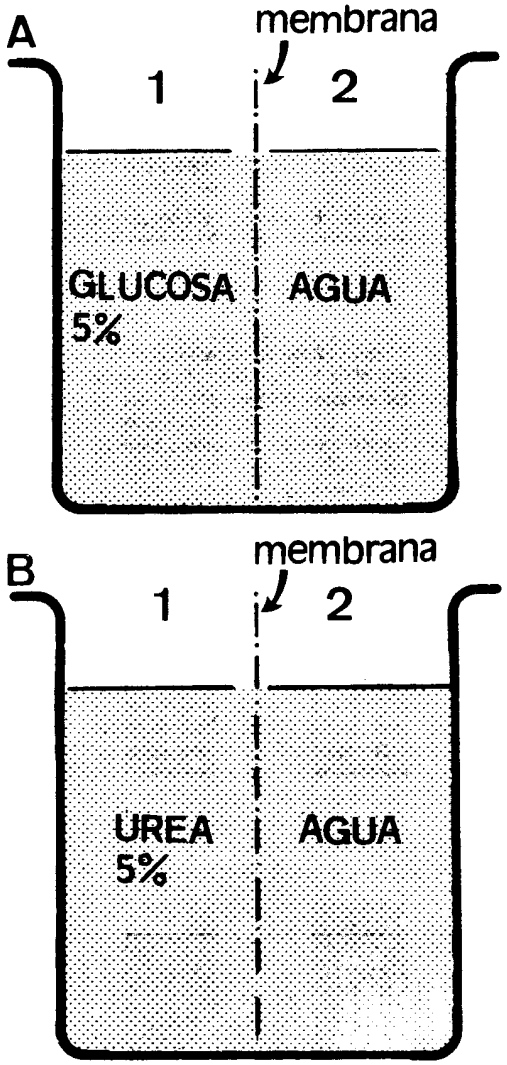


FIG. 1.15 LA SOLUCION DE UREA AL 5% TIENE 880 mmol/L Y LA SOLUCION DE GLUCOSA AL 5% TIENE 277 mmol/lL

. No es difícil imaginar que si en la solución de UREA hay más partículas de soluto que en la solución de glucosa, TIENE que haber allí **menos** partículas de agua. El mismo razonamiento vale para el compartimiento que contiene glucosa. Si allí hay **menos** glucosa, tiene que haber más agua.

Este concepto de CONCENTRACION DE AGUA es fundamental para entender procesos tan elementales como la difusión y la ósmosis. Nótese, como ya dijimos (pág.19), que se puede calcular la concentración, en mol/L. de 1 litro de agua pura. Si el pm del H_2O es 18 (18 g/mol) y 1 litro es igual a 1 kg = 1000 g, entonces:

18 g ..... 1 mol
1000 g ..... x = 55,5 mol

]

Entonces, el agua tiene una concentración de 55,5 mol/L. Si ahora se prepara una solución que contiene, por ejemplo, agua y glucosa, no hay duda de que la concentración de agua de la solución es menor que la del agua pura.

Cada SOLUTO ocupará, en una solución, un VOLUMEN que se conoce como VOLUMEN MOLAR PARCIAL. Esto es, el volumen que ocupa 1 mol de esa sustancia: **la concentración de agua disminuirá a medida que aumente el volumen ocupado por los solutos.** Este razonamiento se complica enormente cuando se analizan situaciones en las que intervienen soluciones complejas, formadas por varias sustancias. Así, en la Fig. 1.16, hay un recipiente en el que una membrana crea dos compartimientos. Imaginemos que en el lado 1 ponemos **plasma** de un determinado paciente y, en el lado 2, **plasma** de otro paciente.

¿Cómo hacemos para saber cuál de los dos plasmas tiene mayor **concentración de agua**? Por supuesto que hay mayor concentración de agua en el plasma donde hay menor concentración de **solutos**. Habría, entonces, que medir la concentración de glucosa, urea, Na^+, Cl^-, $SO_4^=$, Pr^-, ácido úrico, etc., etc, y de este modo TRATAR de averiguar cuál de los dos plasmas tiene más solutos. Como se puede suponer, se trataría de una operación muy larga, muy costosa y de resultados poco confiables. Debemos tener algún método que nos permita medir, en una sola operación, la CONCENTRACION TOTAL DE PARTICULAS en la solución y, de ese modo, deducir cuál de los dos plasmas tiene mayor concentración de agua.

TABLA 1.VIII COMPOSICION ELECTROLITICA DEL PLASMA HUMANO

CATIONES	**mEq/L**
Sodio (Na^+)	142
Potasio (K^+)	4
Calcio (Ca^{2+})	5
Magnesio (Mg^{2+})	2
TOTAL DE CATIONES	**153**
ANIONES	
Cloruro (Cl^-)	102
Bicarbonato (HCO_3^-)	26
Fosfato ($HPO_4^=$)	2
Sulfato ($SO_4^=$)	1
Acidos orgánicos	6
Proteïnas	16
TOTAL DE ANIONES	**153**

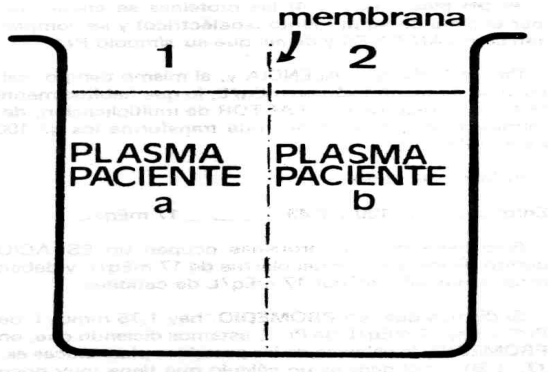


FIG. 1.16 ¿ COMO SE PUEDE SABER CUAL DE LOS DOS PLASMAS TIENE UNA MAYOR CONCEN-TRACION DE AGUA**?**

- Punto de congelación, punto de ebullición, presión de vapor y presión osmótica

El AGUA tiene características muy definidas y conocidas, como que a **nivel del mar** CONGELA a 0°C, entra en EBULLICION a 100°C, tiene una PRESION DE VAPOR de 47 mm Hg a 37°C, etc. ¿Qué pasa si le agregamos algunos solutos al agua? Congela a **menos** de 0°C **(disminución del punto de congelación),** hierve a **más** de 100°C **(ascenso ebulloscópico),** tiene una presión de vapor menor y aparece la llamada **presión osmótica**. Todos estos cambios en las propiedades del agua ocurren al mismo tiempo, por lo que se las llama PROPIEDADES COLIGATIVAS de las soluciones, para indicar que van coligadas, juntas.

De todas estas propiedades coligativas, la más fácil de medir en los fluidos biológicos es la disminución del punto de congelación o DESCENSO CRIOSCOPICO. Bastará determinar con un termómetro, ya sea de mercurio o electrónico, la temperatura a la que congela el agua. Luego, con el mismo instrumento, determinar la temperatura a que congela la solución. Entonces:

Descenso crioscópico = (temperatura de congelación del agua) - (temperatura de congelación de la solución)

En símbolos:

$$\Delta t_c = t_c \text{ agua} - t_c \text{ solución}$$

Lo importante es que existe una PROPORCIONALIDAD entre el número de partículas de soluto que hay en la solución y el descenso crioscópico:

$\Delta t_c \propto$ número de partículas de soluto en solución

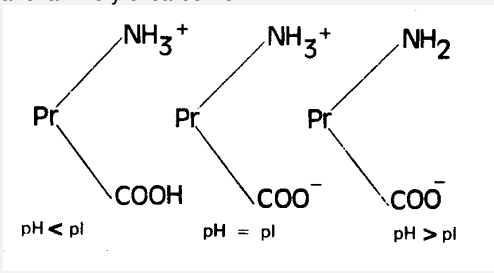
$$\Delta t_C = K_C \cdot \text{OSMOLALIDAD}$$

La OSMOLALIDAD es el término que nos interesa, ya que es el que nos indicará el número de partículas de soluto que hay con respecto al agua

.

LAS VALENCIAS DE LAS PROTEINAS PLASMATICAS

El nombre de "proteínas plasmáticas" se usa para señalar, en el plasma sanguíneo, la presencia de un grupo bastante heterogéneo de proteínas, de muy distintos pesos moleculares y estructuras. La concentración de PROTEINAS TOTALES en el plasma humano, es de alrededor de 7 g/ 100 mL, correspondiendo la fracción mayor a la ALBUMINA, con casi 4 g/ 100 mL. El resto se distribuye entre a[amplio grupo de las GLOBULINAS y el FIBRINOGENO. No habiendo posibilidad de asignar un peso molecular único a estos grupos de proteínas, no hay modo de expresar su concentración en milimoles por litro. Lo máximo que se puede hacer es, como hicimos en antes, decir que si se supone que el peso molecular PROMEDIO as de 54000, la concentración de proteínas SERIA de 1,30 mmol/ L. Algo similar ocurre cuando se les quiere signar una VALENCIA a las proteínas. Estas tienen dos grupos que le pueden dar ctividad iónica: el amino y el carboxilo



Al pH plasmático (7,4) las proteínas se encuentran por encima de su pI (punto isoeléctrico) y se compartan como ANIONES y de allí que su símbolo **Pr-** Para calcular su VALENCIA y, al mismo tiempo, calcular su concentración en mEq/L, lo que habitualmente se hace es recurrir a un FACTOR de multiplicación, de- terminado empíricamente , que transforme los g/ 100 mL en mEq/ L. El factor es: 2,43 Entonces: 7 g/ 100 . 2,43 - 17 mEq/ L .Esto haría quo las proteínas ocupen un ESPACIO dentro de los aniones del plasma de 17 mEq/ L y deban estar acompañadas por 17 mEq/L de cationes. Si dijimos que, en PROMEDIO, hay 1,75 mmol/L de Pr - y hay 17 mEq/ L de Pr -, estamos diciendo que, en PROMEDIO, la valencia de las proteínas plasmáticas es, 17/ 1,30 = 13 paro es un cálculo que tiene muy poco valor práctico.

K_c, por su parte, es una constante de proporcionalidad que depende SOLO del solvente. Como aquí siempre usaremos **agua**, tenemos que utilizar como K_c la CONSTANTE CRIOSCOPICA DEL AGUA, que vale:

$$K_{c\ agua} = -\ 1{,}86\,°C/Osmol$$

Esto quiere decir que cada vez que a 1 kg de agua pura se le agrega 1 OSMOL de cualquier sustancia, la solución formada ya no congelará a 0°C, sino a -1,86°C. (1,86°C bajo cero). Pero, ¿qué es un OSMOL? Se lo puede definir diciendo que:

1 OSMOL ES LA CANTIDAD OE SUSTANCIA QUE CONTIENE 1 MOL DE PARTICULAS.

Sin embargo, es preferible. siguiendo con el razonamiento del descenso crioscópico, decir que:

> OSMOL ES LA CANTIDAD OE CUALQUIER SUSTANCIA QUE, AGREGADO A 1 LITRO DE AGUA, HACE DESCENDER LA TEMPERATURA DE CONGE-LACION DEL AGUA EN 1,86°C
> (1 Osm = 1000 mOsm)

- Descenso crioscópico del plasma

Si se congelan varias muestras de plasma humano normal, se verá que se forman cristales de hielo a temperaturas que varían entre -0,53
y -0,55°C. por la fórmula anterior:

$$\Delta t_C = K_C \,.\, \text{Osmolalidad} = K_C \,.\, \text{Osm/kg de agua}$$

$$\text{Osmolalidad} = \Delta t_C / K_C = \frac{0{,}53 \text{ a } 0{,}55}{1{,}86} = 0{,}285 \text{ a } 0{,}295 \text{ Osm/kg}$$

$$= 285 \text{ a } 295 \text{ mOsm/kg de agua}$$

LA ELECTRONEUTRALIDAD DEL PLASMA Y LA BRECHA DE LOS ANIONES (ANION GAP).

En la Tabla 1. VIII se mostró como la suma de los aniones es igual a la suma de los cationes. En la práctica es muy poco frecuente que se midan TODOS los compuestos de esta lista y, por lo general, los laboratorios informan sólo la concentración de los cationes Na^+ y K^+ y de los aniones Cl^- y $HC0_3^-$. Si se suman las concentraciones de sodio y de potasio (142 + 4 = 148 mEq/L), se verá que es mayor a la de cloruro y bicarbonato (102 + 6 = 128 mEq/L). A esta diferencia se la llama "ANIONES NO MEDIDOS", "BRECHA DE LOS ANIONES" o, en inglés "ANION GAP" y oscila, en condiciones normales, entre 17 y 20 mEq/L. Un aumento de esta diferencia entre aniones y cationes se debe, generalmente, a un aumento de los ANIONES no medidos, como fosfato, el sulfato, las proteínas y los ácidos orgánicos. Como el Ca^{2+} el Mg^{2+} están en baja concentración es muy raro que exista, en la práctica médica, una disminución de estos cationes capaz de aumentar la diferencia entre aniones y cationes medidos. Un aumento de la "ANION GAP" se suele tomar como característica de la ACIDOSIS METABOLICA. (Ver Cap. 8).

Entonces, el plasma humano normal tiene osmolalidades **comprendidas** entre 0,295 y 0,295 Osm/kg de aaua. Más fácilmente, que el plasma humano es una solución de 285 a 295 miliosmoles por kilogramo de agua (285 a 295 mOsm/kg).

¿Oué PARTICULAS de solutos hay en el plasma? Como ya sabemos, hay electrolitos, como el Na^+, el Cl^-, el K^+, no electrolitos, como la urea y la glucosa, sustancias de alto peso molecular, como los lípidos y las proteínas y muchas otras que están en baja concentración, como las vitaminas, por ejemplo. Todas ellas JUNTAS determinan el descenso crioscópico y la osmolalidad del plasma. Ahora bien: ¿hay alguna que aporte, al total, proporcionalmente un número mayor de partículas? Veamos el caso de las proteínas. En el plasma hay una concentración de proteínas de alrededor de 70 g/L. Aunque hay proteínas de muy diversos pesos moleculares, se puede tomar un peso molecular promedio de 54000. Entonces:

54000 g Pr^- ..... 1000 mmol
70 g Pr^- ..... x = 1,3 mmol

Por lo tanto, en 1 litro de plasma, las proteínas aportan 1,3 mmoles de PARTICULAS. En contraposición, veamos el caso del Na^+. Su concentración es de 140 mEq/L y como es monovalente podemos hablar de una concentración de 140 mmol/L. Si ahora pensamos que el Na^+, por estar cargado positivamente, TIENE que estar acompañado de una cantidad equivalente de aniones, es fácil ver que hay:

140 mmol de Na^+ + 140 mmol de aniones acompañantes

Esto significa que el Na^+, directa o indirectamente, aporta 280 mmoles de partículas. Si el plasma tiene una osmolalidad de 290 mOsm/kg, es fácil concluir que la mayor parte de la osmolalidad del plasma esta determinada por el Na^+. ¿Oué importancia tiene esto? Que, en la mayoría de los casos, los cambios en la osmolalidad plasmática se deben a cambios en la concentración del Na^+. Una fórmula que se puede usar para calcular, aproximadamente, la osmolaridad del plasma, en especial si se carece del aparato para medir el descenso crioscópico (OSMOMETRO) es la siguiente:

$$(Na^+ + K^+) . 2 + \text{urea} + \text{glucosa} = \text{osmolalidad}$$

¿SUERO 0 PLASMA?

EL PLASMA ES LO QUE SE OBTIENE CUANDO SE EXTRAE UNA MUESTRA DE SANGRE, SE LA COLOCA EN UN TUBO CON ANTICOAGULANTE Y SE SEPARA, POR CENTRI-FUGACION, EL SOBRENADANTE (PLASMA) DE LOS GLOBULOS. EL SUERO SE OBTIENE DEL MISMO MODO, PERO DE UNA MUESTRA A LA QUE NO SE HA AGREGADO ANTICOAGULANTE. EN EL SUERO APARECE UN AGREGADO PROTEICO (RED DE FIBRINA) QUE NO ESTA EN SOLL)CION Y QUE SE SUELE DESCARTAR AL PREPARAR LA MUESTRA PARA DETERMINAR LA CONCENTRACION DE LA SUSTANCIA EN ESTUDIO PARA MEDIR ELECTROLITOS 0 SUSTANCIAS DISUELTAS EN EL AGUA PLASMATICA COMO UREA, GLUCOSA, ETC., DA LO MISMO USAR SUERO 0 PLASMA. Si SE QUIERE MEDIR PROTEINAS TOTALES, POR SUPUESTO QUE DEBE USARSE PLASMA.
NO SE DEBE USAR EL NOMBRE DE “SUERO” PARA DESIGNAR LAS S0LUCIONES PARA INYECCION ENDOVENOSA. (NaCl, KCl, SOLUCION RINGER, ETC.)

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 4 CON SUS 2 PARTES PLANTEADO AL FINAL DE ESTE CAPITULO

Nótese que se multiplica por 2 la concentración (en mEq/L) de Na^+ y de K^+ para incluir el efecto de los aniones que los acompañan. La concentración de urea y de glucosa debe estar expresada en mmol/L.

1.10 OSMOLALIDAD Y OSMOLARIDAD

Osmolalidad y osmolaridad son dos términos que se usan para expresar la concentración de solutos totales u OSMOLES de una solución. En la OSMOLALIDAD, la concentración queda expresada como:

Osmolalidad = osmoles por kilogramo de agua

Su unidad, en medicina: miliosmoles por kilogramo de agua (mOsm/kg)

En la OSMOLARIDAD, la concentración queda expresada como:

Osmolaridad = osmoles por litro de solución

Su unidad, en medicina: miliosmoles por litro de solución (mOsm/L)

La teoría fisicoquímica indica que debe usarse osmolalidad, ya que los osmoles están disueltos SOLO en el agua y no en todo el volumen de la solución: ésta tiene un cierto volumen ocupado por los solutos. Sin embargo, debemos saber que hay veces en que la diferencia entre una y otra manera de expresar y preparar una solución es mínima y por lo tanto puede usarse mOsm/kg o mOsm/L indistintamente. Por el contrario, en otros casos, la diferencia es grande y se hace OBLIGATORIO usar mOsm/kg.

Hagamos un experimento sencillo: coloquemos un cierto volumen de plasma en una estufa, a temperatura moderada, hasta obtener un residuo sólido. Este tendrá un volumen de unos 7 cm^3 por cada 100 cm^3 de plasma, lo que quiere decir que había 93 cm^3 de agua que se han evaporado. De los 7 cm^3 del residuo sólido, la casi totalidad esta ocupada por proteínas y lípidos. Como se ve en la Fig. 1.17a), si en ese plasma se midió una **osmolalidad** de 290 mOsm/kg, allí hay una **osmolaridad de 270 mOsm/L.** ¿Es ésta una diferencia importante? A primera vista pareciera que sí, pero antes de decidir hagamos el

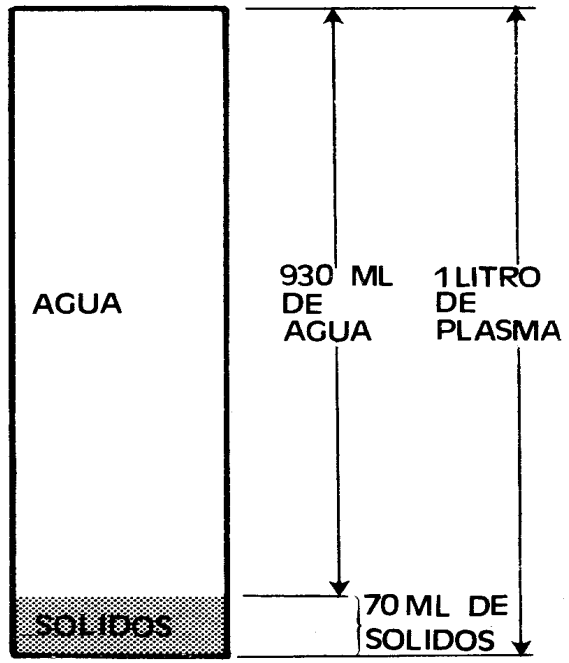


FIG.17 a) EL PLASMA HUMANO ESTA FORMADO POR AGUA Y UNA CIERTA CANTIDAD DE SOLUTOS. Y 'DE LOS ELECTROLITOS, EL SODIO Y SUS ANIONES ACOMPAÑANTES ES EL MAS ABUNDANTE Y ESTA FORMANDO UNA SOLUCION VERDADERA CON AL AGUA. LOS LIPIDOS Y PROTEINAS DEL PLASMA, SI BIEN APORTAN POCOS OSMOLES CONSTITUYEN LA MAYORIA DEL RESIDUO SOLIDO. SI EN UN LITRO DE PLASMA HAY 70 mL DE SOLIDOS Y 930 mL DE AGUA, LA OSMOLARIDAD SERIA DE 271 MILIOSMOLES POR 0,930 mL DE AGUA PLASMATICA (290 mOsm/L DE AGUA)

mismo procedimiento con una solución de Na^+ de 0,9 g%, que tiene una osmolalidad muy parecida a la del plasma. Al desecar la solución nos encontramos:

Solución de NaCl 0,9% : Volumen total: 100 cm^3
Residuo sólido: 1,25 cm^3
Agua: 98,75 cm^3

Como muestra la Fig. 1.17b), si la osmolalidad de esta solución es de 290 mOsm/kg, su osmolaridad es de 286 mOsm/L. La diferencia es muchísimo menor que en el caso del plasma.

Con este experimento podemos concluir que para soluciones sencillas, como NaCl 0,9%, glucosa 5%, solución Ringer, etc., se puede usar tanto mOsm/kg como mOsm/L. Para el plasma tenemos que usar la osmolalidad, en mOsm/kg, máxime cuando las ***hiperlipidemias y disproteinemias*** *pueden alterar la proporción de sólidos/agua del plasma (ver la Nota Aparte: HIPERLIPIDEMIAS, DISPROTEINEMIAS Y OSMOLALIDAD PLASMATICA)*

- Cálculo de la osmolalidad

La definición de OSMOL. que hemos dado en 1.9, como la cantidad de sustancia necesaria para que el punto de congelación de la solución sea 1,86°C más bajo que el del agua, es correcta, pero nos plantea un problema práctico. Si tenemos, por ejemplo, agua, glucosa y una balanza, ¿cómo hacemos para preparar, por ejemplo, una solución de 1000 mOsm/kg? Podríamons ir PROBANDO e ir agregando, a 1 kg de agua, glucosa hasta que el punto de congelación de la solución formada sea -1.86°C. Después de este largo y tedioso proceso nos encontrariamos que hemos agregado 180 g de glucosa. Esto es muy lógico, si recordamos la otra definición de OSMOL: la cantidad de sustancia que contiene 1 MOL de particulas. Como la glucosa está formada por moléculas que no se disocian en agua, en 1 mol de glucosa hay 1 mol de partículas elementales y, claro está, 1 OSMOL ó 1000 MIILIOSMOLES. Como el peso molecular de la glucosa es 180 (180 g/mol), al disolver 180 g de glucosa en 1 kg de agua, el descenso crioscópico debe ser de -1,86 °C.

Si la solución de GLUCOSA que se quiere preparar es de 280 mOsm/kg, bastará calcular:

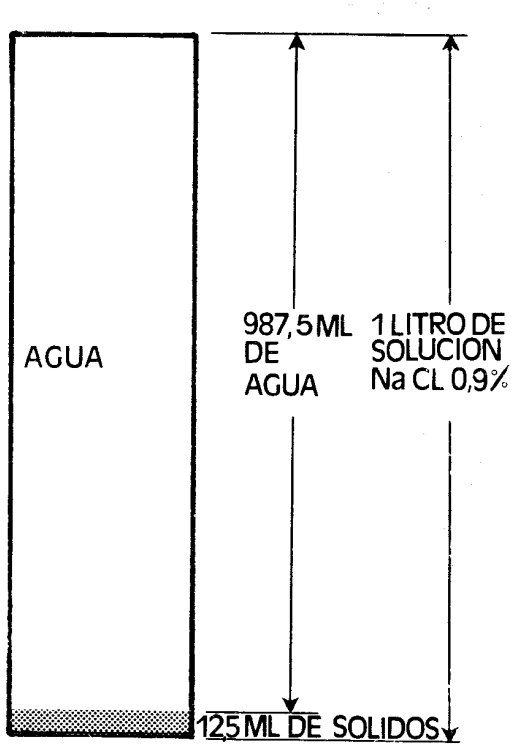


FIG. 1.17B. EN UNA SOLUCION DE NaCl AL 0,9%, LA TOTALIDAD DE LOS OSMOLES ESTAN DISUELTOS EN EL AGUA DE LA SOLUCION. COMO EL RESIDUO SOLIDO ES PEQUEÑO, LA DIFERENCIA ENTRE OSMOLALIDAD Y OSMOLARIDAD ES MUCHO MENOR QUE EN EL CASO DEL PLASMA

. 1000 mOsm/kg ..... 180 g glucosa / kg de agua

280 mOsm/kg ..... x = 50,4 g de glucosa / kg de agua

Si la solución que se quiere preparar fuera de CLORURO DE SO- DIO, podríamos hacer el mismo ensayo: ir disolviendo NaCl en 1 kg de agua y ver con cuánta cantidad se alcanza un descenso crioscópico de -1,86°C. Como el peso molecular del NaCl es 58,5, siguiendo el mismo razonamiento de la glucosa, podríamos, equivocadamente, pensar que esa temperatura se alcanza cuando se han disuelto 58,5 g de NaCl, 1 mol. No es así porque el NaCl, ya lo sabemos, es un electrolito que se disocia en 2 partículas por molécula. En base a esto podríamos decir que bastará disolver 58,5/ 2 = 29,25 g de NaCl en 1 kg de agua para obtener 500 mmol de Na^++ y 500 mmol de Cl^-, los que darían 1000 mOsm/kg. Hagamos ahora la prueba: midamos el descenso criscópico de esta solución de 29,25 g de NaCl en 1 kg de agua: si da -1,86°C, el razonamiento era correcto.

El resultado es: $\Delta t_c = -1.71°C$

Si calculamos la osmolalidad de esta solución que ESPERABAMOS que tuviera 1000 mosm/kg:

$$\text{Osmolalidad} = \frac{\Delta t_c}{K_c} = \frac{-1,71°C}{-1,86°C / Osm \,.\, kg^1} = 0,919 \text{ Osm / kg}$$

Un análisis simple de estos resultados nos llevaría a pensar que no todo el NaCl se ha disociado en Na^+ y Cl^- : **parecería** como si algunas moléculas hubieran quedado como NaCl. Esto no es cierto, en medida en que el NaCl es un **electrolito fuerte** y su disociación es total (ver Pág. 24). Lo que ha ocurrido es que, por la alta concentración, ha habido atracción electroestática entre los iones Na^+ y Cl^-, impidiendo que éstos actúen como partículas TOTALMENTE INDEPENDIENTES.

Como en otros casos similares a éste, ésta desviación de comportamiento esperado o IDEAL se corrige por medio de un coeficiente. En este caso, el COEFICIENTE OSMOTICO **g** que resulta de:

HIPERLIPIDEMIAS, DISPROTEINEMIAS y OSMOLALIDAD PLASMATICA

Dentro del término general de HIPERLIPIDEMIAS se describe un conjunto de desórdenes del metabolismo de los lípidos que llevan el aumento de su concentración en plasma. De los lípidos del plasma, la fracción mis importante, desde el punto de vista médico, esta formada por las LIPOPROTEINAS. Estas son partículas, de alto peso molecular, que sirven de transportadores, dentro del plasma, al colesterol y a los triglicigéridos. Las lipoproteínas no son, tampoco, un grupo homogéneo, pero lo importante es que el aumento de algunas de sus fracciones parecen estar asociadas el desarrollo de la ateroesclerosis. Esta hipótesis se ve reforzada por el hecho de qua los pacientes aquejados de “hiperlipidemia familiar”, una enfermedad hereditaria del metabolismo de las lipoproteínas, tienen una muy alta tendencia a desarrollar ateroesclerosis en la juventud. En las DISPROTEINEMIAS, por su parte, hay un aumento de la concentración plasmática de protefnas, debida, por lo general, a la aparición de proteínas anormales. Su hallazgo permite orientarse hacia el diagnóstico de la enfermedad causal. En las HIPER-LIPIDEMIAS y en las DISPROTEINEMIAS, los sólidos del plasma aumentan notablemente y la diferencia entre osmolaridad y osmolalidad también aumenta. Calcule, para probar esto, la concentración de osmoles, en sus dos formas, en un plasma con 14% de residuo sólido.

$$g = \frac{\Delta t_C \text{ observado}}{\Delta t_C \text{ calculado}}$$

En nuestro caso:

$$g = \frac{-1{,}71\,°C}{-1{,}86\,°C} = 0{,}919$$

Del mismo modo:

$$g = \frac{\text{osmolalidad observada}}{\text{osmolalidad calculada}} = \frac{919 \text{ mOsm/kg}}{1000 \text{ mOsm/kg}} = 0{,}919$$

En pocas palabras, que esperábamos que 500 milimoles de NaCl nos dieran una solución de 1000 mOsm/kg, pero sólo nos ha dado 919 mOsm/kg. Podemos, ahora, usar una fórmula general para calcular la osmolalidad del NaCl a partir de su concentración en moles

.

$$\text{OSMOLALIDAD} = \text{mOsm/kg} = \text{mmol} / \text{kg} \,.\, v \,.\, g$$

Donde **v** es el número de partículas en que se disocia la molécula, **g** es el coeficiente osmótico y mmol/kg sería la concentración molal de NaCl o cualquier otra sustancia. Si, como es habitual, se dispone de la concentración en mmol/L (molar), por lo visto en párrafos anteriores, no hay inconveniente en usar:

$$\text{OSMOLALIDAD} = \text{mOsm/kg} \approx \text{mmol} / \text{L} \,.\, v \,.\, g$$

- Valores del coeficiente g: El coeficiente osmótico **g** se aproxima a 1 cuando la solución es muy diluída. La tabla 1.IX muestra los distintos valores de g para el NaCl a distintas concentraciones. Los valores de g para el KCl son muy parecidos a los del NaCl, mientras que los valores de g para el NaH_2PO_4, Na_2SO_4, etc. son más bajos. Sin embargo, como todas estas sales se usan, en las soluciones de uso médico, en muy baja concentración, no hay inconveniente en usar el valor de g sólo para el NaCl y considerarlo igual a 1 para todas las otras sales. Lo que no se puede olvidar, en ningún caso, es de multiplicar la molaridad por **v,** el número de partículas en que se divide la molécula. En caso de duda, recúrrase a la Tabla 1.VI.

TABLA 1.I X

VALORES DEL COEFICIENTE OSMOTICO g PARA EL CLORURO DE SODIO EN SOLUCION ACUOSA (Adaptado de "Documenta Geigy Tablas Científicas", 1965).

NaCl mmol/L	g
10	0,9699
20	0,9607
30	0,9546
40	0,9500
50	0,9462
60	0,9434
70	0,9413
80	0,9395
90	0,9377
100	0,9360
110	0,9342
120	0,9326
130	0,9310
140	0,9295
150	0,9280
160	0,9266
170	0,9259
180	0,9238
190	0,9226
200	0.9214

1.11 CONCENTRACION DE HIDROGENIONES (H^+) EN SOLUCIONES Y LIQUIDOS BIOLOGICOS

En los párrafos anteriores se ha señalado que para expresar las concentraciones de diversas sustancias hay, muchas veces, necesidad de usar unidades diferentes. Así, para sustancias no-electrolíticas, se usan cosas tan simples como g/L ó mg/dL y también mmol/L. Para las concentraciones iónicas, se utilizará el mol/L y también el mmol/L, al tiempo que para la osmolaridad se usará el mOsm/kg y el mOsm/L.

La concentración de ion hidrógeno, a pesar de ser éste un catión monovalente, ha recibido un tratamiento especial: su concentración se expresa, por lo general, en términos de **pH.** ¿Por qué pH y no mEq/L? La razón es que la concentración de H^+ libres en el agua, es de 10^{-7} mEq/L o, como es monovalente, 10^{-7} mmol/L. No hay ningún inconveniente en decir que la concentración de H^+ en el agua pura es:

a) 10^{-7} mol/L
b) 0,1 µmol/L
c) 100 nmol/ L

Sin embargo, desde Sörensen, se ha usado expresar las concentraciones de H^+ como:

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

donde $[H^+]$ representa la concentración de hidrogeniones en mol/L.

Si reemplazamos, para la concentración en agua pura:

$$pH = \log \frac{1}{10^{-7}} = 7$$

ALCOHOL Y OSMOLARIDAD

El alcohol etílico es ingerido cotidianamente por un porcentaje bastante elevado de la población y es absorbido a nivel intestinal. Como los lípidos son solubles en alcohol, las membranas celulares no representan prácticamente ninguna barrera para su paso y, por lo tanto, se distribuye en toda el agua corporal, sin que existan gradientes de concentración. El grado de intoxicación alcohólica o borrachera depende de varios factores, pero en muchos lugares se ha establecido como límite, para conducir, por ejemplo, una concentración de alcohol en plasma de 50 mg/ 100 mL (0,5 g/L). Esto significa, para un sujeto de 70 kg, con 42 litros de agua corporal, una masa de 21 gramos. ¿Cuánto ha debido beber para llegar a esa cifra? Es difícil decirlo ya que el alcohol desaparece del agua corporal casi exclusivamente por metabolización hepática. Por lo tanto, suponiendo que el ritmo de metabolización es constante, la concentración de alcohol en los fluidos corporales depende de la velocidad con que el sujeta beba. y el tiempo que ha pasado desde el último trago. Para tener una idea aproximada, imaginemos que bebe tan rápidamente que no da tiempo a metabolizarse el alcohol. Los 21 gramos necesarios para llegar al límite legal se lograrán con unos 50 mL de ron, vodka o whisky ya que esta bebidas tienen una concentración de 40 a 50 g de alcohol por cada 100 mL de bebida. Una “medida” equivale 1 onza (~30 mL) por lo que bastarán menos de 2 tragos rápidos para quedar, legalmente, fuera de circulación

Es interesante notar que el alcohol se comporta como un soluto que aumenta la osmolaridad de los líquidos corporales. Sabiendo que el peso molecular del etanol es de 46 g/ mol, se puede calcular que cuando la intoxicación lo lleve al estupor o al coma con 4 g de etanol por litro, lla osmolaridad plasmática habra aumentado Si bien legalmente no tiene valor determinar el descenso crioscópico para medir la concentración de alcohol, es una buena manera de determinar la causa de un estado confusional o un coma. Hay una hiperosmolaridad con sodio normal o bajo.

Esta nomenclatura tiene la ventaja de señalar, con un solo número, el grado de ACIDEZ (pH de 0,01 a 6,99) o ALCALINIDAD (pH de 7,01 a 14) de la solución, mientras que se considera NEUTRA a aquella solución de pH 7,00. Tiene el inconveniente de no señalar directamente lo que es: una concentración iónica.

¿Oué concentración de H^+ hay en una solución de pH 5,00? Claramente hay 10^{-5} mol/L de H^+ y como 10^{-5} mmol/ L es una concentración MAYOR a 10^{-7} mol/ L, hay MAS H^+, por litro, en la solución de pH 5,00 que en la de pH 7,00. ¿Cuánto más H^+ hay en una que en otra? De 10^{-7} a 10^{-5} hay 2 órdenes de magnitud, lo que indica que la solución de pH 5 es 100 veces más concentrada, en lo que a H^+ se refiere, que la de pH 7,00. Lo anterior podría ser más fácilmente visto si la concentración de H^+ se expresara, por ejemplo, en nanomoles por litro de solución.

Así:

pH 5,00 = 10^{-5} mol/L = 10 µmol/L = 10000 nmol/L

Claramente se ve que a pH 5,00 hay 10000 nmol/L de H^+ mientras que a pH 7,00 hay 100 nmol/L, lo que nos vuelve a decir que a pH 5,00 hay 100 veces más hidrogeniones que a pH 7,00. Como tantas otras unidades, el pH persistirá por mucho tiempo, a pesar de las sugerencias para reemplazarlo por la más simple de nanomoles de H^+ por litro.

- **pH y sistemas amortiguadores, "buffer" o tampón**

Si a un 1 litro de solución, por más compleja que ésta sea, se le agregan 100 milimoles de NaCl, la concentración de Na^+ aumentará en 100 mEq/L y lo mismo pasará con el Cl^-. ¿Oué pasa si se agregan 900 nanomoles de H^+ a un litro de **agua pura**?

$$\frac{\text{masa de H+ en 1 litro de agua + H+ agregados}}{\text{volumen de la solución}} = [H^+]$$

¿MILIEQUIVALENTES O MILIMOLES POR LITRO?

Una vez que se ha comprendido el concepto de miliequivalentes y de milimoles, es fácil entender que para los iones monovalentes como el Na+, el Cl- o el K+, da lo mismo usar uno u otro de los términos ya que una solución de 100 mEq/L de K+, por ejemplo, es una solución que tiene 100 mmol/L de K+. La situación es diferente para los iones divalentes como el Ca^{2+} o el Mag $^{2+}$, en los que 100 mmol/L son 100 mEq/L. Sin embargo, el Sistema Internacional propone usar, para todas las soluciones, sean electrolíticas o no, monovalente o no, el termino mmol/L.
En todo caso, lo importante será la comprensión del concepto de electroneutralidad. El resolver el Problema 3 lo puede ayudar.

$$[H^+] = \frac{100 \text{ nmol} + 900 \text{ nmol}}{1 \text{ litro}} = 1000 \text{ nmol/L}$$

Como una concentración de H^+ de 1000 nmol/L corresponde a un pH de 6,00, diremos que el agua se ha **acidificado**.

Hasta aquí no hay diferencia entre Na^+, Cl^- e H^+. ¿Oué ocurre si en vez de agregar 900 nanomoles de H^+ al agua pura se los agregamos a una solución, como el plasma, que tiene sistemas AMORTIGUADORES como el bicarbonato, el fosfato, las proteínas, etc?

Estos sistemas "regulan" químicamente la concentración de H^+ haciendo que la variación del pH, por el agregado de H^+, sea mucho menor que en el caso del agua pura. Por lo tanto, para estas soluciones, NO VALEN los cálculos sencillos que hicimos antes y debemos utilizar razonamientos algo más complejos, cosa que haremos cuando veamos EQUILIBRIO ACIDO-BASE en el Cap. 8.

1.12 CONCENTRACIONES DE GASES EN SOLUCIONES Y LIQUIDOS BIOLOGICOS.

Para poder vivir, las células del hombre necesitan OXIGENO y éste, claro está, se encuentra en la atmósfera, el aire que nos rodea. El sistema respiratorio, con su tráquea, bronquios y alvéolos, es sólo un medio para llevarlo a la sangre, la que, a su vez, es sólo un medio para llevarlo a las células. En la SANGRE, el oxígeno tiene una CONCENTRACION que puede expresarse, como la del Na^+, Cl^-, glucosa, H^+, en milimoles/litro o cualquier otra unidad que establezca una relación entre el número de moléculas y el volumen. Sin embargo, lo habitual es, para referirse a las concentraciones de gases, hablar de PRESIONES PARCIALES. Así tendremos una presión parcial de oxígeno (PO_2). una presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2), etc. Analizaremos brevemente aquí las dos maneras de expresar las concentraciones de gases y volveremos a ellas en el Capítulo 7.

- **Composición del aire atmosférico**

El AIRE es una mezcla de gases con la composición que se detalla en la Tabla 1.X. A esta mezcla se le puede agregar, de acuerdo a las condiciones ambientales, una cierta proporción de VAPOR DE AGUA. Este es simplemente AGUA al estado gaseoso. Como la suma de las proporciones de los gases seguirá dando 100%, el agregado de vapor de agua hará que la proporción de los otros gases disminuya. En la Tabla 1.X, como no se ha dado ninguna proporción de VAPOR OE AGUA, se está hablando de AIRE SECO.

TABLA 1.X COMPOSICION DEL AIRE ATMOSFERICO (SECO)

GAS	VOLUMEN (%)	PRESION PARCIAL (mm Hg)
OXIGENO	20,98	159,44
DIOXIDO DE CARBONO	0,04	0,30
NITROGENO	78,06	593,25
OTROS	0,92	6,99
TOTAL	100	760

- Presión atmosférica

La MASA de aire que rodea la tierra ejerce, al nivel del mar. una PRESION de 1,033 kg/cm^2 que, medida en un manómetro de mercurio, equivale a una columna de 760 milímetros. Por eso se habla de:

1 Atmósfera (atm) = 760 mm Hg = 1,033 kg/cm^2

- Presión parcial

Estos 760 mm Hg son la SUMA de las presiones que ejercen CADA uno de los gases en el aire. En base a eso, y sabiendo la PROPORCION de cada gas, será fácil calcular la presión parcial. El oxígeno, por ejemplo, que tiene una proporción, en el aire atmosférico, de 20,98%, tendrá una presión parcial de:

100% ..... 760 mm Hg
20,98% ..... x = 159,44 mm Hg

Este mismo cálculo se puede hacer para todos los gases y son una forma de expresar la **concentración** de un gas. Las concentraciones de los gases, expresadas como presiones parciales se pueden encontrar, para el AIRE SECO, en la segunda columna de la Tabla 1.X.

- Gases en una solución

Las expresiones anteriores son fácilmente entendibles para las mezclas de gases, pero ¿cómo está el oxígeno, por ejemplo, en el agua? Para comprender esto hagamos un sencillo experimento (Fíg. 1.18):

Tomemos un tanque de oxígeno y, por medio de un tubo, hagámoslo burbujear en un recipiente con agua. Del oxígeno que viene del tanque, parte "entra" en el agua, formando una solución en agua y O_2, y parte regresa a la atmósfera.

El O_2 estará disuelto en el agua, como lo puede estar el Na^+, el Cl^- o cualquier otro SOLUTO. Una diferencia es que, si uno intenta agregar mucho NaCl a una solución, llegará un momento en que la solución se SATURA y aparece, en el fondo, un precipitado de NaCl. Si uno sigue burbujeando O_2 en el agua, la concentración de O_2 llega a un máximo, no se puede "meter" más O_2 y todo el oxígeno que burbujeamos se va al aire. Se llega, entonces, a un equilibrio donde la cantidad de O_2 que entra es igual a la que sale. En otros términos, la PRESION del O_2 de la atmósfera al agua se ha hecho igual a la PRESION del O_2 del agua a la atmósfera.

La CONCENTRACION MAXIMA o de SATURACION que un gas puede alcanzar al formar una solución acuosa está determinada por la LEY DE HENRY, que dice:

$$C_{eq\,(i)} = \alpha \,.\, P_i$$

donde $\mathbf{C_{eq\,(i)}}$ es la concentración de equilibrio del gas **i**, $\mathbf{P_i}$ es la presión de ese gas y α es el COEFICIENTE DE SOLUBILIDAD de ESE gas en el agua, a una **temperatura determinada.** El coeficiente α nos indica cuantos moles o milimoles de O_2, CO_2 o el gas que sea, se disuelven, en un volumen dado, por cada cada unidad de presión. Entonces:

$$\alpha = \text{mmol} \,.\, L^{-1} \,.\, atm^{-1}$$

Para nuestro experimento, el coeficiente de solubilidad del O_2 en el agua, a una temperatura de 37°C, de 1,2 mmol . L^{-1} . atm^{-1} (ver más detalles en el Capítulo 7). Como la presión de equilibrio es de 1 atm, la concentración que el O_2 alcanza en esa solución es:

$$C_{eq\,(oxígeno)} = 1{,}2 \ \frac{\text{mmol}}{\text{L . atm}} \ .1 \ \text{atm} = 1{,}2 \ \text{mmol/ L}$$

Como se ve, aunque hay un razonamiento diferente, los gases forman, en agua, soluciones cuya concentración, en MOLES/LITRO, tambiénm es posible obtener.

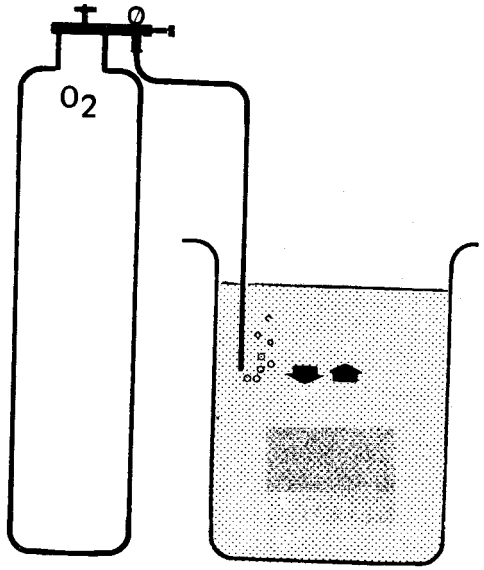


FIG. 1.18 DISOLUCION DE UN GAS EN AGUA. AL BURBUJEARSE OXIGENO EN UN RECIPIENTE CON AGUA SE FORMA UNA SOLUCION DE H_2O Y O_2. CUALQUIERA SEA LA PRESION QUE HAYA EN EL CILINDRO DE OXIGENO, EN EL EXTREMO DEL TUBO LA PRESION ES DE 760 mm Hg (1 ATMOSFERA) Y EL OXIGENO SE DISUELVE DE ACUERDO A LA LEY DE HENRY: PARA UNA PRESION Y TEMPERATURA DETERMINADA HAY UNA CONCENTRACION MAXIMA DE OXIGENO EN SOLUCION . EN ESE MOMENTO, LA CANTIDAD DE O2 DISUELVE (FLECHA HACIA ABAJO) ES IGUAL A LA CANTIDAD QUE, EN ESE MISMO TIEMPO, PASA AL AIRE ATMSOFERICO (FLECHA HACIA ARRIBA) EN RECIPIENTE CON AGUA, SIN BURBUJEO, EL O_2 DISUELTO DEPENDE DE LA PRESION PARCIAL DEL O_2 EN EL AIRE QUE ESTA EN CONTACTO CON EL AGUA.

FIN DE DE LA PARTE 3
DEL CAPITULO 1 – CONTINUA
PARTE 4

Capítulo 1 PARTE 4/4

INDICE Parte 4	Pág
PROBLEMA 1	1
PROBLEMA 2	5
PROBLEMA 3	8
PROBLEMA 4	13
PROBLEMA 5	16
DISCUSION	22
AUTOEVALUACION	25
RESPUESTAS	29
LECTURAS RECOMENDADES	30

PREGUNTAS Y PROBLEMAS

PROBLEMA 1

Objetivo: - Calcular la concentración de soluto en una solución en distintas unidades.

- Utilizar diluciones para modificar la concentración de una solución.

Es muy frecuente encontrarse frente a soluciones que han sido preparadas con una concentración que es demasiado elevada para un determinado propósito. Si, por ejemplo, se dispone de una solución de glucosa al 10% y se quiere tener una solución de glucosa al 5%, bastará colocar un cierto volumen de SOLUCION y agregar el mismo volumen de AGUA. Así, por ejemplo:

5 mL de glucosa al 10% + 5 mL de agua = 10 mL de glucosa al 5%

Esto que se ha hecho es una DILUCION que se expresa:

Dilución: 1/2 o también 1:2

El numerador, por costumbre, siempre será 1 y la relación indicará la PROPORCION del VOLUMEN de solución original que se ha puesto con respecto al total de solución que se ha preparado. En nuestro ejemplo, se tomaron 5 mL de la solución de glucosa y se llevaron a un total de 10 mL.

Entonces: 5/10 = 1/2 ó 5:10 = 1:2

Bastará MULTIPLICAR la concentración FINAL (glucosa al 5%) por el DENOMINADOR (2) para obtener la concentración INICIAL (10%). Del mismo modo, si se conoce la concentración lNICIAL, bastará DIVIDIRLA por el denominador para obtener la concentración FINAL.

A continuación se darán 4 ejemplos de estos procedimientos. En los 2 primeros se mostrará cómo solucionarlos, mientras que en los últimos sólo se darán las respuestas, a fin de que usted los resuelva por su cuenta y verifique los resultados.

1A Se dispone de una solución de NaCl al 0,9%. De ella se toman, con una pipeta, 5 mL y se los coloca en un matraz de 250 mL, completándose el volumen con agua destilada. Calcule:

- La dilución efectuada.

- La concentración de la solución final en:

    - g/100 mL

    - g/L

    - mg/mL

Respuesta:

La dilución es de 5 en 250 ó 5/250. Expresada colocando 1 como numerador será una dilución:

1:50

ya que 250/5 = 50.

Conociendo esto, se puede calcular:

concentración final = concentración inicial / 50.

Entonces:

NaCl 0,9% / 50 = 0,018 g/100 mL

Que se puede expresar:

0,018 g/100 mL = 0,018 g/dL = 0,18 g L = 0,18 mg/mL

1B La concentración habitual de glucosa en plasma es de 100 mg/100 mL. Esta sustancia se determina por métodos químicos, que dan una reacción de color que se mide en un fotocolorímetro. Sin embargo, no se puede realizar la reacción química con el plasma sin diluir ya que, supongamos, el instrumento que estamos usando "lee" concentraciones entre 1 y 5 mg/100 mL. En base a esto, calcule:

- Qué dilución se debe usar

- Cuál es la concentración final

Respuesta:

Podemos ir probando distintas diluciones y ver cuál es la que nos conviene. Recuérdese que las pipetas y matraces que hay en los laboratorios son de determinados valores, de modo que no se puede INVENTAR una dilución, sino hacerla con el material de que se dispone. Veamos:

- Dilución 1:100

Se tomará, por ejemplo, 1 mL de plasma y se llevará a 100 mL de volumen final.

$$\text{Concentración final} = \frac{100 \text{ mg} / 100 \text{ mL}}{100} = 1 \text{mg} / 100 \text{ mL}$$

Es una dilución demasiado alta, ya que la concentración obtenida cae justo en el límite inferior del rango de lectura.

- Dilución 1:10

Se tomará, por ejemplo, 0,5 mL de plasma y se llevar a 5 mL de volumen final.

$$\text{Concentración final} = \frac{100 \text{ mg} / 100 \text{mL}}{10} = 10 \text{ mg} / 100 \text{ mL}$$

Es una dilución demasiado baja, ya que la concentración final está por encima del rango de lectura,

- Dilución 1 / 50

Se tomará, por ejemplo, 0,2 mL de plasma y se llevará a 10 mL de volumen final.

$$\text{Concentración final} = \frac{100 \text{ mg}/100 \text{ mL}}{50} = 2 \text{ mg} / 100 \text{ mL}$$

Es una concentración adecuada, ya que está en el rango del instrumento.

La CONCENTRACION FINAL, si se usa la dilución 1: 50, será de:

$$2 \text{ mg}/100 \text{ mL} = 2 \text{ mg/dL} = 20 \text{ mg/L} = 20 \text{ µg/mL}$$

Nótese que al hacer estas equivalencias sólo se ha dividido o multiplicado el numerador y el denominador de la concentración por la misma cifra.

1C En una balanza de precisión se pesan 0,671 g de KCl, se los coloca en un matraz de 100 mL y se completa el volumen con agua destilada. De esa solución se toman 0,5 mL, se colocan en un matraz de 250 mL y se completa el volumen con agua. Calcule:

a) La concentración, en g/L, de la primera solución.

b) El valor de la dilución que se hace al preparar la segunda solución.

c) La concentración, en µg/mL, de la segunda solución.

Respuestas: a) 6,71 g/L; b) 1:500; c) 13,4 µg/mL

1D Dos técnicos de un laboratorio necesitan preparar soluciones de NaCl. Uno de ellos quiere 500 mL al 0,45% y el otro quiere 100 mL de una solución al 2,25%. A fin de realizar una sola pesada en la balanza, deciden preparar la solución más concentrada primero y con ella preparar una segunda más diluida.

Calcule: a) Cuántos gramos de NaCl deberán pesar.
b) En qué volumen lo diluirán.
c) Qué dilución usarán para la segunda solución.

Respuestas: a) 4,5 g; b) 200 mL; c) 1:5 (Hay otras respuestas posibles).

PROBLEMA 2

Objetivo: - Transformar concentraciones expresadas en gramos o miligramos por 100 mililitros en concentraciones expresadas en moles por unidad de volumen.

- Transformar concentraciones expresadas en unidades del SI en las concentraciones que aún se usan en la práctica médica.

Es habitual encontrar, en la práctica médica y en los distintos libros de texto, las más variadas formas de expresar una concentración y se hace necesario convertir unas en otras. Cualquiera sea la dirección en que se haga la transformación, lo único que se necesita es saber el peso atómico o molecular de la sustancia y, por supuesto, conocer las unidades y subunidades de peso y volumen.

Así, por ejemplo, si en un informe de laboratorio aparece que un paciente tiene una concentración de glucosa en plasma de 100 mg/100 mL, para expresarla en milimoles/litro se razonará:

a) Qué el peso molecular de la glucosa es:

pm glucosa: 180 g/mol

También se puede decir que el peso molecular de la glucosa es de:

pm glucosa: 180 mg/mmol

b) Que 1 mol de cualquier sustancia contiene 1000 milimoles.

c) Que la unidad del informe del laboratorio está expresada por 100 mL de volumen y se necesita expresarla por 1 litro, esto es, 1000 mL.

Entonces, si la concentración de glucosa en plasma del paciente es de 100 mg/100 mL, esto equivale a 1000 mg/L o 1 g/L. De este modo:

180 g/l. 1000 mol /L

1 g/L ..... x = 5,55 mmol /L

A continuación se darán 4 ejemplos, mostrándose en los dos primeros el detalle del procedimiento y dejándose los 2 últimos para su resolución personal.

2A La concentración normal de ALBUMINA en plasma se encuentra entre 3,5 y 4.8 g/100 mL. Exprese la concentración de esta sustancia en milimoles/litro.

Respuesta: Como el peso molecular de la albúmina es de 65000 (65000 g/mol) y como 3,5 g/100 mL es igual a 35 g/L, se puede calcular:

65000 g ..... 1000 mmol

35 g ..... x = 0,54 mmol

Del mismo modo:

65000 g ..... 1000 mmol

48 g ..... x = 0,74 mmol

Por lo tanto, la concentración de ALBUMINA en plasma humano se expresará:

Albúmina: 0,54 - 0,74 mmol / L

2B En una historia clínica, un médico encuentra que un paciente tiene una concentración de BILIRRUBINA en plasma de 52 µmol /L. Como él sólo sabe que la concentración habitual tiene un rango entre 0,3 y 1,5 mg/100 mL, tiene que está expresada en µmol/L, en mg/100 mL.

Respuesta:

En ambos casos se debe conocer el peso molecular de la bilirrubina. Esta es de:

pm bilirrubina: 588 g /mol

lo que equivale a 588 mg /mmol

Entonces, para expresar el resultado en mmol /L, debemos considerar que: 0,3 mg / 100 mL = 3 mg /L

Entonces:

588 mg..... 1 mmol

3 mg..... $x = 5{,}1.\ 10^{-3}$ mmol = 5,1 µmol

y como 1,5 mg /100 mL = 15 mg /L

Entonces

588 mg ..... 1 mmol

15 mg ..... x = 0,0255 mmol = 25,5 µmol

Entonces, el rango normal de BILIRRUBINA en plasma es de: 5,1 - 25,5 µmol /L

Por lo tanto, la concentración que me midió en el paciente, de 52 µmol / L, está fuera del rango normal.

Si en vez de este procedimiento el médico hubiera optado por transformar la cifra en µmol/L en mg/100 mL, el procedimiento hubiera sido:

52 µmol/L = 0,052 mmol /L = 0,0052 mmol /100 mL

Entonces:

1 mmol ..... 588 mg

0,0052 mmol ..... x = 3,06 mg

EI plasma del paciente tiene, entonces: BILIRRUBINA: 3,06 mg /100 mL = 3,6 mg /dL

Como el rango normal, en las unidades que recuerda el médico, es:

Rango normal: 0,3 - 1,5 mg /100 mL. Por lo tanto, la concentración encontrada es anormalmente alta.

2C Exprese las concentraciones de las sustancias plasmáticas de la lista siguiente, que se encuentran en las unidades de uso práctico, en las unidades del Sistema Internacional que se indican:

a) CALCIO (pm: 40) = 10 mg% en mmol/L

b) AC. URICO (pm: 170) = 8 mg /dL en mmol/L

c) PROTEINAS = 6,8 g/dL en g /L

d) HIERRO (pm: 55,9 g) = 150 µg% en µmol/L

Respuestas:

a) 2,5 mmol /L; b) 0,47 mmol /L c) 68 g /L; d) 26,8 µmol /L

2D Se dispone de una solución de NaCl al 0,9% y se necesita una solución de NaCl de, aproximadamente, 3 mmol/L. ¿Oué dilución se debe hacer de Ia solución original? (pm NaCl: 58,5).

Respuesta: 1:50

PROBLEMA 3

Objetivos: - Calcular la concentración de los principales iones en una solución electrolítica para inyección endovenosa.

- Verificar la electroneutralidad de las soluciones.

Los laboratorios farmacéuticos indican siempre los gramos o miligramos que han usado para preparar un determinado producto. En el caso de las soluciones electrolíticas que se utilizan, principalmente, para reemplazar las pérdidas de agua y de solutos debidas a diarreas, vómitos, intervenciones quirúrgicas, etc., es IMPRESCINDIBLE saber la concentración de los principales iones en mEq/L o mmol/L. Para realizar esta conversión se necesita saber la "fórmula" de la molécula y su peso molecular. En este problema calcularemos, en su parte A, la concentración de Cl^-, Na^+, K^+, Mg^{2+} de la solución "NORMOSOL-R con DEXTROSA", que describimos anteriormente y que reproducimos aquí:

3A

Dextrosa ..... 5 g

NaCl ..... 26 mg

Acetato Na ..... 222 mg

Gluconato Na ..... 502 mg

KCl ..... 37 mg

$MgCl_2$ ..... 14 mg

Agua c.sp.....100 mL

El término **c.s.p.** significa "cantidad sufuciente para", indicando que se ha agregado agua hasta completar un volumen de 100 mL. Recurriremos a la Tabla 1.VI para la información de pesos y fórmulas. En la parte B de este problema se dará la composición de otra solución, para que sea usted quien calcule las concentraciones.

a) Cálculo de la concentración de cloruro, sodio, potasio y magnesio en cada una de las sales.

El primer paso debe ser convertir en g /L la concentración de TODAS las sales que contengan estos iones, para luego llevarlas a mmol/L.

Así: **NaCl: 526 mg/100 mL = 5,26 g /L**

Entonces:

58,5 g/L NaCl ..... 1000 mmol /L NaCl

5,26 g/L NaCl ..... x = 89,9 mmol /L

Estos 89,9 g mmol/L de NaCl corresponden a:

89,9 mmol/L de Na^+
89,9 mEq/L de Na^+

89,9 mmol/L de Cl^-
89,9 mEq/L de Cl^-

- **Acetato de sodio: 222 mg/100 mL = 2,22 g /L**

82 g/L ..... 1000 mmol/L

2,22 g/L $Na(C_2H_3O_2)$ ..... x = 27 mmol /L

Como aquí hay un radical acetato y un ion Na^+, en 27 mmol /L de acetato de sodio hay (aceptando disociación completa)

27 mmol/L de Na^+
27 mEq/L de Na^+

27 mmol /L de $C_2H_3O_2^-$
27 mEq /L de $C_2H_3O_2^-$

- Gluconato de sodio: 502 mg /100 mL = 5,02 g /L

218 g /L $Na(C_6H_{11}O_7)$ ..... 1000 mmol /L
5,02 g /L $Na(C_6H_{11}O_7)$ ..... x = 23 mmol /L

Como en el caso anterior, en 23 mmol /L de gluconato de sodio hay:

25 mmol/L de Na^+
25 mEq/L de Na^+

25 mmol/L de $C_6H_{11}O_7^-$
29 mEq/L de $C_6H_{11}O_7^-$

- KCl: 37 mg/100 mL = 0,37 g/L

74,5 g/L KCl ..... 1000 mmol /L
0,37 g/L KCl ..... x = 4,96 mmol /L

En 4,96 mmol /L de KCl hay:

4,96 mmol /L de Cl^-
4,96 mEq /L de Cl^-

4,96 mmol /L de K^+
4,96 mEq /L de K^+

- $MgCl_2$: 14 mg/100 mL = 0,14 g /L

95 g $MgCl_2$ ..... 1000 mmol /L
0,14 g $MgCl_2$ ..... x = 1,47 mmol L

Como se vió en la página 30, en 1,47 mmol de $MgCl_2$ hay:

1,47 mmol/L de Mg^{2+}
2,94 mEq/L de Mg^{2+}

2,94 mmol/L de Cl^-
2,94 mEq/L de Cl^-

b) Cálculo de la concentración TOTAL de Cl-

Cl- del NaCl -----> 89,9 mmol /L
Cl- del KCl --------> 4,96 mmol /L
Cl- del MgCl2 ----> 2,94 mmol /L

97,8 mmol/L ≈• 98 mmol/L

Cl^- TOTAL en la solución: 98 mmol/L o también 98 mEq/L

c) Cálculo de la concentración TOTAL de Na^+

Na^+ del NaCl -------> 89,9 mmol/L
Na^+ del Acet.Na --> 27,0 mmol/L
Na^+ del Gluc.Na --> 23,0 mmol/L

139,9 mmol/L • 140 mmol/L

Na^+ TOTAL en la soluciòn: 140 mmol/L o también 140 mEq/L

d) Cálculo de la concentración TOTAL de ANIONES y CATIONES (sólo en mEq/L)

ANIONES

CLORURO --------> 98 mEq /L
ACETATO ---------> 27 mEq /L
GLUCONATO ----> 23 mEq /L

---

148 mEq / L

CATIONES

SODIO ----------> 140 mEq/L
POTASIO --------> 4,86 mEq/L
MAGNESIO -----> 2,94 mEq/L

147,9 mEq/L • 148 mEq/L

Como la suma de los aniones es igual a la de los cationes, se demuestra que la solución es eléctricamente neutra.

3B Un paciente recibe, por vía endovenosa, una solución conocida como "**solución de Ringer inyectable**", cuya composición es la siguiente:

cloruro de sodio ..... 0,60 g

cloruro de potasio ..... 0,03 g

cloruro de calcio ..... 0,033 g

agua para inyección, c.s.p .... 100 mL.

Calcule:

a) la concentración de Na^+, en mEq/L.
b) la concentración de Ca^{2+}, en mEq/L.
c) la cantidad de Cl^-, en mEq, que recibirá el paciente si se le inyectan 250 mL de esta solución.

Respuestas: a) 102,5 mEq /L; b) 5,94 mEq/ L; c) 28 mEq.

PROBLEMA 4

Objetivos: - Determinar la osmolalidad del plasma de un paciente a partir de la concentración de ciertos solutos.

- Discutir la validez de varias fórmulas para la determinación de la osmolalidad.

La osmolalidad plasmática es usada, en la práctica médica, para reconocer diversas condiciones patológicas. Por lo general, hay una muy clara relación entre el grado de deshidratación del paciente y la osmolalidad de su plasma. Así, por ejemplo, una persona que tiene una diarrea severa, pierde agua y solutos, pero dependerá de la relación entre uno y otro en el líquido perdido que su osmolalidad plasmática aumente, disminuya o permanezca a igual. Si el líquido de diarrea tiene una osmolalidad MENOR que la del plasma, querrá decir que se ha perdido, del compartimiento corporal, proporcionalmente más agua que solutos. En consecuencia, la osmolalidad plasmática AUMENTARA. En caso que el líquido perdido por la diarrea tenga una osmolalidad MAYOR que la del plasma, la osmolalidad plasmática DISMINUIRA.

Las diarreas, o cualquier otra situación con pérdida de líquido de IGUAL osmolalidad que la del plasma, no PRODUCEN CAMBIOS en la osmolalidad plasmática. En este caso, la sola medición de la osmolalidad plasmática no permite determinar el grado de hidratación del individuo.

La osmolalidad de los líquidos biológicos se determina, generalmente, usando un OSMOMETRO que mida el descenso crioscópico. Lamentablemente. estos instrumentos no estan en todos los laboratorios de análisis clínicos y debe recurrirse a "fórmulas" aproximadas para determinar la osmolalidad en base a la concentración de algunos solutos.

La siguiente es una lista de sólo algunas de las fórmulas más usadas. En todas ellas se utilizan, exclusivamente, las concentraciones de Na^+, urea y glucosa, ya que se considera que son las sustancias gue pueden determinar, con mayor facilidad, cambios en la osmolalidad plasmática en condiciones patológicas.

Fórmulas:

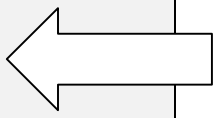
1) Osm = 2 . (Na^+ + K^+) + urea + glucosa

2) Osm = 2,1 . Na^+

3) Osm = (1,86 . Na^+) + urea + glucosa

4) Osm = (2 . Na^+) + urea + glucosa

5) Osm = (1,86 . Na^+) + urea + glucosa + 9



La variedad de fórmulas no hace más que demostrar que ninguna es totalmente satisfactoria.

4A Un niño de 3 meses de edad ingresa al hospital luego de varias horas con diarrea y vómitos. Se le toma una muestra de sangre y se analizan las concentraciones de Na^+, K^+, urea y glucosa. Los resultados son:

Na^+ = 153 mEq /L (normal: 140 mEq/L) *El valor que se da aquí como NORMAL es sólo un promedio, ya que hay un RANGO de valores normales.*

K^+ = 4,0 mEq /L (normal: 4,5 mEq/L)

urea = 32 mg /dL (normal: 30 mg/dL)

glucosa = 100 mg /dL (normal: 100 mg/dL)

Calcular la osmolalidad plasmática usando la fórmula 1 y 5.

Fórmula 1: el primer paso es llevar las concentraciones de urea y glucosa a mmol/L.

UREA: 32 mg /dL = 320 mg/L = 0,32 g /L

60 g /L ..... 1000 mmol/L

0,32 g /L ..... x = 5,33 mmol/L

GLUCOSA: 100 mg /dL = 1 g/L

180 g /L ..... 1000 mmol/L

1 g /L ..... x = 5,55 mmol/L

Osm = 2 (Na^+ + K^+) + urea + glucosa

Osm = 2 (153 + 4) + 5,32 + 5,55

Osm = 325 mOsm/kg

Fórmula 5:

Osm = (1,86 . Na^+) + urea + glucosa + 9
Osm = 304 mOsm/kg

Como se ve, la discrepancia entre las fórmulas es grande. Lo único bien claro es que la osmolalidad está aumentada y que, en este caso, el soluto "responsable" es el Na^+.

4B Los DIURETICOS son sustancias que determinan un aumento de la excreción de Na^+ y otros solutos por el riñón, acompañada por un aumento de la diuresis. En los pacientes que reciben este tratamiento por largo tiempo y sin control médico, puede aparecer una hiponatremia con hiposmolalidad. El siguiente cuadro resume los resultados de un análisis de plasma en uno de estos casos.

Na^+ = 106 mEq/L (normal: 140 mEq/L)

K^+ = 3,0 mEq/L (normal: 4,5 mEq/L)

Cl^- = 81 mEq/L (normal: 105 mEq/L)

$HC03^-$ = 31 mEq/L (normal: 25 mEq/L)

Urea = 0,28 mg/dL (normal: 0,3 mg/dL)

Glucosa = 110 mg/dL (normal: 100 mg/dL)

Osm = 232 mOsm/ kg (normal: 290 mOsm/kg)

Determine cuál de las fórmulas de osmolalidad es la más apropiada para calcular la osmolalidad de ESTE plasma.

Respuesta: El valor que más se aproxima resulta de usar la Fórmula 1. Hay hiponatremia y a eso se debe la hiposmolaridad, pero hay aumento del bicarbonato. Este es un efecto secundario de los diuréticos.

PROBLEMA 5

Objetivo:
- Calcular la osmolaridad de soluciones electrolíticas usadas en medicina.
- Estimar el volumen de una solución que debe recibir un paciente para compensar una pérdida.
- Conocer cómo preparar una solución isotónica a partir de una hipertónica.

Las soluciones electrolítcas se usan en medicina, por lo general, para reponer las pérdidas de agua y solutos que un paciente ha tenido. Estas PERDIDAS resultan de ituaciones tan diversas como diarreas, vómitos, quemaduras, hemorragias, intervenciones quirúrgicas, fistulas digestivas, sudoración extrema, etc. También pueden ser usadas para reponer las pérdidas fisiológicas (orina, sudor, heces, agua de respiración) - VER CAPITULO 3) en pacientes inconscientes, que no pueden beber y alimentarse por sí solos. Dada esta gran variedad de situaciones, no existe una

única solución electrolítica, sino que, de las disponibles, el médico debe elegir la que más se adapte a las necesidades del paciente. Luego de la elección, deberá decidir qué volumen es el adecuado para reponer las pérdidas que ya existen y qué volumen deberá irse inyectando, durante el dLa, para compensar pérdidas futuras.

Por lo general se procura que las soluciones a inyectar por vía endovenosa sean ISO-OSMOTICAS (igual osmolalidad) con respecto al plasma y demás líquidos biológicos (290 mOsm /kg • 290 mOsm /L en el hombre). El término ISOTONICO puede ser usado, algunas veces, como sinónimo de iso-osmótico, pero eso lo veremos en el Capítulo 2. Hay casos, sin embargo, en que es hace necesario inyectar soluciones HIPEROSMOTICAS o soluciones HIPO-OSMOTICAS y, a veces, hay necesidad de que el médico realice una dilución para convertir una solución hiperosmótica en una iso-osmótica.

En el problema 5A se calculará la OSMOLARIDAD de la solución cuya concentración, en mEq/L, se vió en el problema 3A. En el problema 5B, se dará una solución comercial, en la que usted debe calcular la osmolaridad. En el problema 5C se mostrará cómo calcular el volumen de solución a inyectar en caso de un déficit de un electrolito. En el problema 5D, será usted quien haga el cálculo, para otro paciente. Por último, en el problema 5E, se mostrará un caso en que es necesario diluir, al inyectarla, una solución.

5A La solución, "Normosol R - con dextrosa" tiene la siguiente composición, de acuerdo a los resultados del problema 3A

Sustancia	**mmol / L**
NaCl	90
Na ($C_2H_3O_2$)	27
Na($C_6H_{11}O_7$).	23
$MgCl_2$	1,47
Dextrosa (d-glucosa)	278

La osmolaridad de la solución se calcula de la siguiente modo:

- Cálculo de los mOsm /L que aporta el NaCl

Osm = molaridad . v . g

Osm = 90 mmol/L . 2 . 0,9377

Osm = 168,8 mOsm/L

El coeficiente g fue obtenido de la Tabla 1.IX

- Cálculo de los mOsm /L que aporta el Acetato de sodio:

Osm = molaridad . v . g

Osm = 27 mmol/L . 2 . 1

Osm = 54 mOsm /L

- Cálculo de los mOsm /L que aporta al Gluconato de sodio:

Osm = molaridad . v . g

Osm = 23 mmol /L . 2 . 1

Osm = 46 mOsm /L

- Cálculo de los mOsm /L que aporta el KCl:

Osm = molaridad . v . g

Osm = 4,96 mmol/L . 2 . 1

Osm = 9,92 mOsm/L

- Cálculo de los mOsm/L que aporta el $MgCl_2$

Osm = molaridad . v . g

Osm = 1,47 mmol /L . 3 . 1

Osm = 4,41 mOsm /L

- Cálculo de los mOsm/L que aporta la Dextrosa

Osm = molaridad

Osm = 278 mOsm /L

SUMA DE LOS MILIOSMOLES APORTADOS unicamente POR LAS SUSTANCIAS ELECTROLITICAS

Osm = 186,8 + 54 + 46 + 9,92 + 4,41 = 283 mOsm /L

Como se ve, con estas sales, la solución ya es una solución aproximadamente iso-osmótica.

MILIOSMOLES TOTALES DE LA SOLUCION

Osm = 283 + 278 = 561 mOsm/L

Esta solución es francamente HIPERTONICA, ya que la Dextrosa (d-glucosa) aporta una cantidad de miliosmoles como para constituir una solución isotónica POR SI SOLA.

5B Calcular la osmolaridad de la solución conocida como "Ringer-lactato" o solución de Hartmann

Su composición es:

NaCl ..... 0,60 g

KCl .....0,03 g

$CaCl_2$ ..... 0,02 g

Lactato de Na ....0,31 g

agua para iny. csp .....100 mL

Respuesta: 261 mOsm/L

***Nota**: las soluciones electrolíticas que tienen una composición, en los principales iones, parecida a la del plasma humano, se las suele llamar SOLUCIONES RINGER. Eso se debe a que Sidney Ringer (1835-1910), un médico inglés, fue quien preparó, por primera vez, soluciones de este tipo.*

5C Un paciente padece de HIPOPARATIROISMDO, lo que determina que tenga una concentración plasmática de Ca^{2+} por debajo de lo normal. Se estima que tiene un DEFICIT de 12 mEq de Ca^{2+} y es urgente inyectarle una solución que, conteniendo Ca^{2+}, se lo corrija.

El médico que trata al paciente utiliza la siguiente solución para inyección endovenosa:

Gluconato de calcio al 10% .

- Cálculo del volumen a inyectar:

Para saber qué volumen se debe inyectar, hay que conocer la concentración, en mEq / L, que tiene la solución.

Si (Tabla 1.VIII)

pm $Ca(C_6H_{11}07)_2$ = 420 g/mol

420 g/L Glu. Ca^{2+}..... 2000 mEq/L Ca^{2+}

100 g/L Glu. Ca^{2+} ..... x = 476 mEq/L Ca^{2+}

Como se quieren inyectar 12 mEq de Ca^{2+}

476 mEq ..... 1000 mL

12 mEq ..... x = 25,2 mL

***Atención:** La solución de gluconato de calcio al 10% es hiperosmótica: debe diluirse al inyectarla.*

5D En el hospital donde reciben al paciente del problema anterior no hay solución de gluconato de calcio al 10%. Un médico trata de ver si se puede lograr corregir el déficit de Ca^{2+}, inyectando un cierto volumen de Solución de Hartmann (Problema 5B).

Resultado: el volumen a inyectar será de 3,33 litros. (Como ese volumen no se puede inyectar en pocos minutos, dependerá de la urgencia que exista para reponer el déficit, si esta alternativa es válida).

5E Un médico se encuentra frente a un paciente que tienen una concentración plasmática de K^+ por debajo de lo normal. Para compensar este déficit, procede a combinar 2 soluciones electrolíticas:

Solución a) NaCl 0,9%

Solución b) KCl ... . 1,5 g

agua c.s.p...100 mL

A 500 mL de la solución a), el médico le agrega 10 mL de la solución b), pero, antes de inyectarla, decide calcular la osmolaridad de la nueva solución:

Osmolaridad de la solución a):

58,5 g NaCl ..... 1000 mmol

9,0 g NaCl ..... x ≈ 154 mmol

Osm = 154 mmol/L . 2 . 0,9266

Osm = 285 mOsm/L

Osmolaridad de la solución b):

74,5 g KCl ..... 1000 mmol

15,0 g KCl ..... x = 201 mmol

Osm = 201 mmol . 2 . 1 = 402 mOsm/L **(A esta concentración, el coeficiente osmótico del KCl no es 1, pero se tomará ese valor ya que KCl será diluido en la Solución de NaCl)**

.

- Cálculo de la osmolaridad de la solución preparada con a) + b)

Osmoles provenientes de a):

1 L ..... 285 mOsm
0,5 L ..... x = 142,5 mOsm

Osmoles provenientes de b):

1 L ..... 402 mOsm

0,010 L ..... x = 4,02 mOsm

$$\textbf{Osm (a + b)} = \frac{142{,}5 \text{ mOsm} + 4{,}02 \text{ mOsm}}{0{,}5 \text{ L} + 0{,}01 \text{ L}} = 287 \text{ mOsm /L}$$

DISCUSION

SIGUIENTE HISTORIA PUEDE SERVIR PARA QUE EL ESTUDIANTE, SOLO O CON SU GRUPO, VAYA ANALIZANDO CADA UNA DE LAS PREGUNTAS OUE SE LE PLANTEAN Y, EN BASE LOS CONOCIMIETOS ADQUIRIDOS, LLENE LOS ESPACIOS EN BLANCO. AL FINAL ESTAN LAS RESPUESTAS CORRECTAS

En la emergencia de un hospital se recibe a un paciente, referido de otro centro, con signos de deshidratación, relatando que tuvo vómitos y diarrea por cuatro días, de las que fue tratado con soluciones endovenosas. El médico interno solicita un análisis de electrolitos, urea y glucosa en plasma y el resultado es el siguiente:

Na^+ ..... 158 mEq/L
K^+ ..... 2 mEq/L
Glucosa ..... 100 mg/dL
Urea ..... 30 mg/dL
Osmolalidad ..... 247 mOsm/L

El médico, al recibir este informe, se dirige al laboratorio y le dice al laboratorista de turno que su análisis está equivocado, ya que la osmolalidad del plasma de este paciente nunca podría ser inferior a

1) ..... mOsm/kg

El bioanalista le señala que puede tener razón, pero que quizás lo que está equivocado es el Na^+, ya que con esa osmolalidad el Na^+ debería ser de:

2) ..... mEq/L

Mientras en el laboratorio se dedican a repetir el análisis, el médico vuelve a su paciente, preocupado por la cifra tan baja de K^+ en plasma. Decide, aceptando el valor como cierto, inyectarle una solución que contenga K^+. Para ello calcula, a partir de un peso aproximado a los 65 kg y teniendo en cuenta SOLO EL DEFICIT EXTRACELULAR de K^+, que a este paciente le faltan:

3) ..... mEq de K^+

Tendrá que inyectarle una solución endovenosa pero, ¿de qué? Para tomar una decisión tiene que estar seguro de los valores de Na^+ y de osmolalidad. Mientras los espera, revisa la composición de dos soluciones que tiene a la mano:

Solución a) KCl ..... 1,49 g
agua c.s.p. .... 10 mL

(Este preparado es una ampolla para diluir)
Solución b)

NaCl ..... 0,86 g
KCl ..... 0,03 g
$CaCl_2$ .... 0,0033 g
agua c.s.p..... 100 mL

Si inyectara la solución a), diluida en, por ejemplo, en Dextrosa al 5%, tendría que poner un volumen de solución con K^+ igual a

4) ..... mL

Si, en cambio, inyectara la solución b), el volumen de solución sería de

5) ..... mL

En ese momento llegan los nuevos datos de laboratorio:

PLASMA: Na^+ = 156 mEq /L; Osm = 330 mOsm /L

En base a esto, decide inyectar la solución:

6) a) -- b) (señale la que corresponde)

7) Explique por qué el médico y USTED se han pronunciado por inyectar esta solución.

Respuestas:

1) 330 mOsm/L

2) 116 mEq/L

3) 32,5 mEq

4) 16,2 mL

5) 8 litros

6) a

7) Las razones para elegir la solución a) son dos: la imposibilidad de inyectar 8 litros de solución a un paciente que tiene 13 litros de extracelular y el hecho de que el paciente tiene una hipernatremia (aumento del Na^+ en plasma), por lo que no es conveniente darle soluciones que contengan Na^+.

AUTOEVALUACION

A CONTINUACION HAY 10 PREGUNTAS SOBRE TEMAS DE ESTE CAPITULO. TRATE DE RESPONDERLAS Y CONSULTE LAS RESPUESTAS CORRECTAS QUE ESTAN AL FINAL. SI FALLA EN ALGUNA, VUELVA A LA PARTE DEL CAPITULO CORRESPONDIENTE.

1) Un joven de 16 años tiene una talla de 1,70 m y pesa 61 kg. Señale, en la tabla siguiente, la linea a); b); c); d); o e) en la cual está el AGUA CORPORAL TOTAL (AGUA total), y la masa de sodio extracelular (MASA Na^+ EC) que le corresponde.

	Agua total (litros)	**MASA Na^+ EC (mEq)**
a)	27,5	3486
b)	40	427
c)	37	1708
d)	36,6	5124
e)	45,1	1864

2) Para determinar la volemia (volumen total de sangre) se le inyectan a un paciente 2,45 g de Azul de Evans. 15 minutos después se le toma una muestra de sangre y se encuentra una concentración de 0,875 mg/mL y un hematocrito del 47%. La VOLEMIA de este paciente es de:

a) 2800 mL
b) 2143 mL
c) 3571 mL
d) 5283 mL
e) 5090 mL

3) Los siguientes indicadores se utilizan para medir el volumen de los compartimientos corporales, Señale la LINEA en que todas las respuestas sean correctas. (Símbolos: IV: intravascular; EC: extracelular; AGUA: agua total; IC: intracelular; RISA: Albúmina marcada con I-131; THO: Agua tritiada; Azul E.: azul de Evans)

	IV	**EC**	**IC**	**Agua**
a)	RISA	THO	Inulina	THO
b)	Azul E	ninguno	Inulina	THO
c)	RISA	Inulina	ninguno	RISA
d)	Azul E	ninguno	THO	Inulina
e)	Risa	Inulina	ninguno	THO

4) A continuación se dará una lista de ciertas magnitudes, con su símbolo entre paréntesis: PRESION (P); MASA (M); TEMPERATURA (T); CONCENTRACION (C); CALOR (Q); VOLTAJE (V). Estas magnitudes puede ser clasificadas en INTENSIVAS y NO-INTENSIVAS. Señale la LINEA que contiene todas las respuestas correctas.

	INTENSIVAS	**NO INTENSIVAS**
a)	C – V -- Q	M – T-- P
b)	C – V – T – P	M -- Q
C)	Q – V	C – M – T-- P
d)	Q – M – V – P	T -- C
e)	Q – P - M	T – C -- V

5) Una concentración de ACIDO URICO en plasma de 3 mg / 100 mL puede ser considerada normal. Señale la línea que contiene todas las equivalencias correctamente realizadas.

	mg/L	g / L	mg/dm3	mg/ mL	mg/cm3
a)	3,3	30	30	0,003	3
b)	3	0,03	0,3	0,03	30
c)	30	0,3	30	0,3	0,03
d)	30	0,03	30	30	0,03
e)	0,003	3	3	0,3	30

6) Se pesan 55,5 mg de $CaCl_2$ y se disuelven en agua de modo de preparar un litro de solución. Sabiendo que el pm del $CaCl_2$ de 111, la solución preparada tendrá, por litro de solución (señale la línea en que todas las opciones son correctas).

	mmo/L sal	**mmo/L anión**	**mmol/L catión**	**mEq/L anión**	**mEq/L catión**
a)	1	2	2	2	2
b)	1	1	0,5	1	1
c)	0,5	1	0,5	0,5	1
d)	0,5	1	0,5	1	1
e)	0,5	0,5	1	1	0,5

7) En el tratamiento de las diarreas infantiles se usa, con éxito, el tratamiento de rehidratación oral, consistente en la toma frecuente de pequeños volúmenes de una solución electrolítica rica en glucosa. La solución recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene la siguiente composición:

NaCl ..... 3,5 g/L

KCl ..... 1,5 g/L

$NaHCO_3$ .... 2,5 g/L

Glucosa .... 20,0 g/L

La dosis recomendada es un vaso (200 mL) después de cada deposición diarreica. Entonces, en cada dosis, un niño recibirá:

a) ..... mEq de Cl^-

b) ..... mEq de K^+

c) ..... mEq de HCO_3^-

d) ..... mEq de Na^+

8) La osmolaridad de la solución de la pregunta anterior es de: ..... mOsm/L

9) El plasma de un animal de experimentación tiene un descenso crioscópico de 0,455 °C y se desea preparar 1 litro de una solución de NaCl que tenga la misma osmolaridad que ese plasma. Para ello se pesará una cantidad de NaCl igual a:

a) 9,10 g

b) 8,5 g

c) 7,51 g

d) 6,98 g

e) 6,52 g

10) Una mujer de 20 años ingresa al hospital con un cuadro grave de deshidratación y, presumiblemente, insuficiencia renal aguda. La paciente afirma que antes de comenzar este cuadro, hace pocos días, pesaba 52 kg. Su peso actual es de 49 kg y un análisis muestra una concentración de urea en plasma de 5,2 g/L. El médico que la ve supone que la paciente tuvo una pérdida de agua corporal total y que hay un aumento importante de la concentración de urea, pero quiere conocer si hay un aumento o no de la masa total de urea corporal. Para calcular estas alteraciones, realiza los siguientes pasos:

a) Agua corporal de la persona sana ..... litros

b) Volumen de agua perdido ..... litros

c) Agua corporal de la enferma ..... litros

c) Masa de urea corporal de la persona sana ..... g

d) Masa de urea corporal de la enferma ..... g

f) Masa de urea ganada (+) o pérdida (-)..... g

RESPUESTAS

1) c

2) d

3) e

4) b

5) d

6) d

7) a) Cl^-: 80 mEq/L; 16 mEq/dosis
b) K^+: 20 mEq/L; 4 mEq/dosis
c) HCO_3^-: 30 mEq/L; 6 meq/dosis
d) Na^+: 90 mEq/L; 18 mEq/dosis

8) 330 mOsm/L

9) c

10). a) 31,2 L ; b) 3 L c) 28,2 L d) 9,4 g e) 147 g f) +137 g

LECTURAS RECOMENDADAS

- Fisicoquímica para biólogos.

J. G. Morris.
Editorial Reverté, S.A., Barcelona, 1980.

- Fisicoquímica Fisiológica.

J. Jiménez Vargas y J. M. Macarulla
Editorial Interamericana, S.A., (6a. Edición),
Madrid, 1984.

Manual de Fisiología y Biofísica para estudiantes de medicina
R. Montoreano – Edición electrónica 2002

FIN CAPITULO 1

Capítulo 2 PARTE 1/4

INDICE — Parte 1	Pág
2.1 BALANCE DE AGUA Y SOLUTOS EN EL HOMBRE	1
2.2 MEDIO INTERNO Y HOMEOSTASIS	4
2.3 MOVIMIENTOS DE AGUA Y SOLUTOS A TRAVES DE LOS EPITELIOS Y ENTRE LOS COMPARTIMIENTOS	5
- Difusión	7
- Difusion facilitada	14
- Filtración	16
- Osmosis	18

2.1 BALANCE DE AGUA Y SOLUTOS EN EL HOMBRE

En las primeras páginas de este libro señalamos que el hombre es una solución acuosa dividida en compartimientos. Luego aprendimos que esos compartimientos tienen VOLUMENES y que hay MASAS disueltas en ellos, visualizables, en la práctica, a través de las CONCENTRACIONES. Estos compartimientos no son fijos ni cerrados, sino que están permanentemente intercambiando agua y solutos entre si y con el medio exterior. Así, el compartimiento intracelular (IC) está intercambiando conm el intersticial y éste con el intravascular (IV). Por fin, a través los epitelios digestivos y respiratorio, el intravascular RECIBE gases, alimentos, sales y agua del medio exterior. A través de los epitelios del sistema respiratorio, digestivo y renal, el intravascular ELIMINA gases, alimentos no absorbidos, sales, agua y productos de desecho del metabolismo corporal. Por intermedio del epitelio de la piel, el IV enviará hacia el exterior calor, agua y sales.

Un hombre SANO es, básicamente, un hombre en BALANCE. Esto significa que la suma de sus INGRESOS es igual a la suma de sus EGRESOS (Fig. 2.1). Un hombre en el que su crecimiento corporal ha terminado es considerado un **adulto**. En esa situación, su peso corporal debe mantenerse constante, siempre y cuando mantenga su BALANCE CALORICO. Cualquiera sea el tipo de **alimento** que ingiera, por el solo hecho de ser alimento, se convertirá en energía, aportando CALORIAS. El hombre **gasta** calorías en respirar, digerir y absorber alimentos, eliminar desechos, caminar, mantenerse de pie o acostado. Gastadas todas esas calorías en los hechos mínimos de la vida, puede, además, gastar calorías en un trabajo muscular. Si lo que ingiere como calorías es mayor que lo que consume, su balance será POSITIVO y el adulto ganará peso, **engordará**. Si no ingiere la cantidad de calorías que está consumiendo erderá peso, **adelgazará**), ya que su balance ha resultado NEGATIVO.

FIG. 2.1 EN UN HOMBRE EN BALANCE, LOS INGRESOS DEBEN SER IGUALES A LOS EGRESOS.

No debe confundirse esta situación con la pérdida o ganancia de peso por un balance negativo o positivo de AGUA corporal. Un individuo que corre una carrera o trabaja en un clima cálido y no bebe agua, tiene un **balance negativo de agua** ya que pierde un cierto volumen de agua por SUDOR y no lo ha repuesto con agua de bebida. Un atleta puede pesar, por ejemplo, 65 kg el comenzar uns carrera y 62 kg al llegar a la meta. ¿Qué ha perdido? Fundamentalmente agua y esto no debe considerarse adelgazamiento, sino una pérdida transitoria de agua corporal.

Por lo general, si un adulto se pesa todos los días en la misma balanza, podrá encontrar variaciones, en más y en menos, no mayores de medio kilogramo. Una pérdida de, por ejemplo, 2 kg de peso, de un día para otro, sólo puede significar un BALANCE NEGATIVO de 2 kilos de AGUA ¿Por qué agua y no grasa corporal, por ejemplo?. Se puede hacer un cálculo rápido, sabiendo que 1 gramo de grasa equivale a unas 9 kilocalorías (kcal). Para perder 2000 gramos de grasas corporales se hubiera necesitado perder 18000 kcal. Suponiendo que esa persona hubiera estado consumiendo, en su dieta habitual, 3000 kcal por día, hubiera necesitado no menos de 6 días para perder 2 kg de masa corporal, siempre y cuando hubiere dejado **totalmente** de comer. (ver la Nota Aparte: AYUNO Y ADELGAZAMIENTO).

El concepto de balance se debe hacer extensivo a TODAS las sustancias que ingresan al compartimiento corporal. Si en la dieta de una persona hay 150 mEq de Na^+, son 150 mEq por día de ese ion que ingresan a su cuerpo y, para mantener el balance, los debe eliminar también en un dia. De otro modo, su MASA de Na^+ aumentará y, de no aumentar proporcionalmente el agua corporal, la CONCENTRACION de Na^+ y la osmolaridad de sus fluidos corporales también aumentará. De este modo se rompería lo que se considera uno de los pilares del funcionamiento de un organismo sano: la CONSTANCIA DEL MEDIO INTERNO.

- ¿Cómo se puede lograr un medio interno constante?

Para lograr este balance entre ingresos y egresos, necesario para mantener las concentraciones constantes, sería sencillo pensar que TODOS los adultos comen siempre, por ejemplo, 150 mEq de Na^+ ordía y que TODOS los adultos eliminan siempre 150 mEq de Na^+ por día. Eso es, por supuesto, falso, ya que la ingesta de sal

AYUNO Y ADELGAZAMIENTO

TODO EL MUNDO ACEPTA QUE LA GRASA CORPORAL, LA UBICADA EN EL TEJIDO ADIPOSO, ES UNA "RESERVA" CALORICA., LA PREGUNTA ES, HASTA QUE PUNTO, EN UN AYUNO, SE CONSUMEN SOLAMENTE LIPIDOS, SIN TOCAR LAS PROTEINAS Y LOS CARBOHIDRATOS. EL SUEÑO DE TODO GORDO HA SIDO, DESDE TIEMPOS INMEMORIALES, ACOSTARSE OBESO Y DESPERTARSE DELGADO, POR LO QUE SE HAN ENSAYADO MIL Y UN PROCEDIMIENTOS PARA BAJAR DE PESO, INCLUSO EL AYUNO ABSOLUTO. LO CIERTO ES QUE, EN UN ADULTO DE 70 KG, EN UN AYUNO TOTAL, EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DESAPARECEN PRACTICAMETNE TODOS LOS CARBOHIDRATOS QUE PUEDAN CONSIDERARSE DE DEPOSITO (300 g DE GLUCOSA Y GLUCOGENO) Y SE CONSUMEN 70 GRAMOS DE PROTEINA MUSCULAR Y 160 GRAMOS DE TEJIDO ADIPOSO. AL PROLONGARSE EL AYUNO, LA GLUCOSA NECESARIA PARA LA VIDA CELULAR SERA PROVISTA A TRAVES DEL METABOLISMO DE LAS PROTEINAS Y LAS GRASAS. HABRA, CON EL TIEMPO, UNA CIERTA ADAPTACION QUE FAVOREZCA EL CONSUMO DE LIPIDOS Y CONSERVE A LAS PROTEINAS, PERO LO CIERTO ES QUE EL QUE AYUNA SALDRA ADELGAZADO, Si, PERO NO SOLO POR PERDIDA DE GRASAS: HABRA PERDIDO, TAMBIEN, MASA MUSCULAR. LO MAS TRAGICO, PARA EL GORDO QUE HIZO EL TERRIBLE SACRIFICIO, ES COMPROBAR QUE, AL VOLVER A COMER, LO PRIMERO QUE SE RECUPERA ES LA MASA GRASA Y NO LA MUSCULAR. ESTO ES DEBIDO A QUE LOS LIPIDOS DEL TEJIDO ADIPOSO ESTAN CONTENIDOS EN CELULAS LLAMADAS ADIPOCITOS. SI OBESO DESARROLLO SU OBE- SIDAD EN LA INFANOCIA 0 LA PUBERTAD, SU NUMERO DE ADIPOCITOS ES MAYOR QUE EN UN INDIVIDUO DELGADO Y EL AYUNO LO UNICO QUE LOGRA ES DISMINUIR EL CONTENIDO DE LIPIDOS DE LOS ADIPOCITOS, PERO NO SU NUMERO. AL VOLVER A COMER, LOS ADIPOCITOS SE RELLENAN RAPIDA MENTE, CON MAS VELOCIDAD CON QUE SE PUEDE HACER LA SINTESIS DE PROTEINAS MUSCULARES. UNA DIETA HIPOCALORICA Y UNA MODIFICA- CION DE LOS HABITOS ALIMENTICIOS, PARECEN SER LAS UNICAS MEDIDAS UTILIZABLES, POR EL MOMENTO, PARA LOGRAR UN ADELGAZAMIENTO EN LOS OBESOS.

es, en gran parte, un hábito cultural. Un habitante de los Estados Unidos come alrededor de 150 mEq de Na^+ por día y uno de Japón 200 mEq/día. Aun dentro del mismo país hay grandes variaciones: en los llanos venezolanos, por ejemplo, la costumbre de salar los alimentos para conservarlos hace que un individuo coma más de 200 mEq/día de Na^+ mientras que los Yanomamis, en la selva amazónica, no le agregan sal a sus comidas y reciben, en su dieta, unos 10 mEq/ día de Na^+. El llanero y el yanomami estarán en balance siempre que eliminen ni más ni menos sal que la que comen.

Se podría pensar que es un atributo especial de los yanomamis vivir con tan poca sal. Se puede demostrar que esto no es así, haciendo el experimento siguiente: se toma un hombre habituado a comer, por ejemplo, 160 mEq de sodio por día y se lo coloca, de una día para otro, en una dieta de 10 mEq/día. ¿Cómo se hace esto? Simplemente se le indica que cocine sus alimentos sin sal, no le agregue sal en la mesa, no coma ningún alimento conservado o enlatado, etc. En un individuo que no esté sudando, el 90 al 100% del sodio que **egresa** de su cuerpo lo hace por vía urinaria. De este modo, si a este sujeto se le recoje, con todo cuidado, toda la orina que elimina por día, se puede saber la **salida** diaria de sodio. Si además, se lo pesa en la misma balanza todos los días, se puede construir el gráfico de la Fig. 2.2. Se puede ver allí que, al cabo de **cuarto o quinto día** el individuo está eliminando, por orina, la misma cantidad de sodio que ingiere: ha alcanzado, con algún atraso, el BALANCE. El **atraso** en alcanzar el balance determina cambios en los espacios corporales muy interesantes que están explicados en la nota que ocompaña a la Fig. 2.2. No hay, entonces, ningún atributo especial en los yanomamis. Simplemente no han adquirido, hasta ahora, la costumbre de salar los alimentos.

- Variaciones diarias en la ingesta de sal, agua y alimentos.

No habrá más que observar nuestra vida diaria para darse cuenta de que, siendo habitantes de una zona en la que se ingiere, por ejemplo, 150 mEq/día de Na+, ésta es sólo una cifra promedio y que muchas veces aumentamos enormemente lo que comemos de Na+. Pasapalos, tostones, papas fritas, maníes salados, son una fuente permanente de sal y de no disponer de algún mecanismo de regulación, nuestro Na+ corporal subiría y bajaría al compás de nuestra dieta.

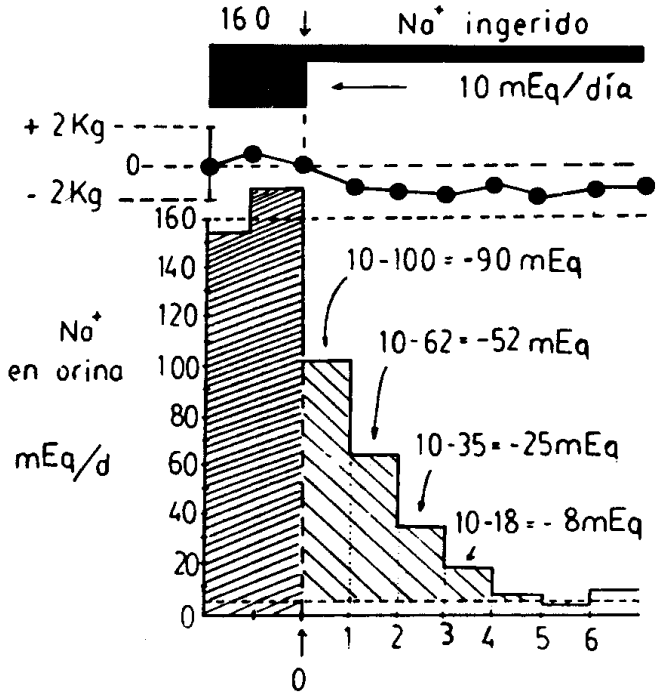


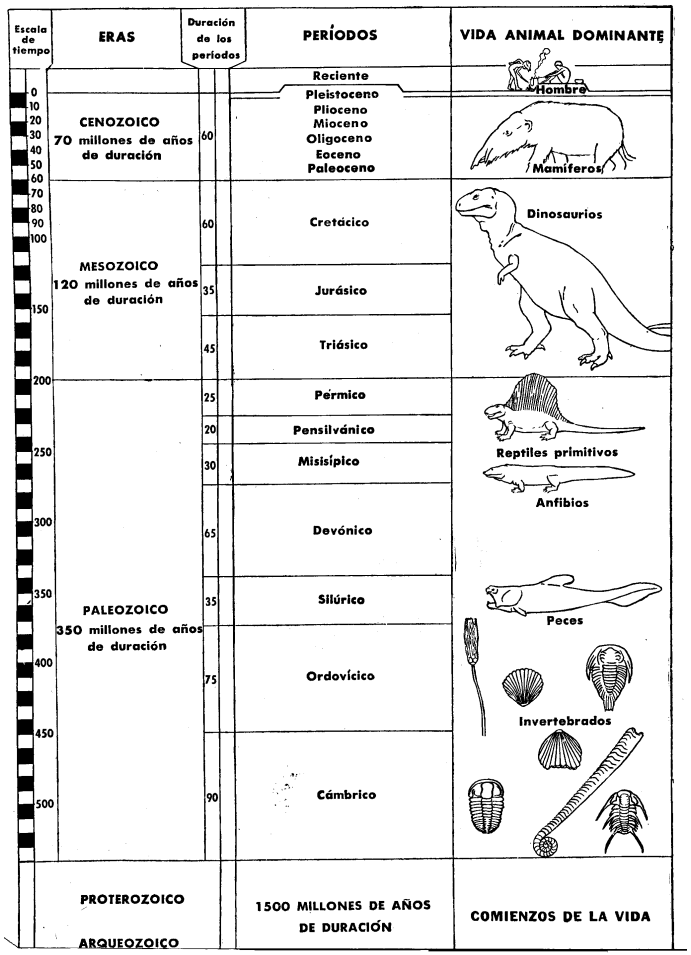
FIG. 2.2 CAMBIOS EN EL PESO CORPORAL Y LA EXCECION URINARIA DE DE SODIO DEBIDOS A UN CAMBIO EN LA IN\GESTA DE SAL . UNA PERSONA QUE ESTA INGIRIENDO 160 mEq DE Na+ POR DÍA PASA A INGERIR 10 mEq/DIA (PANEL SUPERIOR) LA EXCRECION URINARIA DE SODIO (PANEL INFERIOR) NO SE AJUSTA INMEDIATAMENTE A ESTA INGESTA Y SE REGISTRA UN BALANCE NEGATIVO (90 + 52 + 25 + 8 = 175 mEq DE Na+. PARA MANTENER LA CONCENTRACION EXTRACELULAR DE SODIO CONSTANTE EN 140 mEq/L SE DEBE ELIMINAR 175/140 = 1,25 LITROS

Esto no es así y pese a todo lo que hagamos, si disponemos de agua y nuestros riñones funcionan bien, mantendremos la concentración de Na^+ en el extracelular constante. Lo mismo se puede decir del agua: si, en un momento dado, tomamos **más** agua, eliminaremos **más** y mantendremos el balance. Para los alimentos la cuestión se complica. El hombre no tiene mecanismos para eliminar del organismo las CALORIAS ingeridas de más. Todo lo que puede hacer es ponerlas FUERA del extracelular, acumulándolas como grasas corporales. Si no se formaran estos depositos de grasa, cualquier ingesta por encima del consumo diario determinaría un aumento de la concentración de lípidos, proteínas y aun hidratos de carbono en el extracelular. En cualquiera de estos casos, y se podría nombrar muchos más, lo que se está haciendo es, a cualquier costo y de muchas maneras, mantener constante la composición del medio extracelular. La pregunta es inmediata: ¿POR QUE INTERESA TANTO MANTENER UN MEDIO EXTRACELULAR CONSTANTE?

2.2 MEDIO INTERNO Y HOMEOSTASIS

Para encontrar una respuesta a la pregunta del párrafo anterior, resulta interesante remontarse hacia atrás, hacia el origen de las especies. Podremos, entonces, darnos cuenta que lo que hoy llamamos el medio extracelular no es más ni menos que el mar, el océano en el que hace millones de años apareció la primera célula viva (Fig. 2.3). Imaginemos el mar del período precámbrico, más de 1000 millones de años atrás. En él aparece, por primera vez, una célula, con una membrana celular que crea dos compartimientos: el medio intracelular y el medio extracelular. En comparación con el medio intracelular, el medio extracelular, el mar, es un volumen infinito y de composición constante. Frente a su enorme masa de agua y solutos, no hay modo de lograr cambios bruscos en sus concentraciones de K^+, Na^+, Cl^-, Ca^{2+}, $S04^=$, etc. y la célula primigenia vivirá en un **medio de composición constante**. Las células, en forma aislada, no han desarrollado, a través de la evolución, mecanismos eficientes como para mantenerse funcionando en el caso en que el medio externo sufra cambios extremos: EXIGE que éste se mantenga constante.

En el transcurso de los siglos aparecen los organismos pluricelulares y la vida terrestre, pero manteniendo un MEDIO INTERIOR, el **medio extracelular, el ambiente donde las células viven, con las misma**



Tomado de Colbert, EH. EL LIBRO DE LOS DINOSAURIOS. Buenos Aires, 1964

FIG. 2.3 LA VIDA COMENZO EN EL MAR HACE MILLONES DE AÑOS. AL PERIODO CAMBRICO CORRESPONDEN LOS PRIMEROS RESTOS FOSILES, POR LO QUE LAS PRIMERAS CELULAS, CON UNA MEMBRANA DIFERENCIADA, DEBE HABER APARECIDO EN EL PRECAMBRICO . A ESTE PERIODO TAMBIEN SE LO CONOCE COMO PROTEROZOICO (PRIMEROS ANIMALES) Y ARQUIZOICO (PRIMEROS ANIMALES) PARA DIFERENCIARLO DEL AZOICO (SIN VIDA)

características del mar donde nació la primera célula En la medida en que el medio interior, el **"océano privado"** de los animales superiores, no tiene un volumen infinito, se debe disponer de mecanismos especiales que mantengan constante la COMPOSICION del medio interno. El sistema renal, digestivo, respiratorio, la piel, habrán de contribuír, de una u otra manera, al BALANCE entre ingresos y egresos y, así, lograr una medio extracelular constante.

En l885, CLAUDE BERNARD señaló que el medio en que vive el hombre no es la atmósfera que lo rodea sino, en realidad, los fluidos tisulares que bañan los músculos, el cerebro y las glándulas: el extracelular. El medio interno o "MAR INTERIOR" es, así, un medio aislado que protege a la célula de los cambios del mundo exterior. Los mecanismos fisiológicos encargados de mantener la constancia del medio extracelular fueron denominados, años más tarde, como MECANISMOS HOMEOSTATICOS y en general, HOMEOSTASIS, término acuñado por W. Cannon.

2.3 MOVIMIENTO DE AGUA Y DE SOLUTOS A TRAVES DE LOS EPITELIOS Y ENTRE LOS COMPARTIMIENTOS INTRA Y EXTRACELULAR

Siguiendo con el razonamiento del "mar interior", será ahora más fácil aceptar que el hombre se mantiene SANO siempre que se mantenga el BALANCE, que este balance es sólo posible si la HOMEOSTASIS funciona y si, de ese modo, se mantiene constante, en volumen y composición, el medio extracelular. Esto, a su vez, posibilitaría que el intracelular se mantenga constante.

De este enunciado general, podemos pasar ahora a algo muy concreto. Si, como lo hacemos todos los días, ingerimos, por ejemplo, K^+, glucosa o proteínas, ¿qué es lo que determina que, en cierto momento, el movimiento de las partículas de la sustancia se dirijan del EC al IC y en otro momento del IC al EC? ¿Qué es lo que hace que, en ciertas condiciones **absorbamos** una sustancia y, en otras, la estemos eliminando del cuerpo?

Como muestra la Fig. 2.4, hay un sentido VECTORIAL en el movimiento que tiene, en este caso, la glucosa. ¿Por qué desde el intestino a la célula y no en sentido contrario? Obviamente, porque una FUERZA IMPULSORA la habrá dirigido hacia allí.

EL MAR PRIMITIVO Y EL MAR ACTUAL

La idea del medio extracelular como una prolongación, a través de los milenios del océano donde nació la primera célula es, sin duda, muy atractiva. Sin embargo hay que hacer notar que agua del mar que hoy conocemos tiene una osmolaridad de 1000 mOsm/ L. Hay muchas evidencias que indican que los océanos estaban formados, originalmente, con agua con pocas sales. fueron las sustancias minerales, arrastradas por los ríos, por milenios y milenios, las que determinaron un aumento progresivo de la salinidad. De este modo, un medio extracelular con una osmolaridad de 300 mOsm/L podría marcar el momento en que el primer animal abandona el mar hacia la tierra.

Estas FUERZAS IMPULSORAS, que mueven solutos y agua entre los compartimientos, y también dentro de un compartimiento, son de diversos tipos y darán origen a distintos MECANISMOS por los cuales una partícula es movilizada. El balance será, en última instancia, consecuencia de la existencia de fuerzas impulsoras que mueven mecanismos y de que estos mecanismos estén ajustados de modo que la suma de ingresos y egresos sea cero.

- Mecanismos por los cuales se mueven el agua y los solutos.

El término movimiento puede ser ahora reemplazado por el de FLUJO, entendiéndose por tal la cantidad de moléculas, átomos, iones o partículas que se mueven, de un punto a otro, en la unidad de tiempo. El flujo es representa con la letra **J**, y será:

$$J = mol/s$$

En el caso de le Fig. 2.4, un número de partículas ha atravesado una membrana desde A hacia B. Ese FLUJO será proporcional a la fuerza impulsora o **fuerza conjugada X** y un **coeficiente L.**

Así:

$$J = L \cdot X$$

Este coeficiente L tendrá que ver con la forma en que la partícula se desplaza en el medio y atraviesa la membrana.

En base a esto se puede hablar de:

1) **Difusión** Es un movimiento de soluto o de solvente, donde la agitación térmica y la diferencia de concentración son las fuerzas impulsoras. El flujo se denomina FLUJO DIFUSIONAL.

2) **Filtración**: Es el movimiento de agua, o de agua y algunos solutos a favor de una presión hidrostática, que actúa como fuerza impulsora. El flujo se denomina FLUJO HIDRAULICO.

3) **Osmosis**: Es un movimiento de agua a favor de un gradiente de concentración de agua. La fuerza impulsora es también la agitación térmica y la diferencia de concentración. El flujo se denomina FLUJO OSMOTICO.

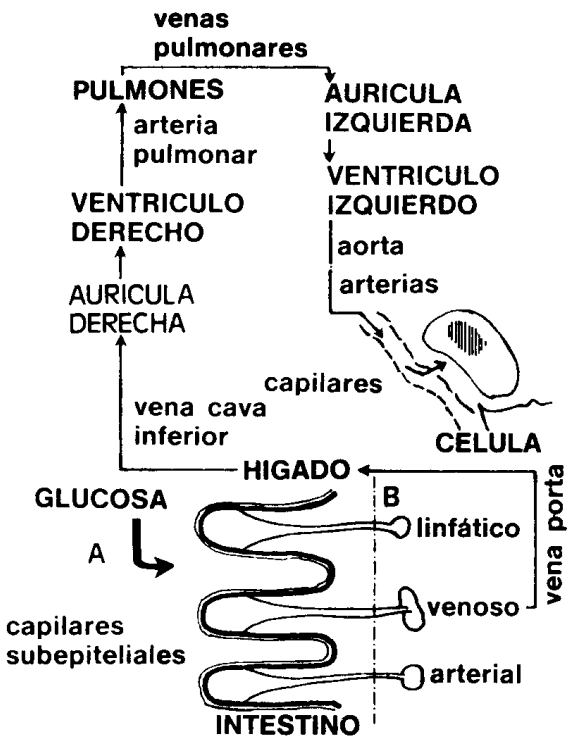


FIG. 2.4 LA GLUCOSA, COMO OTRAS SUSTANCIAS ABSORBIDAS EN EL INTESTINO, A PESAR DE RECORRER UN LARGO CAMINO, SE MUEVE SIEMPRE EN EL SENTIDO DE SU FUERZA IMPULSORA. EL MOVIMIENTO DE LA GLUCOSA ES, EN ESTE CASO EN EL SENTIDO DEL INTESTINO A LAS CELULAS. EL: APARATO CIRCULATORIO SOLO ACTUA COMO UN SISTEMA DE DISTRIBUCION Y MEZCLA

4) Mov**imiento de iones por fuerzas eléctricas.** Si entre dos puntos de una solución aparece una diferencia de potencial eléctrico, los iones se moverán hacia el lugar correspondiente: los ANIONES hacia el polo positivo (ánodo) y los CATIONES hacia el polo negativo (cátodo). Determinará un FLUJO POR GRADIENTE ELECTRICO.

5) **Transporte activo.** La fuerza impulsora está ligada, aquí, a la energía derivada del metabolismo celular. Las "bombas" que, a nivel de la membrana celular transportan Na^+, por ejemplo, son el modelo más conocido. Será un FLUJO POR TRANSPORTE ACTIVO. Nótese que los mecanismos 1, 2, 3, 4 están ligados a condiciones o propiedades de las SOLUCIONES y por eso se los suele designar como FENOMENOS PASIVOS. El transporte activo, por el contrario, depende de una fuente de energía distinta a las de las soluciones mismas y es un FENOMENO ACTIVO.

1) Difusión Si dejamos sobre una mesa un recipiente con agua, o con agua y solutos formando una solución verdadera, podemos afirmar, a simple vista, que el agua o la solución están en **reposo**. Sin embargo esto sólo es cierto a nivel macroscópico, ya que a nivel molecular o atómico las partículas, ya sean de soluto o de agua, están en permanente movimiento. Este movimiento depende de la temperatura o, mejor dicho, la temperatura es una medida del movimiento de estas partículas.

El movimiento de las partículas se realiza al AZAR, sin que ninguna dirección del movimiento de unas prepondere sobre el de las otras. Esto hará que sea imposible, en un momento dado, prever la posición que, dentro del recipiente, ocupará una determinada partícula un instante después (Fig. 2.5). Todo lo que sabemos es que si entregamos calor al agua o a la solución, la temperatura aumentará y la velocidad de las partículas también aumentará. Imaginemos ahora, como muestra la Fig. 2.6a), que el recipiente contiene una solución de glucosa de 100 mmol/L. Por el movimiento al azar, las moléculas de glucosa y de agua se desplazan en cualquier dirección. Coloquemos, como muestra la Fig. 2.6b), una **membrana** que sea **muy permeable** al agua y a la glucosa, tan permeable que es como si no existiera. ¿Para qué, puede preguntarse, se coloca una membrana que no cuumple ningún papel? Simplemente, que, al colocar la membrana, hemos marcado un límite y, así, creado 2 compartimientos (1 y 2), con igual concentración de glucosa y de agua.

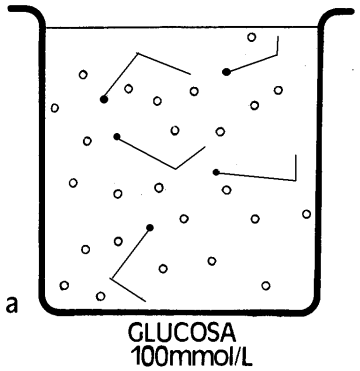


FIG. 2.5 LAS PARTICULAS DEL SOLUTO Y DEL SOLVENTE SE MUEVEN, AL AZAR, EN TODAS DIRECCIONES

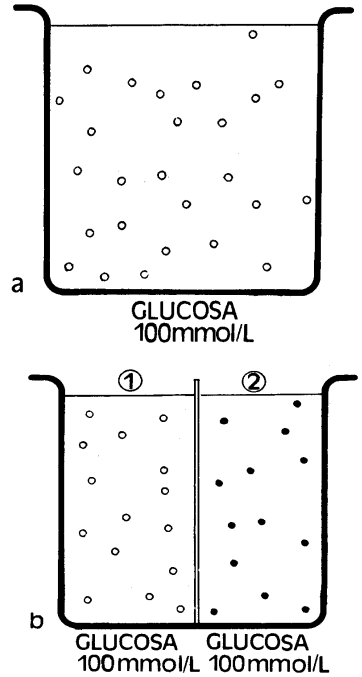


FIG. 2.6 a) EN UN RECIPIENTE HAY UNA SOLUCION DE GLUCOSA DE 100 mmol/L b) EN ESE MISMO RECIPIENTE, LA INTRODUCCION DE UNA MEMBRANA CREA 2 COMPARTIMIENTOS (1 Y 2) CON IGUAL CONCENTRACION DE GLUCOSA

Las moléculas de glucosa del compartimiento 1 se están moviendo en todas direcciones e igual cosa ocurre con las del compartimiento 2. Puede suceder, simplemente por azar, que una molécula de glucosa que estaba en 1 acierte a pasar, a través de la membrana, hacia 2. Se dirá, entonces, que la molécula DIFUNDIO de 1 hacia 2. ¿Oué es, entonces, DIFUSION? Pues, simplemente, el movimiento de una partícula, de un lugar a otro, con una FUERZA IMPULSORA: la temperatura. En esas mismas condiciones, también habrá un pasaje de moléculas de 2 hacia 1 . Esta difusión es, entonces, un proceso de **mezcla**, ya que partículas que estaban en 1 se podrán encontrar en 2 y viceversa.

- Flujo unidirecclonal y flujo neto

Si medimos el número de moléculas que atraviesan la membrana en un cierto tiempo tendremos el FLUJO y, en nuestro caso, tendremos dos flujos simultáneos: un FLUJO UNIDIRECCIONAL de glucosa de 1 hacia 2 y un FLUJO UNIDIRECCIONAL de glucosa de 2 hacia 1. Como en el esquema de la Fig. 2.6b) se ha representado a ambos compartimientos con la misma concentración en mmol/L, es obvio que el número de moléculas, por unidad de volumen, es el mismo. Si la temperatura de ambos compartimientos es la misma, se puede decir que los dos flujos unidireccionales son iguales, lo que se representa como (Fig. 2.7a):

$$J_{12} = J_{21} \qquad \text{ya que } C_1 = C_2$$

Imaginemos ahora que agregamos más glucosa en el lado 1, de modo de hacer su concentración igual a 200 mmol/L, mientras que permanece, en el lado 2, igual a 100 mmol/L. Como hay el DOBLE de moléculas en 1 que en 2, es fácil decir (Fig, 2.7b):

$J_{12} > J_{21}$, ya que $C_1 > C_2$ El nombre de FLUJO NETO está reservado a:

$$J_{neto} = J_{12} - J_{21}$$

La definición clásica de difusión dice:**"Difusión es el pasaje de una sustancia desde el lugar más concentrado al lugar menos concentrado"**. Como se puede ver, esto es correcto para el **flujo neto**, pero también hay difusión con concentraciones iguales. Así

$$J_{12} = J_{21} \qquad \text{y} \qquad J_{neto} = 0$$

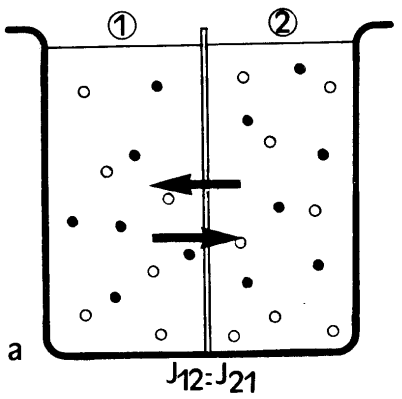


FIG. 2.7 a) SI LAS CONCENTRACIONES A AMBOS LADOS DE LA MEMBRANA SON IGUALES, LO FLUJOS UNIDIRECCIONALES SERAN IGUALES. b) EL FLUJO UNIDIRECCIOINAL DE 1 HACIA 2 SERA MAYOR QUE EL FLUJO UNIDIRECCIONAL DE 2 HACIA 1 PORQUE LA CONCENTRACION EN 1 ES MAYOR QUE LA CONCENTRACION EN 2.
]

- Ley de Fick.

Esta ley establece los factores de los que depende la magnitud del FLUJO DIFUSIONAL a través de la solución y, en los casos en que la membrana ofrece alguna restricción al paso de la sustancia, a través de la solución y la MEMBRANA.

De acuerdo a ella, a TEMPERATURA CONSTANTE, el FLUJO UNIDIRECCIONAL será

$$J_{12} = D \cdot A \cdot C_1$$

donde: D es el COEFICIENTE DE DIFUSION,
A el AREA
C_1 es la concentración de la sustancia en el compartimiento 1.

Del mismo modo:

$$J_{21} = D \cdot A \cdot C_2$$

donde C_2 es la concentración de la sustancia en el compartimiento 2

Para el FLUJO NETO, será:

$$J_{neto} = J_{12} - J_{21} = D \cdot A \frac{C_1 - C_2}{\Delta x}$$

donde;

Δx es la distancia que separa los puntos en que fueron medidas las concentraciones C_1 y C_2.

Veamos ahora, en detalle, la razón por la cual se incluyen estos factores en la Ley de Fick.

a) **La temperatura**: Cuanto mayor sea la agitación térmica, mayor será el número de moléculas que, en la unidad de tiempo, choquen contra la membrana y, eventualmente, la atraviesen.

DIFUSION Y POTENCIAL QUIMICO

Habiendo llegado a este punto, es necesario señalar que la Ley de Fick es sólo la descripción de algo que ocurre a nivel experimental: se pusieron gradientes y se vio de qué factores depende el flujo. Desde el punto de vista termodinámico se puede decir que la concentración es una manifestación de la energía del sistema. Si aceptamos que un cuerpo rueda por la ladera de una montaña "barranca abajo", a favor de una diferencia de energla potencial, también debemos pensar que, en la difusión, y en todos los fenómenos **pasivos,** las partículas también van "barranca abajo", a favor de un gradiente de concentración. La energfa debida a la concentración puede ser resumida en el término POTENCIAL QUIMICO, simbolizado con la **letra** griega m (mu). Para el soluto, por ejemplo en el cornpartimiento 1, su potencial químico es:

$\mu_1 = R \cdot T \cdot \ln C_1$ y en on el compartimiento 2

$\mu_2 = R \cdot T \cdot \ln C_2$

y la diferencia de potenciales qufmicos:

$$\Delta\mu = \mu_1 - \mu_2 = R \cdot T \cdot \ln \frac{C_1}{C_2}$$

Los FLUJOS, tanto unidireccionales como neto, seran proporcionales a las energlas o potenciales químicos. De aste modo podremos decir que:

$$\mathbf{J_i = L \cdot \Delta \mu_i}$$

lo que indica qua el flujo de la especie química **i** es proporcional a la diferencia de potencial de esa especie. De este modo, la FUERZA CONJUGADA o FUERZA IMPULSORA queda claramente definida.

b) **La concentración:** Es evidente que, a una misma temperatura, cuanto mayor sea el número de partículas por unidad de volumen, mayor será el número de éstas que estarán en condiciones de atravesar la membrana.

c) **La distancia** que separa los puntos en los cuales se ha tomado la concentración. El "viaje" de una molécula a través de las soluciones y a través de la membrana se hace por un medio material y habrá, sin duda, FRICCION o roce entre ella y las partículas del medio. Cuanto mayor sea la distancia, mayor será el efecto de la fricción. La distancia entre los puntos en consideración se suele colocar dividiendo la concentración y así se habla de un GRADIENTE DE CONCENTRACION:

$$\text{Gradiente} = \frac{C_1 - C_2}{\Delta x}$$

donde C_1 y C_2 son las concentraciones en el lado 1 y 2, respectivamente, y Δx, la distancia (Fig. 2.8).

d) **El área de la membrana:** Es obvio que no será lo mismo contar cuántas moléculas atraviesan, en 1 segundo, por ejemplo, 1 cm^2 de membrana, que las que atraviesan 10 cm^2: a mayor área, mayor flujo.

e) **El coeficiente de difusión:** Cuando se empezó a describir este fenómeno de difusión, al hablar de la Fig. 2.6 se dijo que colocábamos una membrana "muy permeable" al agua y a la glucosa. En esas condiciones, la membrana sólo está marcando el límite entre los dos compartimientos. ¿Oué pasa si ahora decimos que la membrana ofrece RESISTENCIA al paso de, por ejemplo, la glucosa? Para una concentración y temperatura, el FLUJO de glucosa será menor. ¿Oué pasará con el agua? Muy posiblemente también se vea limitada en su pasaje, pero no obligatoriamente en la misma medida que la glucosa: una determinada membrana puede "frenar" más a una partícula que a otra.

Esta RESTRICCION o resistencia al flujo tiene, ahora, dos SITIOS posibles donde actuar: la solución y la membrana. Veámoslo en un ejemplo biológico.

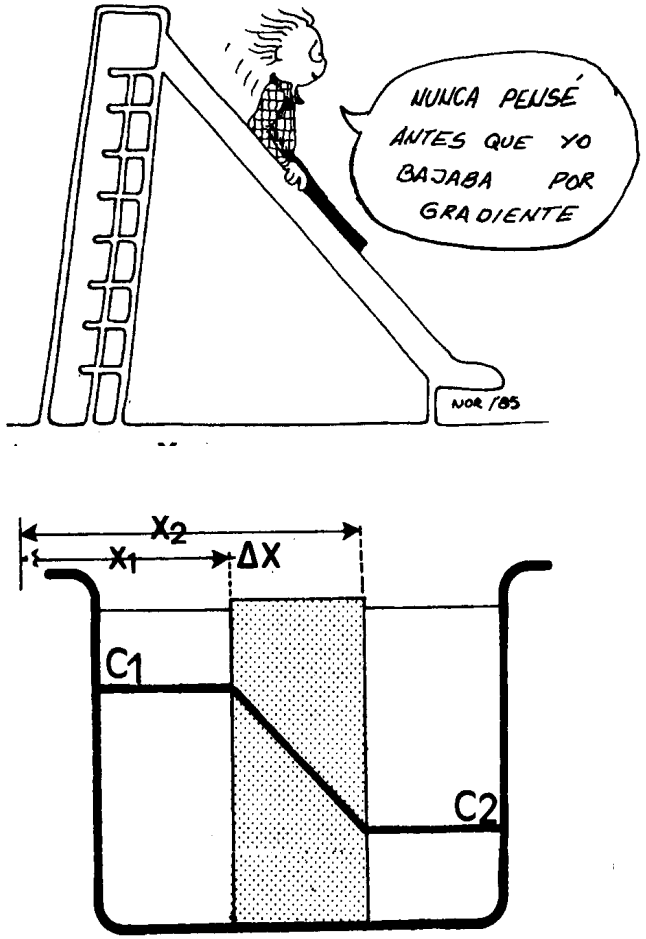


FIG. 2.8 EL GRADIENTE DE CONCENTRACION ES EL COCIENTE ENTRE LA DIFERENCIA DE CON-CENTRACION C1 – C2 Y EL ESPESOR DE LA MEMBRANA, QUE SE TOMA COMO X1 – X2 A PARTIR DE UNA COTA O REFERENCIA

- Viaje de un ion en el agua extracelular Imaginemos un ion Na^+ en el agua plasmática, dentro de un capilar. Aun cuando no haya gradiente de concentración, el Na^+ puede difundir hacia el intersticial, pasando a través de las fenestraciones del capilar, que le ofrecen muy poca resistencia (Fig. 2.9). En esas condiciones, la VELOCIDAD con que viaja por el agua plasmática e intersticial sólo dependerá del COEFICIENTE DE DIFUSION (D) del Na^+ en agua. En la Tabla 2.I podemos ver que éste es de:

$$D_{Na+} \text{ en agua} = 1{,}48 \cdot 10^{-5}\ cm^2 \cdot s^{-1}$$

¿Cómo se obtuvo este coeficiente?. Colocando un gradiente de concentración y midiendo un flujo. Entonces:

$$J_{neto} = D \cdot A \cdot C_1 - C_2 / \Delta x$$

$$D = \frac{J_{neto} \cdot \Delta x}{A \cdot (C_1 - C_2)}$$

utilizando las unidades habituales: $D = \dfrac{mol/s \cdot cm}{A \cdot (C_1 - C_2)} = cm^2 \cdot s^{-1}$

Si ahora dividimos el coeficiente de difusión D del Na^+ en agua por el espacio Δx que recorrió el ion, obtendremos la VELOCIDAD con que hizo el viaje:

$$\frac{D}{\Delta x} = \frac{cm^2 \cdot s^{-1}}{cm} = \text{velocidad}$$

Si desde donde estaba, en el capilar, hasta la membrana celular, imaginamos que el Na^+ recorrió 10 micrometros (10 µm = 10^{-3} cm) podemos estimar la velocidad del Na^+ como:

$$\text{Velocidad } Na^+ \text{ en agua} = \frac{D}{\Delta x} = 1{,}483 \cdot 10^{-5}\ cm^2 \cdot s^{-1} / 10^{-3}\ cm$$

$$= 1{,}483 \cdot 10^{-2}\ cm \cdot s^{-1}$$

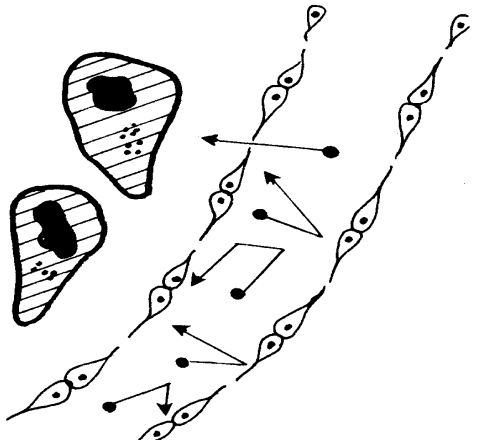


FIG. 2.9 LA VELOCIDAD CON Q QUE UNA PARTICULA DIFUNDE DESDE LA LUZ DE UN CAPILAR HASTA LA PARED CELULAR DEPENDE DEL COEFICIENTE DE DIFUSION EN AGUA. AL LLEGAR A LA PARED CELULAR SU VELOCIDAD CAE BRUSCAMENTE PORQUE ALLI SU COEFICIENTE DE DIFUSION ES MENOR.

TABLA 2.I COEFICIENTES DE DIFUSION DE ALGUNAS SUSTANCIAS EN AGUA A 25 ºc

	D $cm^2 . s^{-1} . 10^5$
NaCl	1,48
KCl	1,84
CaCl2	1,11
Glucosa	0,29
Urea	1,12
HCl	3,05
Agua	2,44

¿Qué pasa ahora que el Na^+ ha llegado a la membrana celular? Como ésta ya no es agua sino una bicapa de lípidos con algunas proteínas incluidas (Fig. 2.10), el coeficiente de difusion será distinto, como es distinto el espesor que hay que atravesar para caer en el IC. La velocidad de pasaje del Na^+ en la membrana es de $2.7 . 10^{-10}$ cm/s, por lo que se puede decir que la velocidad del sodio es 100 millones de veces MENOR en la membrana que en el agua. Esta diferencia tan grande en las velocidades de difusión nos permlte una simplificación muy util: considerar que en el único punto en que hay una restricción al flujo de Na^+, desde el capilar al interior celular, es en la MEMBRANA CELULAR. De este modo, la LEY DE FICK se puede escribir:

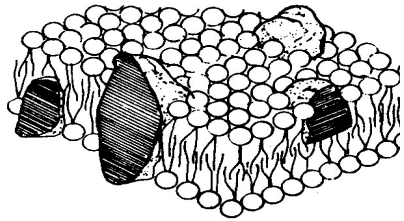


FIG. 2.10 LA MEMEBRANA CELULAR, DE ACUERDO A LA TEORIA DEL MOSAICO FLUIDO, SE ENCUENTRA FORMADA POR UNA BICAPA DE LIPIDOS CON PROTEINAS INCLUIDAS EN ELLA, ATRAVESANDO TOTAL O PARCIALMENTE SUL ESPESOR . Redibujado de Singer y Nicolson, Science 1972, 175: 720

$$J_{neto} = \frac{D}{\Delta x} . A . (C_1 - C_2) \quad \text{y si } \mathbf{Pd = D/\Delta x}$$

$$J_{neto} = Pd . A . (C_1 - C_2)$$

donde **Pd** recibe el nombre de COEFICIENTE DE PERMEABILIDAD DIFUSIONAL de la sustancia en estudio, en una determinada membrana, y representa, claro ésta, la velocidad con que una partícula la atraviesa. En la Tabla 2.ll están señalados los coeficientes de permeabilidad de algunas sustancias en la membrana del glóbulo rojo.

- Consecuencias de un flujo difusional

a**) Concentración de equilibrio:** Siempre que se establezca un flujo difusional y se lo deje operar un tiempo suficiente, el resultado será la desaparición del gradiente de concentración. Si en el recipiente de la Fig, 2.11 hay, en el lado 1, 1,5 ltros de una solución de glucosa con

PERMEABILIDAD CELULAR: SOLUBILIDAD EN LIPIDOS Y POROS

El COEFICIENTE DE PERMEABILIDAD es característico de cada sustancia y de cada membrana biológica y está muy estrechamente relacionado con la manera con que la partícula en cuestión atraviesa la membrana. Estando la membrana celular formada, en su gran mayoría por lípidos, es lógico pensar qua una sustancia pasará más rápido cuanto mayor sea su SOLUBILIDAD EN LIPIDOS. Así, si se prepare una mezcla de agua, aceite y la sustancia en estudio y se la deja reposar, se verá que se forman 2 fases (aceite y agua) y qua la sustancia se distribuye en una u otra de acuerdo a su solubilidad en cada una. La relación de las concentraciones de la sustancia en aceite y en agua nos de el llamado COEFICIENTE DE PARTICION ACEITE/AGUA: si la partícula atraviesa la membrana solubilizándose en el lípido, es lógico esperar qua a mayor coeficiente de partición, mayor permeabilidad. Sin embargo, se ha observado que, para algunas sustancias, se correlaciona mejor la permeabilidad con su solubilidad en agua y con el RADIO de la partícula que con su solubilidad en lípidos. Esto llevó a pensar quo debía haber POROS o canales en la membrana quo, llenos de agua, comunicaran el exterior con el interior celular. Estos poros, de un tamaño pequeño, podrían actuar como codazo o tamiz, permitiendo o no el paso de ciertas partículas. La permeabilidad estaría así en relación con el radio de la partícula, el radio de cada poro, la porción de la membrana ocupada por ellos y sus características. Si el poro llegara a tener una cierta CARGA ELECTRICA, es evidente que su influencia sobre un ion sería distinta que sobre una molécula no-electrolítica, aun cuando el tamaño de la partícula sea *el* mismo.

Una concentración de 200 mmol/ L y que en el lado 2 hay 0,75 litros de una solución de glucosa con una concentración de 100 mmol/L. ¿Cuál será la CONCENTRACION DE EQUILIBRIO? Será la misma que se hubiera alcanzado de haberse quitado la membrana y mezclado las dos soluciones.

Entonces quedará:

$$\text{Concentración final} = C_f = \frac{\text{masa}_1 + \text{masa}_2}{\text{volumen}_1 + \text{volumen}_2}$$

$$C_f = \frac{(200 \text{ mmol/L} \cdot 1{,}5 \text{ L}) + (100 \text{ mmol/L} \cdot 0{,}75 \text{ L})}{1{,}5 \text{ L} + 0{,}75 \text{ L}}$$

C_f = 166 mmol/L

b) Cambio de la concentración en función del tiempo: Dado que la difusión no es un fenómeno instantaneo, se necesitará un tiempo para llegar a la concentración de equilibrio. En la Fig. 2.12 se ve el cambio de la conacentración de C_1 y C_2 en el tiempo: C_1 va disminuyendo progresivamente ya que el compartimiento 1, por la diferencia de concentración, se está "vaciando" en el compartimiento 2, que se está "llenando", hasta llegar al equilibrio de 166 mmol/ L..

Los segundos, minutos, horas o años que se necesitan para llegar al equlibrio dependerán de las condiciones del sistema. Lo más importante es la PERMEABILIDAD de la membrana: cuanto más pequeño sea el valor de Pd, mayor será el tiempo requerido. En la Fig. 2.13 se muestran dos curvas. En la superior (a), la concentración C_1 disminuye mucho más lentamenate que en la curva inferior (b), lo que indica que la permeabilidad en (a) es menor que la permeabilndad en (b).

Cuando se ha llegado a la condición de equilibrio, C_1 se ha hecho igual a C_2, el flujo neto desaparece, pero persisten los flujos unidireccionales. Esto es, que sigue habiendo paso de sustancias del lado 1 (J_{12}) y del lado 2 al 1 (J_{21}), pero en forma tal que $J_{12} = J_{21}$, de modo que el $J_{neto} = 0$. Por supuesto, en el equilibrio también habrá flujos unidireccionales de agua.

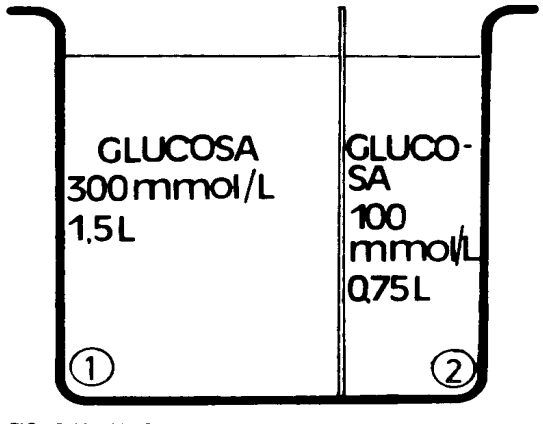


FIG. 2.11 AL CABO DE UN CIERTO TIEMPO, LAS CONCENTRACIONES C_1 Y C_2 SE HABRAN EQUILIBRADO Y SERAN IGUAL A 166 mmol/L

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 1

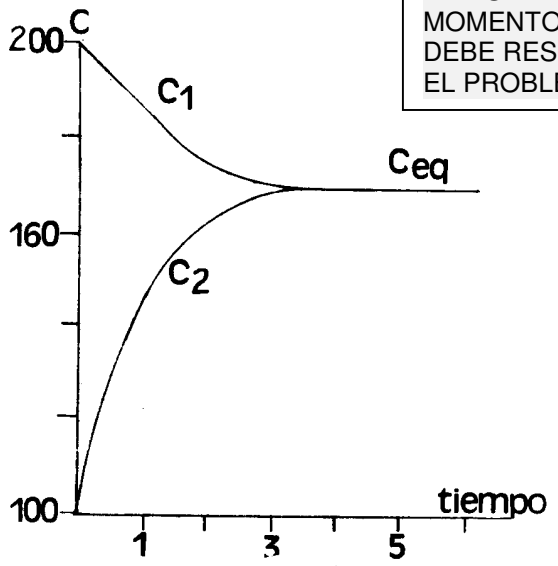


FIG. 2.12 EL CAMBIO DE CONCENTRACION DE LA GLUCOSA EN EL COMPARTIMIENTO 1 (C_1) Y EN EL COMPARTIMIENTO 2 (C_2) EN FUNCION DEL TIEMPO HASTA LLEGAR A LA CONCENTRACION DE EQUILIBRIO (Ceq) EN EL CASO DE LA FIG. 2.11

c) Relación entre flujo difusional neto y diferencia de concentración.

La Ley de Fick, escrita en su forma:

$$J_{neto} = Pd \cdot A \cdot (C_1 - C_2)$$

indica que el flujo difusional es una FUNCION LINEAL de la concentración. Por lo tanto, a mayor diferencia de concentración, habrá mayor flujo, como muestra la Fig. 2.14. Si se mantiene el área constante, la pendiente estará dada por la permeabilidad Pd.

- DIFUSION FACILITADA: un modo particular de atravesar las membranas biológicas.

En el modelo de DIFUSION que hemos visto, las moléculas o partículas atraviesan la membrana solubilizándose en sus lípidos o atravesando poros. El coeficiente de difusión será función del coeficiente de partición aceite/ agua y del radio de la partícula, dando la característica relación lineal entre concentración y flujo que mostramos en la Fig. 2.14.

Sin embargo, hay sustancias en las que el flujo sigue una relación distinta con la concentración, como se muestra en la Fig. 2.15, para el caso de la penetración de glucosa en un glóbulo rojo. Allí hay varias cosas que llaman la atención: primero, hay, a bajas concentraciones, un flujo muy alto, mayor que el que podría esperarse por la solubilidad y radio de la molécula. Segundo, si bien al principio hay una relación lineal entre flujo y concentración, la curva se va progresivamente aplanando hasta llegar a un máximo. En ese momento, por más que se aumente la diferencia de conacentración entre adentro y afuera del glóbulo, el flujo neto no aumenta: hay una SATURACION del sistema.

En base a estas observaciones se desarrolló la hipótesis de la existencia de moléculas que, a nivel de la membrana, estén actuando como TRANSPORTADORES o *"CARRIERS*".

La idea sería que la molecula transportada (en el ejemplo, glucosa) tendría poca permeabilidad, por sí misma, en la membrana. La cosa cambia si la molécula se une, se ACOMPLEJA. con otra molécula, que, en este caso está en la membrana.

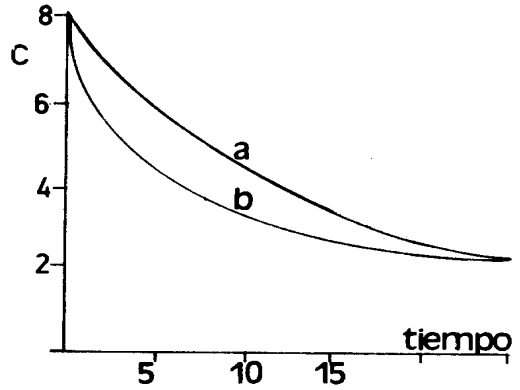


FIG. 2.13 LA CONCENTRACION EN UN COMPARTIMIENTO DISMINUYE EN EL TIEMPO SIGUIENDO UNA FUNCION EXPONENCIAL. LA CURVA a) CORRESPONDE A UNA MEMBRANA QUE TIENE UNA PERMEABILIDAD DIFUSIONAL MENOR LA MEMBRANA DE LA CURVCA b)

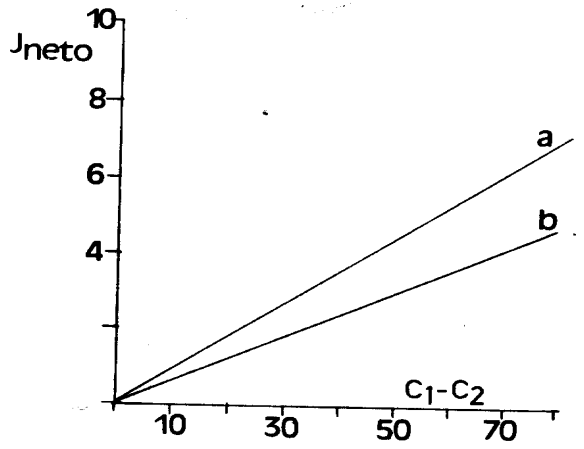


FIG. 2.14 EL FLUJO NETO (J neto) ES FUNCION DIRECTA DE LA DIFERENCIA DE CONCENTRACION (C1 - C2) Y LA PENDIENTE DEPENDE DE LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA . EN ESTE CASO, LA P_d DE a) ES MAYOR QUE LA P_d DE b)

El complejo molécula-transportador tendría propiedades que haría que su permeabilidad fuera mayor que la de la molécula sola. El complejo molécula-transportador, podría, ahora, atravesar con mayor facilidad la membrana, siempre a FAVOR DE UN GRADIENTE DE CONCENTRACION. Una vez del otro lado, se rompe el complejo molécula-transportador y la molécula difunde, ahora libremente (Fig. 2.16)

¿Por qué la curva de flujo vs concentración tiene esa forma? El transportador actuaría como una cinta transportadora, donde hay SITIOS, lugares donde se pueden ubicar las moléculas a transportar. Al principio, los sitios de la cinta están vacíos y, a medida que la concentración aumenta, más moléculas viajan, lo que da la relación lineal entre flujo y concentración. Luego, los sitios están todos ocupados y ya no pueden subirse más moléculas a la cinta (Fig. 2.17).

Como la fuerza impulsora es la diferencia de concentración, se trata de una DIFUSION, pero como ocurre utilizando transportadores que facilitan el pasaje, se la llama DIFUSION FACILITADA.

- Consecuencias de la presencia de transportadores: inhibición competitiva y no competitlva.

Un fenómeno muy interesante, asociado a todos los mecanismos de transporte que utilizan transportadores, incluida la difusión facilitada, es el de la COMPETENCIA por el sitio o transportador. Los tranportadores son, por lo general, moléculas proteícas que no aceptan, para llevar de una lado al otro de la membrana, a cualquier molécula. Debe existir una cierta AFINIDAD entre la molécula y el transportador. El transportador, en última instancia, debe RECONOCER a la molécula, identificarla, antes de transportarla. De ese modo, el transportador ESPECIFICO de la glucosa puede aceptar glucosa y no urea, por ejemplo, del mismo modo que un transpotador específico para urea, si lo hubiera, aceptaría urea y no glucosa.

a) Inhibición competitiva: Sin embargo, el transportador puede "confundirse" entre glucosa y galactosa, por ejemplo. ¿Qué, quiere decir, en este caso, que el transportador se confunde? Que si bien su afinidad por la glucosa es mayor que su afinidad por la galactosa, si la concentración de galactosa es suficienatemente alta, aun en presencia de glucosa, el transportador puede llevar galactosa. El flujo **a través del transportador** será, en nuestro ejemplo, igual al flujo de glucosa **más** el flujo de galactosa. De ese modo, el flujo de glucosa, para una

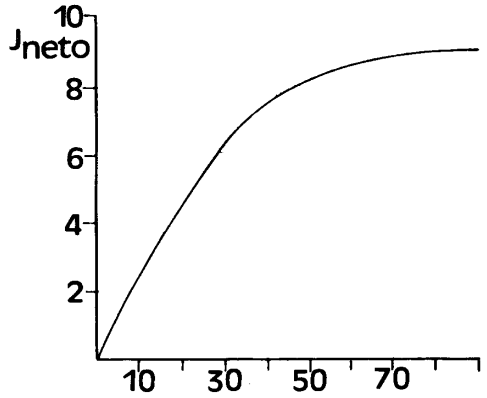


FIG. 2.15 EN LA DIFUSION FACILITADA, EL EL FLUJO NETO LLEGA A UN MAXIMO (SATURACION)

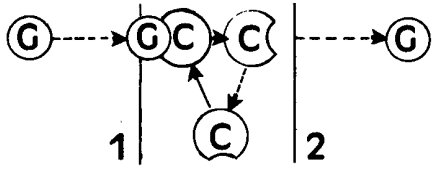


FIG. 2.16 LA MOLECULA FORMA, DEL LADO 1, UN COMPLEJO CON EL TRANSPORTADOR, JUNTOS ATRAVIESAN LA MEMBRANA Y LA MOLECULA ES LIBERADA DEL LADO 2. EL TRANSPORTADOR REGRESA AL LADO 1, PARA REPETIR EL CICLO

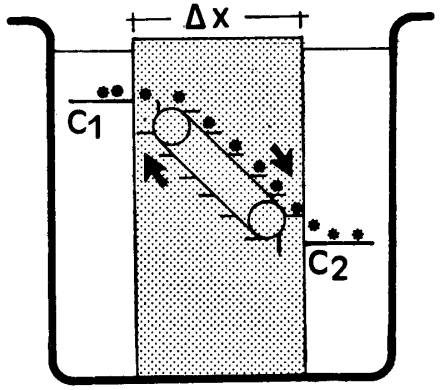


FIG. 2.17 EL LA DIFUSION FACILITADA LA MOLECULAS PASAN A FAVOR DE UN GRADIENTE DE CONCENTRACION COMO OCUPANDO SITIOS EN UNA CINTA TRANSPORTADORA

concentración dada, ser menor, porque parte de las moléculas del transportador no llevarán glucosa sino galactosa. Este fenómeno se llama INHIBICION COMPETITIVA, ya que la galactosa compite por los sitios con la glucosa. Una característica de este tipo de inhibición es que, si se aumenta mucho la concenatración de glucosa, aun en presencia de galactosa, llega un momento en que el flujo de glucosa alcanza a ser igual al que tendría en ausencia de galactosa (Fig. 2.18). Se dice, en ese caso, que glucosa ha **desplazado** a la galactosa.

En este tipo de situaciones,. como en el caso de las drogas que compiten por un sitio activo, se usa el nombre de AGONISTA para designar la molécula que suponemos debe ser transportada (glucosa, en el ejemplo), y el de ANTAGONISTA para la molécula que compite por el sitio (galactosa, en el ejemplo).

b) **Inhibición no competitiva**

Compárese ahora la Fig. 2.19 con la gráfica de la inhibición competitiva. ¿Cuál es la diferencia? Que en esta nueva grafica hay una curva de saturación, como en el otro caso, pero, por más que se aumente la concentración de **agonista** no puede llegarse al flujo que habría si no estuviera el **antagonista** en el medio. Esto se debe a que, en este caso. el antagonista tiene una afinidad por el sitio que es mucho mayor que la afinidad del agonista mismo flujo de glucosa es menor. No hay posibilidad de "competencia" ni que el agonista desplace al antagonista. Se habla, entonces, de la formación de una unión IRREVERSIBLE entre el antagonista y el transportador.

2) **Filtración**

La filtración es un fenómeno muy frecuente dentro de los procesos de transporte ENTRE los compartimienatos biológicos. El agua plasmática, con buena parte de los solutos disueltos en ella, se FILTRA a través de los canales de la pared de los capilares hacia el intersticial. También hay filtración, a través de los poros de los capilares del ovillo glomerular renal (Fig. 2.20), de agua y solutos hacia el túbulo proximal. En ambos casos. la FUERZA IMPULSORA es la PRESION arterial y lo que se mueve es AGUA o AGUA Y SOLUTOS, pero en coniunto. El movimiento de las moléculas en la filtración es

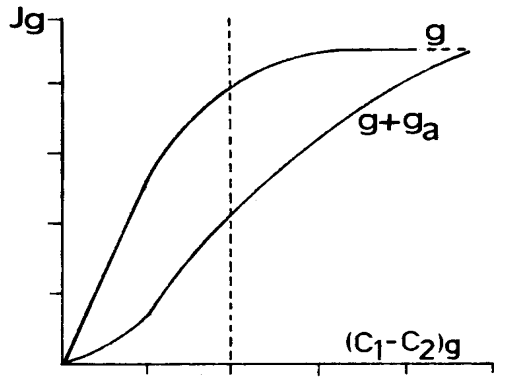


FIG. 2.18 **INHIBICION COMPETITIVA**. EL FLUJO DE GLUCOSA (Jg) EN FUNCION DE LA DIFERENCIA DE CONCENTRACION DE GLUCOSA (C1 – C2)g CUANDO, ADEMAS DE GLUCOSA, HAY GALACTOSA EN EL MEDIO (g + ga), FLUJO DE GLUCOSA, PARA UNA CIERTA CONCENTRACION (LINEA PUNTEADA) ES MENOR. CUANDO LA DIFERENCIA DE CONCENTRACION DE GLUCOSA ES GRANDE, SE PUEDE OBTENER EL MISMO FLUJO DE GLUCOSA, AUN EN PRESENCIA DE GALACTOSA.

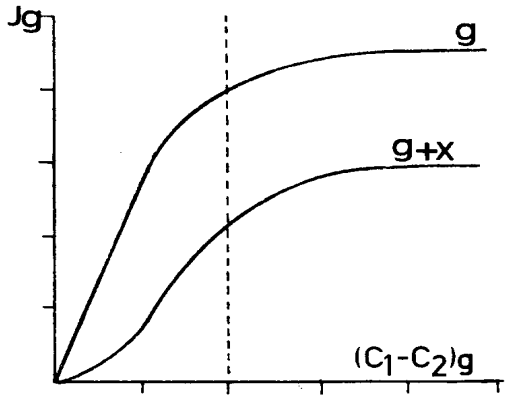


FIG. 2.19 **INHIBICION NO COMPETITIVA**. IDEM ANTERIOT, PERO LA g + ga NO PUEDE OBTENER EL MISMO FLUJO MAXIIMO QUY LA GLUCOSA SOLA

diiferente al movimiento de las moléculas en la difusión. En esta última, cada part!cula se mueve independientemente, por su cuenta y al azar y es por simple "chance" que logra pasar de una compartimiento a otro. Solamente en el caso del FLUJO NETO se podrá hablar de un MOVIMIENTO VECTORIAL, con dirección y sentido. En la filtración, por el cntrario, hay siempre un movimiento CONJUNTO de las moléculas en un sentido determinado (Fig. 2.21). Eso es lo que se denomina FLUJO VISCOSO O CONVECTIVO.

El flujo, en la ffiltración, puede considerarse un flujo hidrodinámico, en el que la presión hidrostática impulsa a la solución a través de tubos. En ese caso, como se comprende, no se puede hablar, comon en difusión, de 2 flujos simultáneos, como eran J_{12} y J_{21} : predomina el flujo en un único sentido. El FLUJO POR FILTRACION es, también, un número de part!culas en la unidad de tiempo, pero como lo que se mueve es un VOLUMEN agua o de solución, se suele hablar de un FLUJO DE VOLUMEN, que se simboliza con la letra $\mathbf{J_V}$.

En ese caso:

$$J_V = ml \cdot s^{-1} = cm^3 \cdot s^{-1}$$

- Volumen molar parcial del agua ($\bar{V}$)

Si por filtración se sólo se está moviendo AGUA o una SOLUCION DILUIDA, el flujo de volumen, en ml/s, se puede convertir en un flujo de moléculas, en mol/s, dividendo J_V por el VOLUMEN MOLAR PARCIAL del agua. El volumen molar parcial el agua es el volumen que ocupa un mol de agua y es igual a:

$$\bar{V} = 18\ cm3 / mol$$

Entonces:

$$Jagua = \frac{J_V}{\bar{V}} = \frac{cm^3 \cdot s^{-1}}{cm^3 \cdot mol^{-1}} = mol \cdot s^{-1}$$

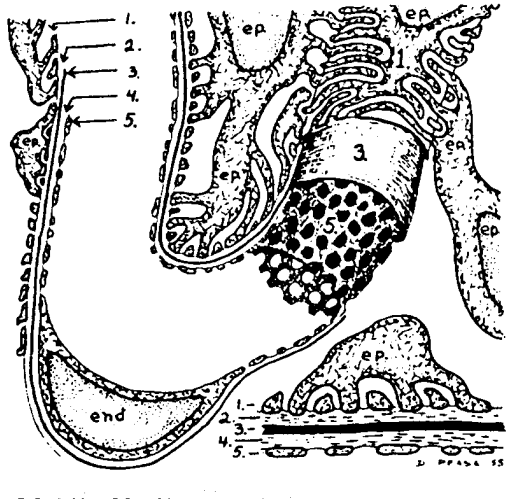


FIG. 2.20 ESQUEMA DE LA ESTRUCTURA DE UN CAPILAR GLOMERULAR BASADO EN MICRO-TOGRAFIAS ELECTRONICAS. 1) CELULAS EPITELIALES (TUBULO PROXIMAL) ; 2) CAPA DE CEMENTO; 3) MEMBRANA BASAL; 4) CAPA DE CEMENTO; 5) CELULAS ENDOTELIALES (Reproducido de Paese, DC; J Histochem, 3: 259, 1955

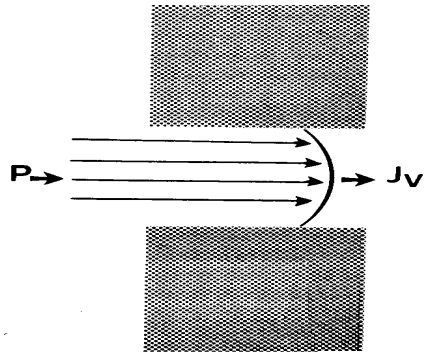


FIG. 2.21 EN EL FLUJO POR FILTRACION LAS PARTICULAS NO ATRAVIESAN LA MEMBRANA EN FORMA INDEPENDIENTE SINO COMO UN CONJUNTO. UNA CAPA LIQUIDA EJERCE UNA ACCION DE FRICCION SOBRE LA CAPA ADYACENTE (VISCOSIDAD)

Relación entre el flujo por filtración y su fuerza impulsora.

La relación entre J_V y su fuerza impulsora, la presión, puede escribirse:

$$J_V = L\mathbf{p} \cdot A \cdot \Delta P$$

donde :

ΔP es la diferencia de presión que haya entre las caras de la superficie filtrante.

A es el área

Lp está en relación con la restricción que impone al flujo la membrana por donde pasa el agua o la solución. Recibe el nombre de COEFICIENTE DE CONDUCTIVIDAD HIDRAULICA y en él está incluido, como en el caso de P_d, el espesor Δx de la membrana. Es una medida de la permeabilidad, pero al flujo por filtración.

Si ΔP se mide en atmósferas (atm) y A en cm^2, L_p tiene las unidades siguientes:

$$L_p = \frac{J_v}{A \cdot \Delta P} = \frac{cm^3 \cdot s^{-1}}{cm^2 \cdot atm} = cm \cdot s^{-1} \cdot atm^{-1}$$

- Consecuenclas de la filtración: En este proceso de filtración el efecto de cedazo o tamiz es muy claro y evidente, ya que las particulas pasan SOLO por poros. En la Fig. 2.22 se muestra la relación que hay entre peso molecular, radio de la molécula y cantidad de sustancia que se filtra a través de los capilares de los glomérulos renales en el hombre.

2) Osmosis

Osmosis es un fenómeno muy particular que reune características similares, por un lado, a la difusión y, por el otro, a la filtración.

EN LA OSMOSIS HAY MOVIMIENTO DE AGUA A TRAVES DE UNA MEMBRANA A FAVOR DE UN GRADIENTE DE CONCENTRACION DE AGUA

Sustancia	pm (g)	radio relativo	a x e (amstroms)	FG/P
agua	18	1.0	--	1.0
urea	60	1,6	--	1,0
glucosa	180	3.6	--	1.0
sacarosa	342	4,4	--	1,0
inulina	5500	14,8	--	0,98
mioglobina	17000	19,5	54 x 8	0,75
albumina (huevo)	43500	28,5	88 x 22	0,22
hemoglobina	68000	32.5	54 x 32	0,03
albumina sérica	69000	35.5	150 x 36	< 0,01

FIG. 2.22 EN EL CAPILAR DEL GLOMERULO RENAL LAS MOLECULAS PASAN DEL PLASMA (P) AL TUBULO (FG) DE ACUERDO A SUS DIMENSIONES (a; ancho; e: espesor) . UNA RELACION FG/P DE 1 INDICA QUE NO HAY RESTRICCION (Tomado de Pitts RF.Fisiología del riñón y los líquidos corporales. Interamericaba, 1976)

FIN DE LA PARTE 1 DEL CAPITULO 2
CONTINUA PARTE 2

Capítulo 2 PARTE 2/4

Imaginemos un recipiente, como el de la Fig. 2.23, en el que hay 2 compartimientos separados por una membrana. En 1 colocamos NaCl hasta formar una solución de NaCl 0,9 g% y en 2 hasta formar una de NaCl 0,45%. Démosle, ahora, una característica muy peculiar a la membrana: es IMPERMEABLE AL SOLUTO, pero PERMEABLE AL AGUA. A pesar de que hay un gradiente de concentración para el Na^+ y el Cl^- de 1 hacia 2, como, para estos iones, la permeabilidad difusional (P_d) es cero:

$$J_{12} = P_d - A \,.\, (C_1 - C_2) = 0 \qquad J_{21} = P_d \,.\, A \,.\, (C_1 - C_2) = 0$$

Sin embargo, hay un **gradiente de concentración de agua**, ya que, como vimos, siendo la OSMOLARIDAD en 1 mayor que la osmolaridad en 2, la concentración de agua en 2 es mayor que la concentración de agua en 1 y habrá pasaje agua de 2 hacia 1 . Esto determinará un FLUJO DE AGUA o FLUJO OSMOTICO que irá de 2 hacia 1. Calculando la osmolaridad en cada lado, veremos con más claridad la diferencia de concentración de agua:

	COMPARTIMIENTO 1	COMPARTIMIENTO 2
Concentración	0,9 g/ 100 ml	0,45 g/ 100 ml
Molaridad	160 mmol/L	77 mmol/L
Coef. g	0,928	0,9450
Osmolaridad	285,4 mOsm/L	144,4 mosm/L

El FLUJO OSMOTICO es un flujo de volumen, como en la filtración, de modo que se puede simbolizar como:

$$J_v = cm^3 \,.\, s^{-1}$$

También se puede transformar en un flujo de moléculas de agua:

$$J_v \,/\, \bar{V} = J_{agua} = mol \,.\, s^{-1}$$

- Relación entre flujo osmótico y su fuerza impulsora.

Experimentalmente, usando un dispositivo como el de la Fig. 2.23. se puede determinar que el flujo osmótico tiene una relación con el

INDICE – Parte 2 Pág.

- Relación entre flujo osmótico y su fuerza impulsora. 1
- Flujo osmótico como función de la presión osmótica 4
- Membranas permeables, semipermeables e impermeables: coeficiente de reflexión σ de Staverman 6
- Consecuencias del flujo osmótico 7
- Flujo de soluto por arrastre 11
- Movimiento de iones por fuerzas eléctricas 12
- Formas en que un potencial de difusión puede mantenerse 18
- Ecuación de Nernst 21

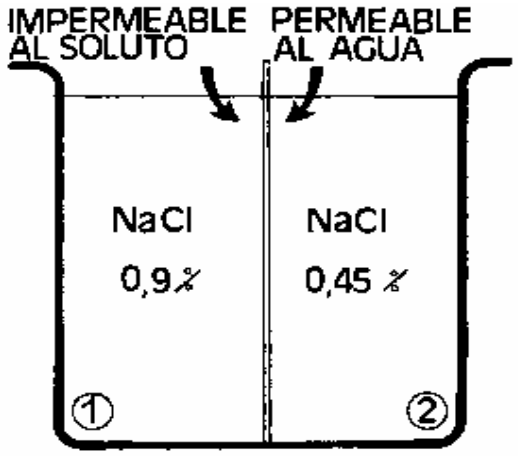


FIG. 2.23 OSMOSIS. LA MANERA MAS SIMPLE DE VISUALIZAR EL FENOMENO DE OSMOSIS ES COLOCAR UNA MEMBRANA PERMEABLE AL AGUA E IMPERMEABLE AL SOLUTO, SEPARANDO 2 COMPARTIMIENTOS DE DISTINTA CONCENTRACION

GRADIENTE OSMOTICO que se puede representar como:

$$J_v = P_{osm} \cdot A \cdot (\text{Osmolaridad}_1 - \text{Osmolaridad}_2)$$

Si colocamos las unidades de área y flujo habituales y la osmolaridad en Osm/cm^3, el COEFICIENTE DE PERMEABLIDAD OSMOTICA quedará expresado en:

$$P_{osm} = \frac{Jv}{A \cdot \text{Osmolaridad}} = \frac{cm^3 \cdot s^{-1}}{cm^2 \cdot Osm \cdot cm^{-3}} = cm^4 \cdot s^{-1} \cdot Osm^{-1}$$

En P_{osm} está incluido, como en los casos anteriores. el espesor de la membrana.

El concepto del coeficiente de permeabilidad osmótica puede ser más claramente entendido si en vez de medir el flujo de agua en cm^3/s, se lo mide en moles de agua por segundo. En ese caso. el coeficiente de permeabilidad al agua, por gradiente osmótico, toma la denominación de P_{agua}.

Para ello:

$$P_{agua} = \frac{J_v}{V \cdot A \cdot \text{Osmolaridad}} = \frac{cm^3 \cdot s^{-1}}{(cm^3.mol^{-1}).(cm^2).(mol.cm^{-3})} =$$

$$P_{agua} = cm \cdot s^{-1}$$

En este caso, se ha reemplazado la osmolaridad por mol . cm^{-3}, que, como se sabe, son interconvertibles de acuerdo a la fórmula:

$$Osm = mol/L \cdot v \cdot g$$

Entonces:

$$P_{agua} = cm \cdot s^{-1} = \text{VELOCIDAD}$$

Este coeficiente representa la velocidad con que pasan las moléculas de agua a través de de una membrana, a favor de un gradiente osmótico. La Tabla 2.lll reproduce el coeficiente de permeabilidad osmótica encontrado en una serie de epitelios.

TABLA 2.III

COEFICIENTE DE PERMEABILIDAD OSMOTICA DE ALGUNOS EPITELIOS

	Pagua (cm/s)
TUBULO PROXIMA (RATA)	0,231
TUBULO COLECTOR (RATA)	0,038
MUCOSA GASTRICA (PERRO)	0,069
INTESTINO)RATA)	0,011
PIEL (SAPO)	0,002

- La PRESION OSMOTICA como fuerza impulsora.

Hasta aquí no parece haber diferencia apreciable entre difusión y ósmosis. En ambos casos, hay una diferencia de concentración de agua o de solutos y esa parece ser la fuerza impulsora. Pero, en la ósmosis, igual que en la filtración, no puede haber, simultáneamente, dos flujos unidireccionales en sentidos opuestos: es un flujo viscoso o fujo de volumen, a traves de un canal. Desde ese punto de vista, se asemeja más a la filtración que a la difusión.

Veamos qué pasa si, como en el recipiente de la Fig. 2.24, cerramos con un pistón el compartimiento 1 y hacemos una presión P hacia abajo. Para un determinado valor de presión, el flujo osmótico, que debería ocurrir, con la diferencia de osmolaridad del ejemplo de la Fig. 2.23, de 2 hacia 1, no aparecerá ¿Qué quiere decir eso? Que, de alguna manera, la diferencia de concentración osmolar entre 1 y 2 estaba creando una DIFERENCIA DE PRESION hidróstatica, que podría movilizar agua entre 2 y 1 . Entonces, cuando por efecto de la presión P en el pistón, el flujo es:

$J_V = 0$ y P, la Presión es ahora $P = \Pi$ = PRESION OSMOTICA

El valor de Π se puede calcular, de acuerdo a la Ley de vant' Hoff como:

$$\Pi = R \cdot T \cdot \text{Osmolaridad}$$

Donde:

R es la constante universal de los gases y cuyo valor es de 0,082 L. atm/ mol . ° K. = 82 cm^3 . atm/ mol . ° K

T es la temperatura absoluta en ° K (grados kelvin)

Osmolaridad es mol/ cm^3 . v . g

- Flujo osmótico como función de la presión osmótica

El flujo de volumen que por efecto de un gradiente osmòtico aparece a través de una membrana, se puede escribir como:

$$J_V = L_p \cdot A \cdot \Delta\Pi$$

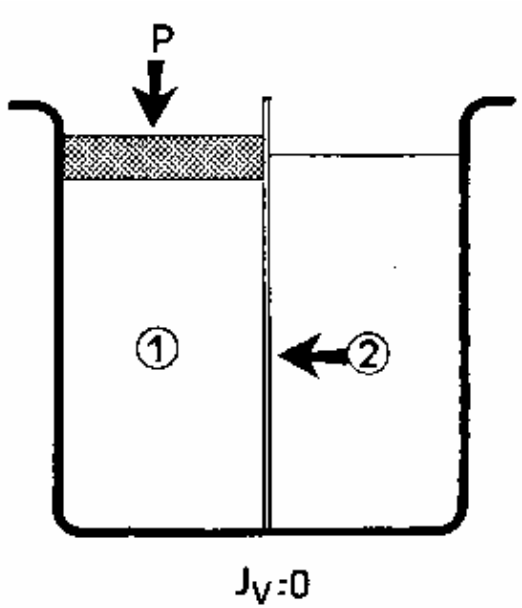


fig. 2.24 EL FLUJO DE AGUA DEBIDO A UNA DIFERENCIA DE CONCENTRACION OSMOLAR PUEDE SER IMPEDIDO POR LA APLICACION DE UNA PRESION (P) , POR LO QUE EL FLUJO OSMOTICO PUEDE SER CONSIDERADO DEBIDO A UNA PRESION, LA PRESION OSMOTICA

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 2, CON SUS 2 PARTES, PLANTEADO AL FINAL DEL CAPITULO

donde reaparece el coeficiente L_p que usamos en filtración, ya que aquí estamos usando como fuerza impulsora una **presión**, la presión osmótica Π.

Entonces, hablando siempre en términos de presión osmótica:

$$J_v = L_p \,.\, A \,.\, R \,.\, T \,.\, \Delta \text{ Osmolaridad}$$

y también

$$J_{agua} = \frac{J_v}{V} = \frac{Lp \,.\, A \,.\, R \,.\, T \,.\, \Delta \text{ Osmolaridad}}{V}$$

De donde se puede deducir un coeficiente idéntico a aquél que llamamos **coeficiente de permeabilidad al agua**, P_{agua}, pero que aquí se llama $\mathbf{P_f}$ (por filtración)

$$P_f = \frac{L_p \,.\, R \,.\, T}{V} = \frac{J_{agua}}{A \,.\, \Delta \text{ Osmolaridad}} = cm \,.\, s^{-1}$$

Aunque pareciera innecesario dar dos nombres (P_{agua} y P_f) a dos coeficientes similares, debe mantenerse esta nomenclatura, ya que esta manera se puede saber cómo y usando qué expresión de la fuerza impulsora se obtuvo el coeficiente.

Como se ve, por dos caminos diferentes, la osmolaridad y la presión osmótica, hemos llegado a un mismo punto: la membrana opone, para el pasaje de un volumen a través de sus poros, una restricción, que se aprecia como la velocidad con que pasan las moléculas.

- Membranas permeables, semipermeables e impermeables: coeficiente de reflexión σ de Staverman

Al comenzar a hablar de OSMOSIS se estableció que se trataba de un fenómeno que ocurría cuando se colocaban dos soluciones, de distinta concentración, separadas por una membrana PERMEABLE al agua e IMPERMEABLE al soluto. Esta condición la colocaría dentro lo que, clásicamente, se define como una **membrana semipermeable.**

Π y $\Delta\Pi$

Se habrá notado que en el texto se usa la letra griega Π (Pi) para señalar la presión osmótica de una solución y, al mismo tiempo, se usa ΔP para indicar la diferencia entre dos soluciones. En realidad, no hay ninguna posibilidad de que exista una presión osmótica Π en una solución única. Lo que ocurre es que cuando se habla de Π se quiere indicar la presión osmótica de una solución con respecto al agua pura. En los sistemas biológicos lo habitual es que los flujos osmóticos se establezcan entre dos soluciones de distinta osmolaridad por eso los flujos son proporcionales a $\Delta\Pi$. Por su parte, si bien la osmolaridad indica la concentración osmolar de una solución, el flujo de agua es proporcional a la diferencia de concentración osmolar de allí el uso de Δosm

Sin embargo, es difícil encontrar una membrana que sea permeable al agua e impermeable a TODOS los solutos. Puede que sea impermeable al cloruro y al sodio, pero, ¿qué pasaría si la diferencia de osmolaridad la creamos con urea, por ejemplo? Si la membrana es TAN permable al agua como a la urea, pues simplemente no tendriamos oportunidad o tiempo de ver el flujo osmótico, ya que rapidamente se disiparía el gradiente de concentración de urea. Se diría que la membrana es permeable.

Podriamos, si seguimos con este razonamiento, hacer hasta el infinito, toda una gradación de membranas. Lo cierto es que la ecuación:

$$\Pi = R \cdot T \cdot \text{Osmolaridad}$$

sólo es válida para una membrana en los que los SOLUTOS son IMPERMEABLES. Si hay alguna permeabilidad al soluto, por mínima que ésta sea, se encontrará un valor de presión osmótica MENOR al que calculamos por esta ecuación.

Podemos intentar corregir esta desviación con respecto a lo esperado, introduciendo un coeficiente:

$$\Pi_{ef} = R \cdot T \cdot \sigma \cdot \text{Osmolaridad}$$

donde σ es conocido como COEFICIENTE DE REFLEXION o de Staverman y Π_{ef} es la PRESION OSMOTICA EFECTIVA ¿Por qué de "reflexión"? Porque este coeficiente está en relación con la fracción de las moléculas del soluto que, en su movimiento dentro de un compartimiento (Fig. 2.25), chocan contra la membrana, no la atraviesan y se reflejan hacia el mismo compartimiento. Si la reflexión es total, la membrana es impermeable a ese soluto y σ vale 1. Si la membrana es totalmente permeable a ese soluto y σ vale 0.

La consecuencia directa de una coeficiente de reflexión que tenga un valor inferior a $\sigma = 1$ será una disminución de la presión osmótica efectiva, por lo σ se puede calcular como:

$$\sigma = \frac{\Pi_{real}}{\Pi_{calculada}}$$

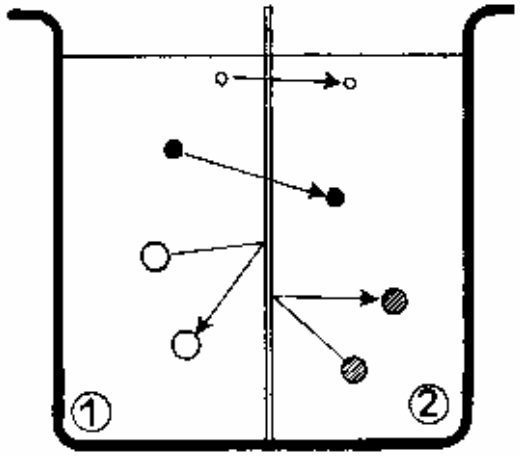


FIG. 2.25 EL COEFICIENTE DE STAVERMAN ESTABLECE SI LAS MOLECULAS SE REFLEJAN O NO EN LA MEMBRANA. LAS INPERMEABLES TENDRAN UN COEFICIENTE DE 1 Y LAS TOTALMENTE PERMEABLES DE 0

donde:

Π_{real} es la presión osmótica que se **mide**, que se determina practicamente en una determinada membrana.

$\Pi_{calculada}$ es la presión osmótica que se **estima** por la ecuación de van't Hoff

Por la extensión, se puede definir σ como:

$$\sigma = \frac{OSMOLARIDAD_{real}}{OSMOLARIDAD_{calculada}}$$

En la medida en que la presión y la osmolaridad se ven afectados por este coeficiente, el FLUJO OSMOTICO también lo estará

Entonces, el flujo de volumen por gradiente osmótico, puede ser determinado por:

$$J_V = P_{osm} \cdot A \cdot \sigma \cdot R \cdot T \ \Delta \text{ Osmolaridad}$$

- Valores de la presión osmótica.

El valor, en atmósferas por ejemplo, de la presión osmótica que aparece entre las dos caras de una membrana, como en la Fig. 2.23, se puede calcular, fácilmente, reemplazando en la ecuación. Si trabajamos a 20 ºC (293 ºK):

$$\Delta\Pi = R \cdot T \cdot \sigma \cdot (Osm_1 - Osm_2)$$

$$\Delta\Pi = \frac{0.082 \text{ L . atm}}{\text{mol . ºK}} \cdot 283 \text{ ºK} \cdot (0{,}285 \text{ mol/L} - 0{,}144 \text{ mol/L})$$

$$\Delta\Pi = 3{,}295 \text{ atmósferas.}$$

Este es un valor enorme, si se lo compara, por ejemplo, con el valor de la presión arterial en el hombre. Para ver esto se hace necesario hacer algunas conversiones de unidades (ver Nota Aparte: UNIDADES DE PRESION), pero podemos decir que la PRESION en la AORTA, que es de 100 mm Hg (milimetros de mercurio), equivale a la presión osmótica que desarrolla una diferencia de osmolaridad de 5,5 mosm/L

UNIDADES DE PRESION

La presión (P) es la fuerza por unidad de superficie (P = fuerza/área) y no hay ningún problema para entender su significado, sobre todo si se entiende que es una propiedad intensiva: a 10 metros debajo de la superficie del mar hay la misma presión en 1 centímetro cuadrado que en 1 metro cuadrado. El problema surge cuando se le quiere dar unidades. La más directa es aquella con la fuerza en Newton (N = kg . m . s-2) y la superficie en m2 y a que sido incorporada al Sistema Internacional (SI) con el nombre de

Pascal (Pa = 1 N . m-2)

Sin embargo, en la práctica se ha impuesto, en especial en medicina, las medidas en milímetros de mercurio (mm Hg), que provienen del uso de los manómetros de mercurio para medir la presión arterial. Con estos manómetros de mercurio la presión atmosférica, a nivel del mar, es de 760 mm Hg y equivale a 1 atmósfera (atm). La presión arterial del hombre es de alrededor de 100 mm Hg ó 100 / 760 = 0,131 atm. También, 1 atm equivale a 101325 Pa y 1 mm Hg es igual 133 Pa, por lo que la presión arterial de 100 mm Hg sería igual a 13300 Pa. Como es unidad muy grande, se ha adoptado el kilopascal (kPa) y así 1 mm Hg sería igual a 0,133 kPa. Ahora, pese al SI, decirle en este momento a un hipertenso que su presión sistólica es de 24 kPa (180 mm Hg) sería incomprensible y por un buen tiempo se seguirán usando los milímetros de mercurio.

La presión venosa se mide con manómetros de agua y como el agua es 13,6 menos densa que el mercurio, si en paciente se encuentra una presión venosa de 10 cm de agua, eso sería 10/13,6 = 0,74 cm de Hg, lo que sería difícil de observar en un manómetro de mercurio. Una medida de presión muy común es la los cauchos de los automóviles. Habitualmente se dice es de “30 libras” . En realidad son “30 libras por pulgada cuadrada”, lo que equivale ~1 atm o a ~ 101 kPa. Sería, por los momentos, peligroso acercarse a una estación de servicio y pedir que inflen un caucho a “101”

La presión osmótica es, por lo tanto. una fuerza impulsora poderosísima que determina el flujo de volúmenes muy importantes de agua desde, por ejemplo, el intersticio al interior de los capilares, desde la luz del túbulo colector del riñón al capilar peritubular, desde la luz del intestino a la sangre, etc.

- Consecuencias del flujo osmótico

Lo que ocurre, en cada uno de los compartimientos, cuando se establece un flujo osmótico, dependerá, en gran medida, de los VOLUMENES que tengan cada uno de los compartimientos. Se puede dar el caso de dos compartimientos de volúmenes similares, como en los ejemplos de la Fig. 2.23 o, por el contrario, que uno de los compartimientos tenga un volumen que sea infinitamente más grande que el otro. En este último caso, sería como la célula en el mar o la situación de UN glóbulo rojo en el plasma.

a) Los compartimientos tienen volúmenes similares.

Cuando se establece un flujo osmótico entre dos compartimientos de volúmenes similares, el agua que pasa de uno a otro determinará que el volumen de uno de los compartimientos aumente y su concentración de solutos disminuya, mientras, en el otro compartimiento, el volumen disminuye y la concentración aumenta (Fig. 2.26). La evolución en el tiempo del volumen del compartimiento 1, el que recibe el agua, está mostrada en la Fia. 2.27. Si se espera un tiempo suficiente, se llegará a una condición en la que se han igualado, entre ambos lados, la osmolaridad y, como consecuencia, la concentración de agua y la presión osmótica.

Aceptando que se movió sólo agua, se puede calcular, como se hizo con difusión, la CONCENTRACION DE EQUILIBRIO. La concentración final sería la misma que se alcanzaría si se quitara la membrana y se mezclaran las soluciones. En ese caso, siguiendo con el ejemplo de la Fia. 2.23, la solución 1, ANTES de que el agua comience a moverse de 2 hacia 1, tiene un volumen de 1 litro y una osmolaridad C_1 de 285 mOsm/L y la solución 2, un volumen de de 1 litro y una osmolaridad C_2 de 144 mOsm/L, tendremos:

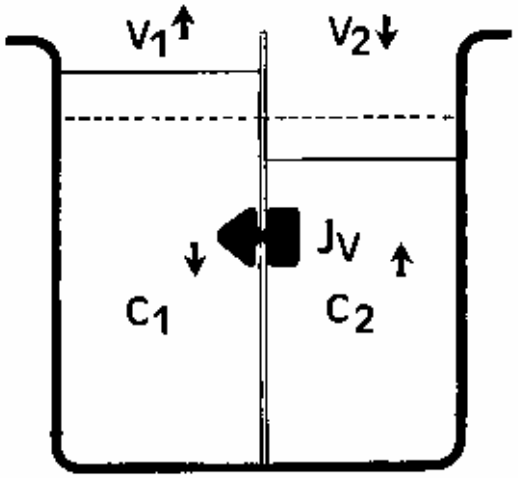


FIG. 2.26 FLUJO OSMOTICO CUANDO LOS 2 COMPARIMIENTOS TIENEN IGUAL VOLUMEN PERO $C_1 > C_2$ EL FLUJO DE VOLUMEN DE 2 HACIA 1 DETERMINA QUE EL VOLUMEN 1 AUMENTE Y LA CONCENTRACION EN 1 DISMINUTA

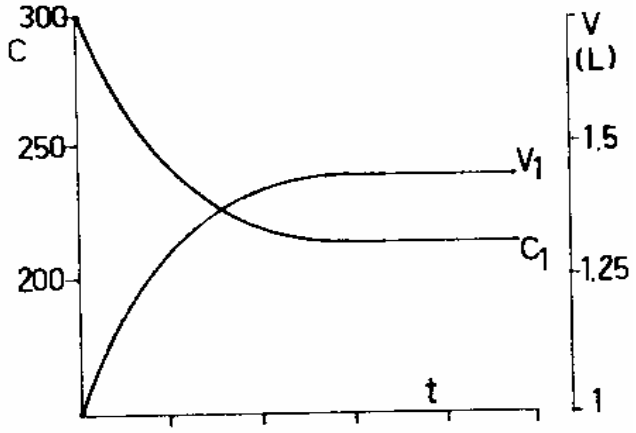


FIG. 2.27 EN LAS CONDICIONES DE LA FIG. 2.26 LA CONCENTRACION EN 1 DISMINUYE EN EL TIEMPO SIGUIENDO UNA FUNCION EXPONENCIAL HASTA LLEGAR AL EQUILIBRIO DONDE $C_1 = C_2$. EL VOLUMEN 1 AUMENTA SIGUIENDO UNA CURVA SIMILAR

$$C_f = \frac{MASA_1 + MASA_2}{V_1 + V_2} = \frac{(285 mosm/L \cdot 1\ L) + (144\ mOsm/L \cdot 1\ L)}{2\ litros}$$

$C_f = 214.5$ mOsm/ L $\approx$ 215 mOsm/ L

Esta caída de la osmolaridad del compartimiento 1 , desde 285 mOsm/L a 215 mosm/L se debió a la llegada de un volumen de agua desde el compartimiento 2. Puede preguntarse: ¿cuál es el volumen de agua que ha entrado? Para calcular eso tomemos, por ejemplo, solamente el compartmiento 1. La MASA INICIAL (m_i) de soluto, que había en ese compartimiento antes del flujo osmótico será IGUAL a la MASA FINAL (m_f) que habrá en ese compartimiento 1, luego que haya ocurrido el flujo osmótico y se hayan equilibrado las concentraciones, suponiendo que membrana sólo dejó pasar agua.

De ese modo, para el compartimiento 1:

$$\mathbf{m_i = m_f}$$

Como: MASA = CONCENTRACION . VOLUMEN

$$C_i \cdot V_i = C_f \cdot V_f$$

En el ejemplo que estamos poniendo:

$C_i = 285$ mOsm/L y $C_f = 215$ mOsm/L

Entonces:

$$V_f = \frac{C_i \cdot V_i}{C_f} = \frac{285\ mOsm/L \cdot 1L}{214{,}5\ mOsm/L} = 1{,}328\ L$$

Como el volumen inicial en el compartimiento 1 era de 1 litro, quiere decir que ha entrado, hasta llegar al equilibrio, 0,238 litros desde el compartimiento 2. Se puede hacer, si se quiere, la siguiente comprobación: si la masa en el compartimiento 2 ha permanecido constante. dividiendo la masa en 2 por el volumen final en 2, nos debe dar la concentración final en 2.

Entonces:

$$\text{MASA INICIAL} = \text{MASA FINAL} = C_i \,.\, V_i = C_f \,.\, V_f \,.$$

$$C_f = \frac{144{,}5 \text{ mOsm/L}}{0{,}672 \text{ L}} = 215 \text{ mOsm/L}$$

Esto reafirma lo ya enunciado: en el equilibrio, las concentraciones de los dos compartimientos son iguales.

b) El volumen de uno de los compartimientos es infinito con respecto al otro.

Veamos ahora la situación que se presenta en un sistema, como el del plasma humano, con 295 mOsm/kg, donde hay suspendidos glóbulos rojos. Estas son células que, dado que hace un cierto tiempo que están en ese plasma, tienen una osmolalidad intracelular de, también, 295 mOsm/kg. Tomemos ahora una pequeña cantidad de estos glóbulos y coloquémosla en el plasma de OTRA persona. Si este otro plasma tiene, por ejemplo, una osmolalidad de 340 mOsm/kg, el volumen de cada uno de los glóbulos disminuirá, ya que la concentración de agua es mayor dentro del glóbulo que afuera. Se establecerá un flujo osmótico. Como el volumen de los glóbulos que hemos colocado es muy pequeño, comparado con el volumen de plasma, la salida de agua de los glóbulos hará que la osmolalidad interna aumente, pero no podremos notar ningún cambio de concentración en el plasma (Fig. 2.28).

En este caso, la concentración que, en equilibrio, se alcance en el interior del glóbulo será igual a la concentración del plasma: 340 mOsm/kg. Si, nuevamente, razonamos que, en el tiempo que duró la experiencia, no hubo movimiento de solutos entre los glóbulos y el plasm, y que lo único que se movió fue agua, podríamos intentar calcular el volumen de UN glóbulo rojo a partir de:

$$C_i \;.\; V_i = C_f \;.\; V_f$$

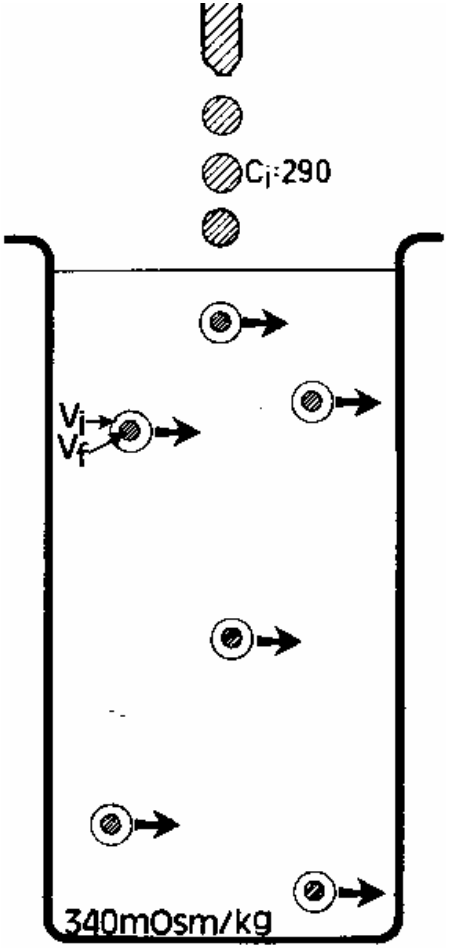


FIG. 2.28 FLUJO OSMOTICO CUANDO UNO DE LOS COMPARTIMIENTOS ES INFINITO CON RESPECTO AL OTRO. UNA PEQUEÑA CANTIDAD DE ERITROCITOS CON UNA OSMOLARIDAD INTRACELULAR DE 290 mOsm/ L ES COLOCADA EN UN VOLUMEN GRANDE DE PLASMA CON UNA OSMOLARIDAD DE 240 mOsm/L . LOS ERITROCITOS DISMINUYEN DE VOLUMEN PERO LA OSMOLARIDAD DEL PLASMA PERMANECE PRACTICAMENTE CONSTANTE

Si el volumen inicial V_i es de 90 micometros cúbicos (90 μm^3), cuando el glóbulo estaba en el plasma de 290 mOsm/kg, el volumen final será de:

$$V_f = \frac{290\ mOsm/Kg\ .\ 90\ \mu m^3}{340\ mOsm/kg} = 76,7\ \mu m^3$$

En el caso inverso, cuando un glóbulo que estaba en un plasma de 290 mOsm/kg es colocado en un plasma de osmolalidad MENOR, el glóbulo se hincha, aumenta su volumen por entrada de agua. El cálculo del volumen final se puede hacer de la misma manera que para el encogimiento. La variación del volumen del eritrocito en el tiempo, calculada a partir de esta ecuación simple, se puede ver en la Fig. 2.29. Este razonamiento supone, como en el caso de los recipientes de la Fig. 2.26, que la solución que hay dentro del eritrocito es una solución diluida y que los solutos practicamente no ocupan lugar. Esto no es estrictamente cierto y habría, para ser exactos, que corregir la fórmula, introduciendo lo que se conoce como VOLUMEN OSMOTICAMENTE INACTIVO (ver la Nota Aparte: EL VOLUMEN OSMOTICAMENTE ACTIVO Y OSMOTICAMENTE INACTIVO).

-Soluciones isotónicas e iso-osmóticas.

Una solución será ISOTONICA cuando una célula, sumergida en ella, no cambie su volumen. Eso se debe a que no ha habido un FLUJO NETO DE AGUA desde adentro hacia afuera o desde afuera hacia adentro de la célula. Esto quiere decir que la PRESION OSMOTICA EFECTIVA es la misma adentro que afuera. De allí el nombre de iso-tónlca: de igual presión. Para las membranas impermeables a los solutos, con un coeficiente de reflexión de $\sigma = 1$, es fácil demostrar que las soluciones isotónicas tienen la misma osmolaridad que el interior celular: son iso-osmóticas con respecto él. Para las membranas que presentan, para uno o más solutos, un coeficiente de reflexión menor a 1, la solución podrá ser iso-osmotica pero no isotónlca.

En Medicina es muy común usar soluciones ISOTONICAS en los casos de intervenciones quirúrgicas, quemaduras, diarreas, vómitos repetidos, etc. para corregir las alteraciones del balance hidroelectrolítico. La solución de NaCl al 0,9%, la de Dextrosa al 5%, tienen una omolaridad cercana a la del plasma humano y por, ello, son iso-osmóticas. También son isotónicas ya que no producen, al ser inyectadas por vía endovenonsa, cambios notables en el volumen de los glóbulos rojos u otras células.

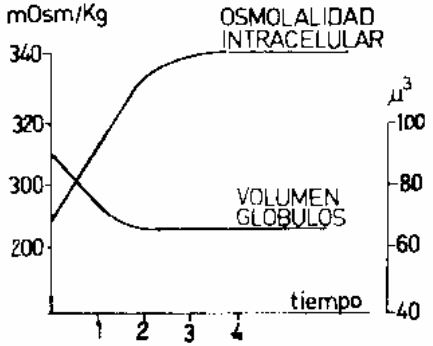


FIG. 2.29 EVOLUCION DEL VOLUMEN Y LA OSMOLARIDAD DE LOS ERITROCITOS EN EL CASO DE LA FIG. 2.29

EL VOLUMEN OSMOTICAMENTE ACTIVO Y EL VOLUMEN OSMOTICAMENTE INACTIVO El glóbulo rojo NO es una simple bolsa llena de una solución diluida: tiene solutos, como la hemoglobina, qua NO participarán en este proceso de aumento o disminución del volumen. Pensemos, hipotéticamente en un glóbulo rojo sometido a soluciones cada vez más hiperosmóticas. Si el volumen de sólidos en su interior fuera cero, llegaría un momento, de acuerdo a C1 . V1 = C2 - V2, en que V2, el volumen final, sería cero: el glóbulo rojo desaparecería. Como esto no es cierto, la ecuación a usar es:

$$(V1 - b)\ .\ C1 = (V2 - b) - C2$$

donde **b** es el volumen a que quedaría reducida la célula cuando es sometida a la acción de una solución infinitamente hiperosmótica y se llama VOLUMEN OSMOTICAMENTE INACTIVO. El término (V - b) recibe, a su vez, el nombre de VOLUMEN OSMOTICAMENTE ACTIVO, el que realmente participa en los cambios de volumen. ¿Cuánto vale b? Depende de las células, pero se lo estima, para un glóbulo rojo, en alrededor de un 20% del volumen total. El volumen final de un glóbulo rojo sumergido en una solución de 340 mOsm/kg será, entonces, de:

$V1 = 90\ \mu m^3$ $b = 90\ .\ 0,2 = 18\ \mu m^3$;

$V - b = 72\ \mu m^3$ y

$(V2 - b) = 290$ mOsm/kg. $72\ \mu m^3$ / 340 mOsm/L

$61,4\ \mu m^3$, de donde

$V2 = 61,4 + 18 = 79,4\ \mu m^3$

El volumen final del eritrocito, teniendo en cuenta el volumen osmóticamente inactivo, será de 79,4 micrometros cúbicos, en vez de 76,7 que es lo que calculamos antes.

Un caso diferente sería el de una solución iso-osmótica de UREA. Como su peso molecular es de 60 g/mol, para preparar una solución de urea de 300 mOsm/L se deben pesar 16 g de urea y disolverlos para formar 1 litro de solución. Si se mide el descenso crioscópico de esta solución, en un osmómetro, se encontrará que es de -0,539 ºC, lo que confirma que es una solución iso-osmótica con respecto al plasma humano. Sin embargo, si se toman glóbulos rojos y se los coloca en esta solución, hay un aumento rápido del volumen globular, llegándose a la ruptura de la membrana .

.

La explicación de este fenómeno es bastante sencilla: el coeficiente de reflexión de la urea en los eritrocitos es de alrededor de $\sigma = 0,20$. Por lo tanto, si bien la OSMOLARIDAD CALCULADA es 300 mOsm/L, la OSMOLARIDAD REAL (ver p. 86) es de tan sólo 60 mOsm/L y el agua tiende a entrar en los glóbulos. En este caso de podemos decir que la solución de urea de 16 g/L es iso-osmótica, pero NO isotónica.

En Medicina se usan, por lo general, soluciones para inyectar por vía endovenosa que están constituidas, en su mayor parte, por glucosa y NaCl. Como ambos generan partículas con un coeficiente reflexión, en las membranas celulares, de $\sigma = 1$, o muy cercano a él, se puede aceptar el uso, en la jerga médica, de isotónico como sinónimo de ison-osmótico. Sin embargo, como se vió, esto no siempre es válido y se debe estar muy alerta. Las sales de KCl. $CaCl_2$. etc, se usan casi siempre en concentraciones bajas, de modo que influyen poco en la osmolaridad total de la solución, pero su σ puede ser menor de 1

- FLUJO DE SOLUTO POR ARRASTRE: una consecuencia posible del flujo osmótico.

El FLUJO OSMOTICO es, como se dijo, un flujo viscoso a través de poros. Ahora bien: ¿qué tamaño, qué radio, tienen esos poros? La pregunta es muy importante, ya que de ello dependerá qué es lo que pasa a través de esos poros.

Imaginemos el poro o canal de un CAPILAR (FIg. 2.30). Su radio es de alrededor de 70 Amstrong (Å) (7 nm) y por él pasa agua, Na^+, glucosa, etc. pero no proteínas y glóbulos. ¿Qué sustancias, en consecuencia son capaces de ejercer una presión osmótica efectiva entre intravascular y el intersticial? Obviamente, SOLO las proteínas plasmáticas, lo que que determinaría un movimiento de agua hacia el intravascular.

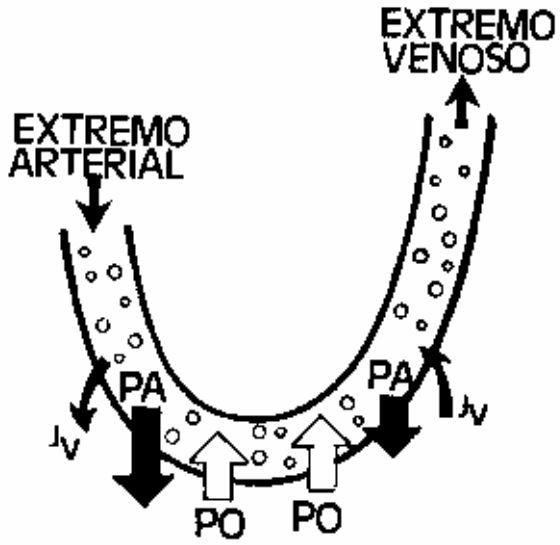


FIG. 2.30 EN UN CAPILAR, LA PRESION EN EXTREMO ARTERIAL (PA) ES MAYOR QUE LA PRESION OISMOTICA (PO) DEBIDA A LAS SUSTANCIAS NO DI FUSIBLES. HAY UN FLUJO (Jv) HACIA EL INTERSTICIO. EN EL EXTREMO VENOSO LA PRESION ARTERIAL ES MENOR Y LA PRESION OSMOTICA ES IGUAL (O AUMENTA LIGERAMENTE) Y ES Jv ES AHORA HACIA EL INTERIOR DEL CAPILAR

Esto ocurre, realmente, en el extremo venoso de los capilares donde la presión hidrostática capilar es muy baja . El líquido que pasa por esos poros estará formado por agua y por todos los solutos permeables. En el extremo arterial, la presión hidrostática capilar es más alta, el agua y los solutos permeables pasan al intersticio por filtración. Este ejemplo nos permite escribir una ecuación para el flujo a través de un canal:

$$J_{volumen} = J_{agua} \cdot \overline{V}_{agua} + J_{soluto} \cdot \overline{V}_{soluto}$$

Donde J_{soluto} es el flujo de soluto que está acompañando al agua (J_{agua}) en su pasaje por el poro y V es el volumen molar parcial del agua.

¿Qué pasa si, por alguna razón, aumenta el FLUJO DE VOLUMEN? Aumentará el flujo de agua y también el flujo de soluto. Se dice, entonces, que el soluto ha sido ARRASTRADO por el agua. Habrá un aumento del flujo de solutos debido al movimiento del solvente, que se conoce con el nombre de FLUJO POR ARRASTRE (en inglés: solvent drag).

Pongamos ahora, como contraparte, un poro de 2 Å Por él pasará solamente el agua, que tiene un radio de 1,5 Å. Las otras partículas, por su radio o por su carga, no pasan por ese poro. (Fig. 2.31). Como se comprenderá, el flujo de soluto por arrastre será tanto MAYOR cuanto MENOR sea el coeficiente de reflexión. En una membrana de poros pequeños se "reflejan" más partículas que en una membrana de poros grandes.

4) Movimiento de iones por fuerzas eléctricas

Para que haya un flujo neto por difusión tiene que haber una diferencia de concentración y no interesara, en ese caso, si el soluto es un electrolito, que se disocia en iones, o un no-electrolito. Un caso diferente es cuando, por alguna razón, entre los dos compartimientos hay una DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRICO. Como se comprende, éste no tendrá efecto sobre el movimiento de un no-electrolito, que no tiene carga neta, pero influirá enormemente sobre los iones. De este modo, el potencial eléctrico se convierte en un nuevo tipo de FUERZA IMPULSORA.

Veamos el recipiente de la Fig. 2.32. Si la concentración de NaCl, a ambos lados, es igual, los flujos unidireccionales serán iguales y el flujo netro

$$\mu 1 - \mu 2 = 0$$

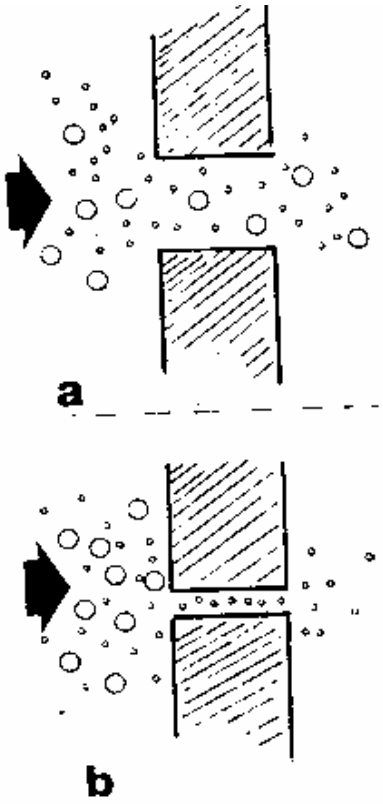


FIG. 2.31 FLUJO POR ARRASTRE. a) EN UN PORO DE GRANDES DIMENSIONES, EL AUMENTO DEL FLUJO DE AGUA VA ACOMPAÑADO POR UN AUMENTO DEL FLUJO DE SOLUTOS. b) EN UN PORO PEQUEñO SOLO PASARA AGUA Y NO HABRA FLUJO POR ARRATRE O 'SOLVENT RAG"

por difusión, igual a cero. Coloquemos, ahora, un par de electrodos unidos a una pila, de modo que el electrodo sumergido en 2 sea (+) y el sumergido en 1 sea (-). Se establecerá un flujo Na^+ de 2 hacia 1 que será mayor que el flujo de Na^+ de 1 hacia 2, lo que hará que el flujo neto sea distinto de cero. Lo contrario ocurre con el Cl^- , para el cual el flujo de 1 hacia 2 ser mayor que de 2 hacia 1.

El FLUJO POR FUERZAS ELECTRICAS es, como todos los flujos, un número de moles que pasan en la unidad de tiempo y será proporcional a:

$$J_S = m \cdot A \cdot \frac{\Delta E}{\Delta x}$$

$\mathbf{J_S}$ es el flujo de solutos (iones) en mol . s^{-1} que se ocurre por efecto del campo eléctrico.

m (por *"movilidad"*) es la mayor o menor facilidad con que la solución, o la solución y la membrana, dejan pasar los iones.

A es el área

Δ**E / Δx** es el GRADIENTE de ENERGIA ELECTRICA que hay entre ambos lados de la membrana y es el cociente entre la diferencia de energía (E_1 - E_2) y el espesor de la membrana (Δx)

Lo habitual es medir la DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRICO entre ambos lados y de allí calcular la energía eléctrica.

- Potencial y energía eléctrica: La diferencia de potencial eléctrico se mide en VOLTIOS y se define como el trabajo o energía por unidad de carga.

Asi:

$$\Delta V = \frac{\text{Energia}}{\text{Carga}} = \frac{\Delta E}{q}$$ y, por lo tanto: $\Delta E = \Delta V \cdot q$

si: $V = \text{Volt} = \frac{\text{Joule}}{\text{Coulomb}}$

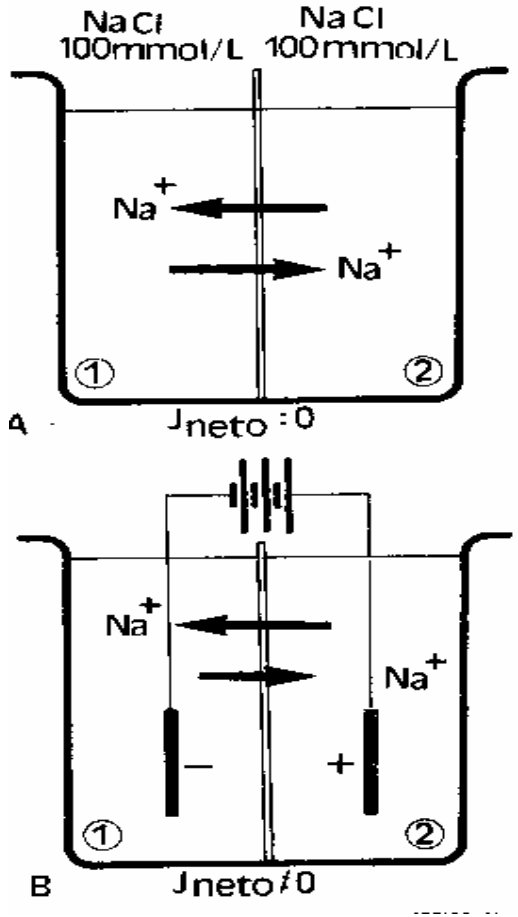


FIG. 2.32 EL FLUJO DE IONES POR GRADIENTE ELECTRICO. A) CUANDO LA CONCENTRACION EN C_1 DE NaCl ES IGUAL A LA CONCENTRACION EN C_2, LOS FLUJOS UNIDIRECCIONALES SON IGUALES Y EL FLUJO NETO ES IGUAL A CERO. B) DOS ELECTRODOS, CONECTADOS A UNA PILA Y CON EL POLO POSITIVO EN 2, DETERMINAN QUE EL FLUJO DE Na+ DE 2 HACIA 1 DISMINUYA, POR LO APARECE UN FLUJO NETO DE Na+

$$E = \frac{\text{Joule}}{\text{Coulomb}} \cdot \text{Coulomb} = \text{Joule}$$

- Carga eléctrica de un mol de iones

La diferencia de potencial eléctrico es una fuerza que impulsa CARGAS ELECTRICAS y si se mueven MOLES de iones es simplemente porque cada ion tiene cargas. Por eso, debemos saber cuántas cargas tiene un mol de iones.

Sabemos que un ion Na^+ tiene un "defecto" de 1 electrón y por eso es monovalente y positivo. La carga del electrón es:

$$e^- : 1{,}602 \cdot 10^{-19} \text{ Coulomb}$$

de modo que a UN ion Na^+ le falta esa cantidad de cargas. Como sabemos que en un MOL de iones Na^+ hay $6{,}023 \cdot 10^{23}$ iones, se puede calcular que la CARGA de 1 mol de Na^+ es

$$1\ e^- \text{ ..... } 1{,}602 \cdot 10^{-19} \text{ Coulomb}$$

$$6{,}023 \cdot 10^{23}\ e^- \text{ ..... } x = 96488 \text{ Coulomb}$$

Este valor de cargas que, por comodidad, se suele señalar como igual a 96500 Coulomb, se conoce como la CONSTANTE DE FARADAY (**F**)

$$F = 96500 \text{ Coulomb/mol}$$

El concepto de la Constante de Faraday debe quedar bien claro: es la carga de 1 mol de iones MONOVALENTES, como el Na^+**,** el Cl^- , K^+, etc. o, si se quiere, la carga de su equivalente.

Si el ion es DIVALENTE o trivalente, la carga, por mol, será diferente: habrá que multiplicar a Ia constante F por Ia valencia del ion (z)

Así:

$$q_{ion} = F \cdot z$$

y, entonces, la energía eléctrica, como fuerza impulsora que mueve iones, será proporcional a:

$$E = V \cdot F \cdot z = \text{Volt} \cdot \text{Faraday} \cdot z$$

CANALES, POROS Y *Xenopus*

Todos sabemos que las células del epitelio del estómago tienen propiedades y cumplen funciones distintas a las del túbulo colector del riñón o las de un músculo. Para las del estómago Io fundamental será segregar HCl, para las del colector cambiar su permeabilidad al agua por efecto de la hormona antidiurética (ADH) y para las musculares, entre otras cosas, abrir un paso para el NaCl ante un estimulo. Hoy sabemos que en los tres casos interviene una **proteína especifica** presente en la membrana de cada una de las células. ¿De donde provino esa proteína? Fue sintetizada por la propia célula y de allí que digamos que las células tubulares, por ejemplo, están **genéticamente** preparadas para producir proteínas-canales sensibles a la ADH y las musculares proteínas-canales dependientes de voltaje. Los huevos (oocitos) del ***Xenopus laevis*** han sido usados desde hace años en los experimentos de genética. Así, si se toma un oocito, se le quita el núcleo y se le inserta uno de una célula de la piel del propio *Xeponus* se desarrollará un renacuajo, Io que permite demostrar que el genoma permanece constante. ¿Y si se inserta, dejando ahora, si se quiere, el núcleo, RNA mensajero de una célula del túbulo proximal de un mamífero, por ejemplo? El aparato de síntesis proteica del oocito de *Xenopus* comenzará a producir, entre otras cosas, proteínas-canales para el agua, característicos del túbulo proximal. Así, la membrana de los oocitos del *Xenopus,* que normalmente es impermeable al agua, se hará permeable. La lista es enorme y los flujos de agua, corrientes de Na+, Ca2+, algunos modificables por hormonas o estímulos y otros no, comenzarán a aparecer. La pregunta obvia es:¿Qué es un *Xenopus laevis?* Pues es un anfibio del orden de los anuros, el mismo donde están los sapos y las ranas. Carece de lengua, es originario de Africa, tiene garras y sus oocitos tienen 1 mm de diámetro. Una hembra puede tener miles de ositos que los biólogos, genetistas y, ahora los especialistas en membranas, los utilizan en sus experimentos. Deben ser agregados a la lista que figura en la Nota Aparte . "Las ranas en el estudio de la Fisiologia" del Cap. 4.

Una lectura obligada para este tema: ***Aquoporin chip: the archetypal molecular water channel.*** *P. Agre, G. M. Preston. L. Smith. J. S. Jung, S. Raina, C. Moon, VV. B. Guggino y S. Nielsen. Am. J. Physiol. 265, F463-F476, 1993*

$$E = \frac{\text{Joule}}{\text{Coulomb}} \cdot \frac{\text{Coulomb}}{\text{Equivalente}} \cdot \frac{\text{Equivalente}}{\text{mol}} = \text{Joule/mol}$$

y será la energía necesaria para mover un mol de iones.

Si, como afirmamos en la pág. 30, una solución 1 Normal (1N) de NaCl, KCl, OHNa, etc., es la que tiene 1 Equivalente-gramo por litro de solución y ésta tiene 1 mol de valencias positivas y 1 mol de valencias negativas, podemos decir que esta solución tiene 96500 Coulomb de cargas positivas y 96500 Coulomb de cargas negativas.

- Flujo por gradiente eléctrico y concentración iónica

Al hablar de un flujo de iones por gradiente eléctrico se señaló que éste era proporcional a:

$$J_S \propto m \cdot A \cdot \Delta E/\Delta x$$

donde ΔE es la diferencia de energía eléctrica que, en última instancia, ARRASTRA a los iones de un compartimiento a otro. La **cantidad** de iones que esa energía arrastre en la unidad de tiempo dependerá, también, de la concentración de iones que haya en el compartimiento **desde donde vienen** los iones. En la Fig. 2.32 los iones Na^+ se moverán de 2 hacia 1 porque 2 es positivo. El flujo de Na^+ dependerá del VOLTAJE y de la CONCENTRACION de Na^+ en el compartimiento 2.

De ese modo se puede escribir la ecuación de FLUJO UNIDIRECCIONAL POR GRADIENTE ELECTRICO como:

$$J_S = m \cdot A \cdot C \cdot \Delta E/\Delta E$$

donde **C** es la concentración en el compartimiento de donde viene el ion. Si $C_1 = C_2$, no hay duda posible.

Reemplazando ΔE por $\Delta E = \Delta V \cdot F \cdot z$ y haciendo $\bar{m} = m/\Delta x$

la ecuación queda:

$$J_S = \bar{m} \cdot A \cdot C \cdot \Delta V \cdot F \cdot z$$

$\bar{m}$ es, como en las ecuaciones anteriores, la restricción que la mem-

brana impone al flujo del ion a través de ella. Es, entonces, similar, en CONCEPTO, a los coeficientes P_d, de permeabilidad difusional y a P_f, de permeabilidad hidráulica y osmótica. Sin embargo, para que el COEFICIENTE de PERMEABILIDAD ELECTRICA quede expresado en cm . s^{-1} debe introducirse R (constante universal de los gases y T (temperatura en ºK).

Así:

$$P_e = \bar{m} \cdot R \cdot T$$

donde **P_e** es el COEFICIENTE DE PERMEABILIDAD ELECTRICO

Reemplazando: $J_s = \frac{P_e}{R \cdot T} \; A \cdot C. \; \Delta V. \; F \cdot z$

de donde $P_e = \frac{J_s \cdot R \cdot T}{A \cdot C \cdot \Delta V \cdot F \cdot z}$

Si

R = 8,3 Joule . mol^{-1} . $ºK^{-1}$;

T = ºK

ΔV = Joule/ Coulomb = Volts

el coeficiente quedará expresado en:

$P_e = cm \cdot s^{-1}$

- Las diferencias de potencial eléctrico en las membranas biológicas.

Como se podrá entender, poner un recipiente, como el de la Fig. 2.32, y crear una diferencia de potencial eléctrico con una pila, es sólo una manera didáctica de explicar un flujo iónico. Es una situación que no se puede extrapolar, al menos no directamente, a una célula o a un tejido, a menos que ubiquemos dónde hay allí una PILA o algo que se le parezca. La primera pregunta sería si hay o no diferencias de potencial eléctrico en células y tejidos. La respuesta es **sí**: hay diferencias de potencial eléctrico entre el interior celular y el extracelular y también hay diferencias de potencial eléctrico entre una cara y otra de un epitelio.

Aunque hay muchas excepciones, como regla general se puede decir que el intracelular es NEGATIVO con respecto al extracelular y que el lado mucoso de los epitelios es negativo con respecto al lado seroso, en contacto con la sangre.

Una célula nerviosa, por ejemplo, tiene un potencial intracelular de unos -90 mV (milivoltios) con respecto al extracelular. La luz del túbulo distal del riñón de mamífero tiene un potencial de -60 mv con respecto al intersticio, la luz del estómago tiene un potencial de -60 mV con respecto a la sangre, etc.

La siguiente pregunta a responder, sería: ¿COMO SE ORIGINAN, DE DONDE PROVIENEN, estos potenciales?. Esquemáticamente podemos clasificar a estos potenciales en:

a) Potenciales eléctricos asociados a la actividad de una bomba electrogénica.

b) Potenciales de difusión.

Los primeros se parecen mucho al modelo que mostramos (Fig. 2.32) de una pila que, convirtiendo energía química en eléctrica, logra que se separan, en el espacio, dos polos, uno positivo y otro negativo. Serán tratados cuando hablemos de TRANSPORTE ACTIVO, ya que están vinculados a fuentes de energía ligadas al metabolismo celular.

Los potenciales de difusión, por el contrario, pertenecen a la categoría de los FENOMENOS PASIVOS, ya que están vinculados a la propiedades de las soluciones, a las diferencias de concentración a ambos lados de la membrana y a la permeabilidad de la membrana para determinados iones.

- Potenciales de difusión

En el recipiente de la Fig, 2.33 hay una membrana que separa dos soluciones de KCl. En 1 la concentración de KCl es de 100 mmol/L y en 2, la concentración de KCl es de 50 mmol/L. Habrá un gradiente de concentración de K^+ y de Cl^- de 1 hacia 2 y de agua de 2 hacia 1. Para evitarnos tener que estudiar dos fenómenos (difusión y ósmosis) al mismo tiempo, agregamos en el lado 2 una sustancia, como el manitol o la sacarosa, que NO sea permeable en la membrana, hasta que la

osmolaridad a ambos lados sea la misma. En esas condiciones, sólo hay gradiente para el K^+ y el Cl^-

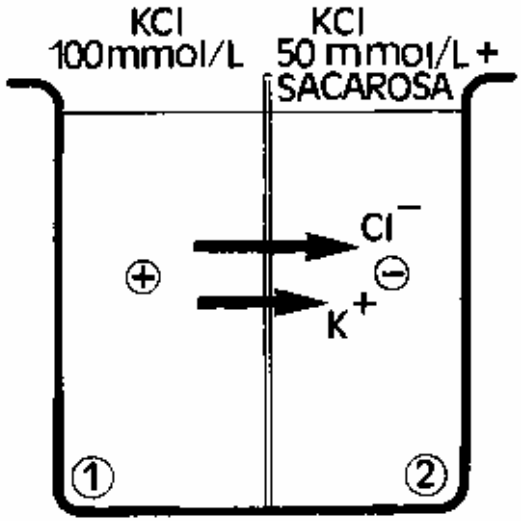


FIG. 2.33 POTENCIAL DE DIFUSION. LA CONCENTRACION DE KCl ES MAYOR EN 1 QUE EN 2 , POR QUE APARECE, POR DIFUSION, UN FLUJO NETO DE K^+ Y DE Cl^- DE 1 HACIA 2. COMO LA PERMEABILIDAD DE ESTA MEMBRANA PARA EL Cl- ES MAYOR QUE LA PERMEABILIDAD AL K^+, APARECE UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRICO, CON SIGNO (-) EN 2. NO HAY GRADIENTE OSMOTICO PORQUE LA OSMOLARIDAD EN 1 ES IGUAL A LA OSMOLARIDAD EN 2

Si la membrana que hemos colocado tiene características similares las del glóbulo rojo, de acuerdo a la Tabla 2.ll la permeabilidad al K^+ es del orden de 10^{-9} cm.s^{-1} y la del Cl^- está en el orden de los 10^{-4} cm.s^{-1}, por lo que la velocidad con que el Cl^- atraviesa la nembrana es mayor que la velocidad con que pasa el K^+.

En esas condiciones, no podemos decir que el KCl atraviesa la membrana exactamente igual a como lo haría una molécula neutra. El Cl^-, al atravesar la membrana, le ha ganado la delantera, aunque sea mínimamente, al K^+ . Esa mínima ventaja es suficiente para que entre el lado 1 y el lado 2 aparezca una DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRICO, con el signo negativo en 2 y el positivo en 1. Este potencial eléctrico tiene, a su vez, un efecto inmediato sobre los flujos difusionales de Cl^- y de K^+. Como el lado 2 se ha hecho negativo, el movimiento de K^+ de 1 hacia 2 tiende a acelerarse, mientras que el movimiento de Cl^- de 1 hacia 2 tiende a frenarse. Así, si por la diferencia en los coeficientes de permeabilidad difusional, los iones K^+ y Cl^- pasaban la membrana a distintas velocidades, ahora, por la aparición de una nueva fuerza impulsora, la ΔV, estos tiende a pasar con velocidades similares.

Este es el origen del POTENCIAL DE DIFUSION: un potencial eléctrico vinculado a la difusión de iones que tienen distinta permeabilidad, a favor de un gradiente de concentración.

- Formas en que un potencial de difusión puede mantenerse

Los potenciales de difusión duran el mismo tiempo que las diferencias de concentración y desaparecen cuando ellas se **disipan**. Si, en un sistema, encontramos un potencial que suponemos es de difusión y éste se mantiene constante, sin decaer o desaparecer con el tiempo, debemos buscar cuál es el mecanismo que está manteniendo las CONCENTRACIONES CONSTANTES.

Analizaremos varias posibilidades:

a) Uno de los compartimientos tiene un ion no difusible.

b) A uno de los compartimientos le llega un flujo constante de iones.

c) Hay un mecanismo de transporte activo que "bombea" los iones que se pierden del compartimiento.

a) Uno de los compartImlentos tiene un ion no difusible:

En el modelo de la Fig. 2.33 se colocaron 2 soluciones de KCl y se dijo que la permeabilidad del Cl- era mayor que la permeabilidad del K^+. Hagamos, ahora, otro modelo (Fig. 2.34), en el que la permeabilidad del anión sea CERO, que no pase la membrana en absoluto. Un caso posible sería el de las proteínas contenidas en el interior celular y que, por el pH a que se encuentran, se comportan como aniones (Pr^-). Como la solución que las contiene es eléctricamente neutra habrá un número igual de cationes que los acompañan y que, por comodidad, diremos que es K^+. Del otro lado no hay Pr^-, pero hay aniones DIFUSIBLES, que pueden atravesar la membrana. A estos aniones, también por comodidad, los representaremos como Cl^- y estarán acompañados por un número igual de cationes, que llamaremos K^+. Hagamos que las concentraciones, a ambos lados, sean:

Lado 1: 150 mmol/L de KCl, disociados en 150 mEq/L de K^+ y 150 mEq/L de Cl^-. Volumen: 1 litro.

Lado 2: 150 mmol/L de proteinato de potasio, disociado en 150 mEq/L de Pr^- y 150 mEq/L de K^+. Volumen: 1 litro

Se puede ver que hay una diferencia, un gradiente de concentración para el Cl^- de 1 hacia 2, que hay un gradiente de Pr^- de 2 hacia 1 y que no hay gradiente para el K^+. Como la proteína no puede difundir a través de la membrana, el flujo de Cl^- determinará la aparición de una diferencia de potencial eléctrico, con signo (-) en 2 y (+) en 1. La diferencia de potencial se convierte en una fuerza impulsora para el K^+, que ahora tendrá un flujo neto de 1 hacia 2. La diferencia de potencial también será una fuerza que se opone al movimiento del ion Cl^-.

En la Fig. 2.34 se han representado, con líneas llenas, las FUERZAS QUIMICAS, las vinculadas a los gradientes de concentración. Se ha representado, con líneas punteadas, las FUERZAS ELECTRICAS, las vinculadas a la diferencia de potencial eléctrico. Se puedo ver que el Cl^- TIENDE a moverse, de 1 hacia 2, por gradiente químico y que también TIENDE a moverse de 2 hacia 1 por gradiente eléctrico. El K^+, por su parte, tiende a moverse, como se dijo, de 1 hacia 2 por "electrico", lo que determinará que su concentración en 2 aumente. Este aumento en la concentración de K^+ determinará la aparición de un gradiente de concentración, por lo que el K^+ tenderá, también, a moverse, de 2 hacia 1, por "químico".

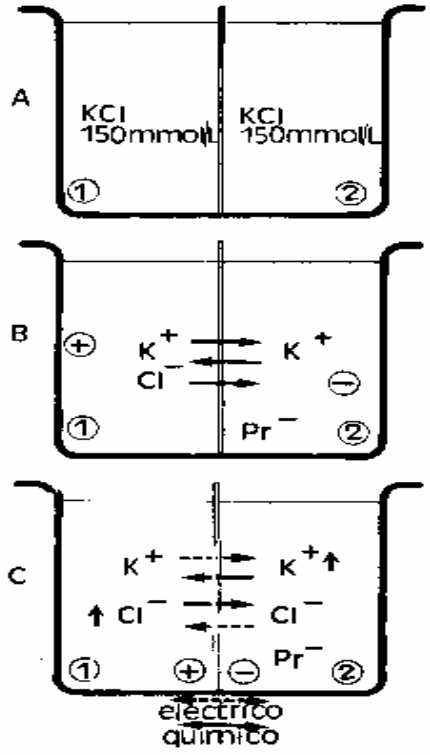


FIG. 2.34 MANTENIMIENTO DE UN POTENCIAL DE DIFUSION CONSTANTE POR EQUILIBRIO DONNAN. A) EN EL COMPARTIMIENTO 1 HAY UNA SOLUCION DE KCl 150 mmo/L Y EN 2 UNA SOLUCION DE KPr DE, TAMBIEN, 150 mmol/L B) COMO EL ION PROTEINATO (Pr -) NO DIFUNDE DE A TRAVES DE LA MEMBRANA, LA DIFUSION DE Cl - GENERARA UN POTENCIAL (-) EN 2. C) EL POTENCIAL ELECTRICO DETERMINA UN FLUJO UN FLUJO NETO DE K+ DE 1 HACIA 2 , POR LO QUE LA CONCENTRACION DE K+ AUMENTA EN 2 Y LA DE Cl- DISMINUYE. LOS GRADIENTES DE CONCENTRACION DE K+ Y Cl- (QUIMICOS) SON AHORA OPUESTOS AL POTENCIAL ELECTRICO, LLEGANDOSE A UN EQUILIBRIO CUANDO LA FUERZAS ELECTRICAS Y QUIMICAS SON IGUALES PERO OPUESTAS. LAS CONCENTRACIONES DE EQUILIBRIO Y EL POTENCIAL ELECTRICO SE MANTIENEN CONSTANTES IDEFINIDAMENTE..

La pregunta es: ¿no habría posibilidad de que, para estos iones, la ENERGIA relacionada con el gradiente químico, se vea, de alguna manera, EQUILIBRADA con la energía relacionada con el gradiente eléctrico? Así, el FIUJO de Cl^- de 1 hacia 2 podría tener un flujo, igual y contrario, de 2 hacia 1. Del mismo modo, el FLUJO NETO de K^+ , que apareció por el gradiente eléctrico, podría desaparecer por un flujo de 2 hacia 1.

- Equilibrio y potencial electroquímico

Para que este EQUILIBRIO ocurra, debe darse una condición en la cual, entre los dos compartimientos, no exista diferencia de POTENCIAL ELECTROQUIMICO. Este es la SUMA del trabajo que se puede hacer por gradiente químico y el trabajo que se puede hacer por gradiente eléctrico.

El trabajo o energía vinculado al **gradiente químico** es

En el compartimiento 1:

$$\mu_1 = RT \ln C_1$$

En el compartimiento 2:

$$\mu_2 = RT \ln C_2$$

donde las concentraciones C_1 y C_2 son las concentraciones de un determinado ion, en cada uno de los compartimientos, LUEGO QUE SE HA LLEGADO AL EQUILIBRIO.

El trabajo o energía vinculado con el **gradiente eléctrico** es (ver p. 95)

$$E_1 = z \cdot F \cdot V_1$$

$$E_2 = z \cdot F \cdot V_2$$

Sí llamamos μ_1 y μ_2 al potencial electroquímico de los compartimientos 1 y 2, respectivamente, éste será:

$$\mu_1 = RT \ln C_1 + z F V_1$$

$$\mu_2 = RT \ln C_2 + z F V_2$$

La DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTROQUIMICO será:

$$\Delta\bar{\mu} = \mu_1 - \mu_2 = RT \ln \frac{C_1}{C_2} + z F (V_1 - V_2)$$

Si, para que haya equilibrio, no debe haber diferencia de potencial electroquímico, se debe cumplir que:

$$\mu_1 - \mu_2 = 0 \quad y \quad R T \ln \frac{C_1}{C_2} = - z F (V_1 - V_2)$$

Dicho de otra manera, para que el gradiente de concentración de Cl^-, en nuestro caso, deje de determinar un flujo neto de 1 hacia 2 **debe haber** una cierta diferencia de potencial eléctrico, que **debe ser** negativo en 2. Su valor debe ser tal que contrarreste, en términos de energía, EXACTAMENTE el valor de la energía debida a la diferencia de concentración del Cl^-.

- Cálculo del potencial eléctrico de equilibrio: ECUACION DE NERNST.

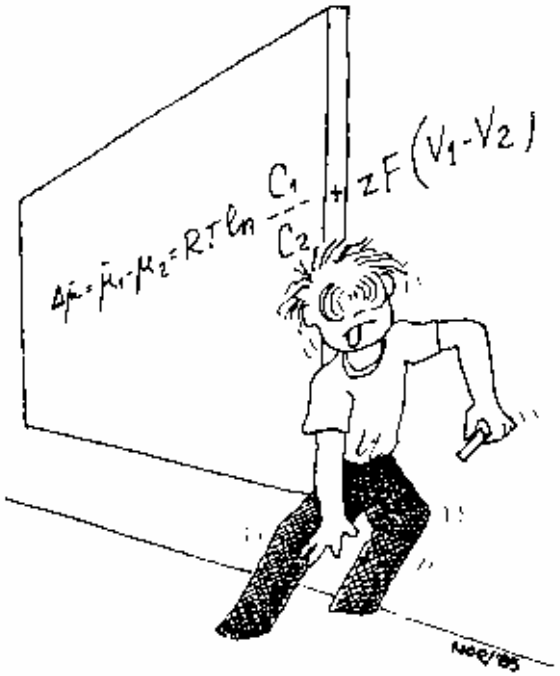
De la ecuación general de EQUILIBRIO anterior, cuando la ENERGIA QUIMICA se iguala con la ENERGIA ELECTRICA, se puede deducir:

$$\Delta V = V_1 - V_2 = \frac{R T}{z F} \ln \frac{C_1}{C_2}$$

y, en el ejemplo:

$$\Delta V = V_1 - V_2 = \frac{R T}{z F} \ln \frac{Cl^-_1}{Cl^-_2}$$

donde ΔV es la diferencia de potencial eléctrico, en voltios, necesaria para mantener las concentraciones de cloruro, en 1 y 2, constantes, pese al gradiente de concentración. Esto no quiere decir que, al aparecer este potencial, la concentración de cloruro en 1 y 2 se mantendrán en el valor original (150 mEq/L en 1 y 0 en 2): para que aparezca este potencial eléctrico tiene que haber pasado de 1 hacia, ALGO de Cl-



Las concentraciones a las que estamos haciendo referencia son las que se encuentran cuando han cesado los flujos netos: en el EQUILIBRIO.

- Cálculo de las concentraciones de equilibrio

El potencial eléctrico (negativo en 2) ha movilizado K^+ desde 1 hacia 2, por lo que su concentración en 2 ha aumentado y su concentración en 1 ha disminuido. Se puede hacer ahora la otra pregunta: ¿en cuánto debe aumentar la concentración de K^+ en 2 para que el gradiente eléctrico deje de determinar un flujo de K^+ de 1 hacia 2? Será, nuevamente, cuando haya equilibrio electroquímico entre los dos compartimientos.

El equilibrio se logra cuando:

$$V_1 - V_2 = \frac{R\ T}{z\ F} \ln \frac{K^+_2}{K^+_1}$$

de donde es puede deducir:

$$\ln \frac{K^+_2}{K^+_1} = - \frac{(V_1 - V_2)\ z\ F}{R\ T}$$

y también:

$$\frac{K^+_2}{K^+_1} = e^{- (V_1 - V_2)\ z\ F\ /\ R\ T}$$

ESTAS DOS ULTIMAS EXPRESIONES SON FORMAS DE LA ECUACION DE NERNST Y DEBEN SER ENTENDIDAS COMO LO QUE SON: ECUACIONES DE EQUILIBRIO. NOS DICEN QUE POTENCIAL ELECTRICO SE NECESITA PARA EQUILIBRAR UN GRADIENTE DE CONCENTRACION Y, AL MISMO TIEMPO, QUE GRADIENTE DE CONCENTRACION SE NECESITA PARA EQUILIBRAR UN POTENCIAL ELECTRICO.

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAPITULO 2
CONTINUA PARTE 3

Capítulo 2 PARTE 3/4

- Relación de Nernst

La diferencia de potencial eléctrico (V_1 - V_2) tiene, en el equilibrio, como se vio, un solo y único valor, ya sea que se tomen las concentración de equilibrio del Cl^- o el K^+. Por lo tanto, se puede escribir:

$$\frac{R\,T}{z\,F}\ln\frac{Cl^-_1}{Cl^-_2} = \frac{R\,T}{z\,F}\ln\frac{K^+_2}{K^+_1} \qquad \text{de donde}$$

$$\frac{Cl^-_1}{Cl^-_2} = \frac{K^+_2}{K^+_1} \qquad \text{y} \qquad \mathbf{Cl^-_1 \,.\, K^+_1 = Cl^-_2 \,.\, K^+_2}$$

Esta última es una relación que nos indica que, en el equilibrio el producto de los iones es constante.

- Valores de las concentraciones C_1 y C_2 en la ecuación de Nernst: Si ahora queremos USAR cualquiera de estas ecuaciones para calcular el potencial eléctrico en equilibrio, por ejemplo, nos encontraremos con el inconveniente de que no sabemos cuanto valen C_1 y C_2, las concentraciones de equilibrio. Sólo sabemos las concentraciones INICIALES, las que habíamos colocado en los compartimientos. Estas eran, en el ejemplo de la Fig. 2.35:

	Compartimiento 1	Compartimiento 2
Cl^- inicial	150 mEq	0
K^+ inicial	150 mEq	150 mEq
Pr-	0	150 mEq
Volumen	1 litro	1 litro

Como muestra la Fig. 2.34d), de 1 hacia 2 pasó una cantidad de Cl^- que llamaremos x. También pasó, de 1 a 2, una cantidad de K^+ que

INDICE – Parte 3 Pág.

- **Ecuación de Nernst** 1
- **Cálculo de la diferencia de potencial eléctrico de equilibrio** 3
- **Potencial de membrana potencial de equilibrio en células** 6

5) TRANSPORTE ACTIVO 9
- **La ATPasa, una enzima y un transportador** 13
- **Modelos para la bomba de Na^+ / K^+** 14
- **Bombas neutras y bombas electrogénicas** 16

La ENDOCITOSIS: una forma de transporte activo. 16

2.4 Los epitelios 17

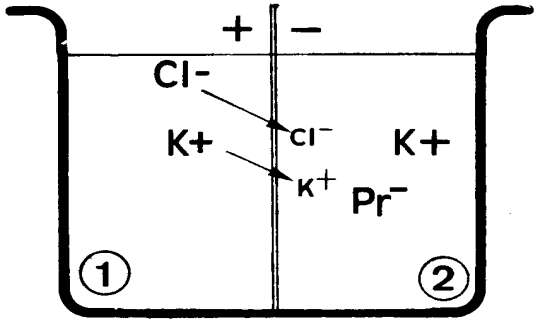


FIG. 2.35 CAMBIO EN LA CONCENTRACION DE LOS IONES DIFUSIBLES Cl^- Y K^+. POR LA PRESENCIA DE UN ION NO DIFUSIBLE (Pr -) LA CONCENTRACION DE Cl^- EN 1 DISMINUYE Y EN 2 AUMENTA. POR LA DIFERNCIA DE POTENCIAL ELECTRICO QUE SE CREA , LA CONCEN-TRACION DE K^+ DISMINUYE EN 1 Y AUMENTA EN 2

será igual a x. Por lo tanto, la cantidad que queda, en cada compartimiento será:

	1	**2**
Cl^-_{eq}	$Cl^-_{inicial} - x$	x
K^+_{eq}	$K^+_{inicial} - x$	$K^+_{inicial} + x$

Reemplazando en la relación de Nernst:

$$\frac{Cl^-_1}{Cl^-_2} = \frac{K^+_2}{K^+_1}$$

$$\frac{(Cl^-_{inicial})_1 - x}{x} = \frac{(K^+_{inicial})_2 + x}{(K^+_{inicial})_1 - x}$$

donde se deduce que:

$$x = \frac{(Cl^-_{inicial})_1 \cdot (K^+_{inicial})_1}{2 \cdot (K^+_{inicial})_1 + (Cl^-_{inicial})_1}$$

reemplazando en nuestro caso:

$$x = \frac{150 \cdot 150}{2 \cdot 160 + 160} = 50 \text{ mEq}$$ lo que decir que en el EN EL EQUILIBRIO:

	1	**2**
Cl^-_{eq}	100 mEq/L	50 mEq/L
K^+_{eq}	100 mEq/L	200 mEq/L
Pr-	0	150 mEq/L

Nótese que en el equilibrio se sigue manteniendo la ELECTRO-NEUTRALIDAD de CADA UNA de las soluciones, ya que en 1 hay la misma concentración de aniones y de cationes e igual cosa ocurre en 2

PRESION OSMOTICA Y EQUILIBRIO DONNAN.

La presencia de un ion no difusible, en un lado de una membrana, determina una redistribución iónica cuyo resultado final será el equilibrio Donnan, donde el potencial químico es igual, pero de sentido opuesto, al potencial eléctrico. En los dos compartimientos hay igual número de cargas positivas y negativas, pero el compartimiento que contiene el ion no difusible tiene, con respecto al otro compartimiento, un mayor número de partículas. De no existir algún otro mecanismo que compense esta distinta osmolaridad, deberá aparecer un flujo de agua desde el compartimiento que NO contiene a ion no difusible hacia el lado **que contiene el Ion no difusible.** Este flujo de agua haría que este compartimiento aumentara de volumen.

Si se piensa en una célula animal, como en el interior hay proteínas no difusibles, por equilibrio Donnan las células tenderían a hincharse. Sin embargo, esto no ocurre ya que en el exterior hay OTRO ION que se, comporta como NO-DIFUSIBLE. Este es el Na+, que crea también, un efecto Donnan, pero de sentido contrario: el desbalance osmótico, por las proteínas intracelulares se ve, así, compensado.

El Na+, sin embargo, no es totalmente impermeable y**,** por gradiente eléctrico y químico, tiende, permanentemente a entrar **al** interior celular. Será la bomba de Na+ la que lo hará permanecer en el exterior, COMO SI FUERA IMPERMEABLE. Una consecuencia notable de este efecto del Na+ es el que ocurre si se inhibe la bomba de Na+: la célula aumenta de volumen

- Cálculo de la diferencia de potencial eléctrico de equilibrio.

En base a los cálculos anteriores podemos conocer la concentración los IONES DIFUSIBLES, cloruro y potasio, en el equilibrio y estamos en condiciones ahora de usar la ecuación de Nernst para calcular la diferencia de potencial electrico.

Para el CLORURO será:

$$\Delta V = RT/zF \ln Cl^-_1 / Cl^-_2 = RT/zF \ln 100/50$$

Si **R** es igual a 8,3 Joule . mol^{-1} . $ºK^{-1}$

T es igual a 310 ºK (37 ºC, la temperatura corporal de un mamífero, **z** es igual a 1, ya que es un ion monovalente, **F** es igual a 96500 Coulomb/mol (Constante de Faraday)

El término RT/zF quedará:

$$RT/zF = \frac{8,3 \text{ Joule.mol}^{-1}. ºK^{-1} \ . \ 310 ºK}{96500 \text{ Coulomb . mol}^{-1}} = 0,0267 \ \frac{\text{Joule}}{\text{Coulomb}}$$

RT/zF = 0,0267 Volt = 26,7 milivolt

En Fisiología es tradicional, al calcular la ecuación de Nernst, utilizar logaritmos decimales en vez de logaritmos naturales. En ese caso, deberá multiplicarse el término RT/zF por 2,303 y entonces:

$$\Delta V = - RT/zF \ . \ 2,303 \log Cl^-_1 / Cl^-_2 = - 26,7 \text{ mV} \ . \ 2,303 \ . \log Cl^-_1 / Cl^-_2$$

$$\Delta V = - 61 \text{ mV} \ . \log 100 / 50 = - 18,5 \text{ mV}$$

Este valor de potencial significa que se necesita que el compartimiento 2 tenga un potencial eléctrico de -l8,5 mV para que el CLORURO, que tiene una mayor concentración en 1 que en 2, mantenga esa diferencia de concentración. Con ese potencial léctrico, el Cl^- en 1 se mantendrá constante en 100 mEq/L y el Cl^- en 2 mantendrá constante en 50 mEq/L (Fig. 2.36).

Para el POTASIO será:

EQUILIBRIO DONNAN ENTRE PLASMA E INTERSTICIO

Entre el compartimiento intravascular y el intersticio se establece, como ya se habfa anticipado en el Cap. 1, una redistribución iónica debido a la existencia de un anión no difusible: las proteinas plasmáticas. Si se toma para éstas una concentración entre 1 y 2 mmol/ L y una valencia de alrededor de 17 (Ver Cap. 1), se puede calcular una redistribución iónica del arden del 5%. Esto quiere decir que habrá un 5% menos Cl- en el agua plasmática que en el intersticio y habrá un 5% rnenos de Na + en el intersticio que en el agua plasmática. Aparece una diferencia de presión osmótica, dirigida hacia el intravascular, equivalente a una diferencia de osmolaridad del orden de 1,5 mOsm/ L y un potencial eldetrico de **- 1**,5 mV, con el signo negativo en el intravascular.

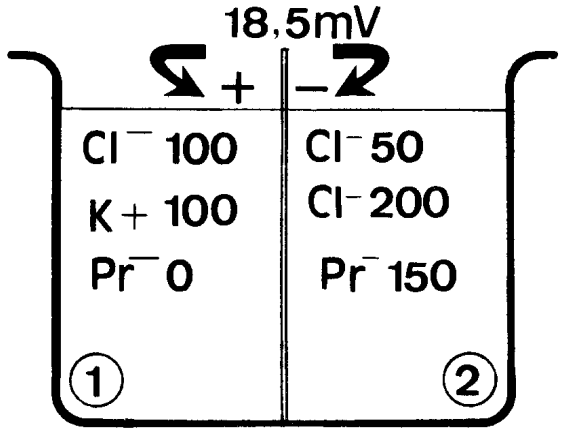


FIG.2.36 CONDICION DE EQUILIBRIO ELECTROQUIMICO

$\Delta V = - RT/zF \ln K^+_2 / K^+_1$

$\Delta V = - 61 \text{ mV} \log 200 / 100 = - 18{,}5 \text{ mV}$

Este valor de potencial significa que se necesita que el compartimiento 2 tenga un potencial eléctrico de -18,5 mV para que el POTASIO mantenga constante su concentración de equilibrio, que es de 200 mEq/L en 2 y de 100 mEq/L en 1 . En conclusión, con -18,5 mV, tanto el K^+ como el Cl^- están en equililibrio electroquímico, sus FLUJOS NETOS son IGUALES A CERO y sus CONCENTRACIONES SE MANTIENEN CONSTANTES.

b) A uno de los compartimientos le llega un flujo constante de iones.

Como se vio en a), para que un potencial de difusión se mantenga constante, sin desaparecer con el tiempo, puede ser suficiente que en de los compartmientos haya un ION NO DIFUSIBLE. Esto determinará una REDISTRIBUCION IONICA y un equilibrio electroquímico. Existe la posibilidad de que esta misma situación de equilibrio se logre aun en ausencia del ion no permeable, como se demuestra en el siguiente experimento, diseñado por Teorell en 1951 . En la Fig. 2.37 hay otra vez dos compartimientos, con la diferencia que el compartimiento 2 tiene un volumen mucho mayor que el compartimiento 1 . Puede, en ese sentido, considerarse INFINITO, lo que significa que sus concentraciones no cambiarán durante el experimento, cualquiera sea cantidad de soluto que entre o salge de él. En 1 y en 2 hay soluciones de bromuro de potasio (KBr) de IGUAL CONCENTRACION y le membrana es IGUALMENTE PERMEABLE al Br- y al K^+. En esas condiciones, no aparece, por supuesto, ningún potencial de difusión o flujo neto de algún ion.

Comencemos, ahora, a gotear, en el compartimiento 1, una solución de HCl y supongamos que la membrana, siendo permeable al H^+ y al Cl^-, es MAS PERMEABLE al H^+ que al Cl^- ($P_{H+} > P_{Cl-}$). El lado 2 se hará (+) con respecto al lado 1, que será (-). La aparición de este potencial determinará que aparezca un flujo neto de Br- de 1 hacia 2, arrastrado por el potencial. La concentración de Br- disminuirá en 1. Esto creerá un gradiente de concentración para el Br-, pudiéndose llegar a una condición de equilibrio electroquímico, en el que las fuerzas eléctricas se vean contrarrestradas por las fuezas químicas.

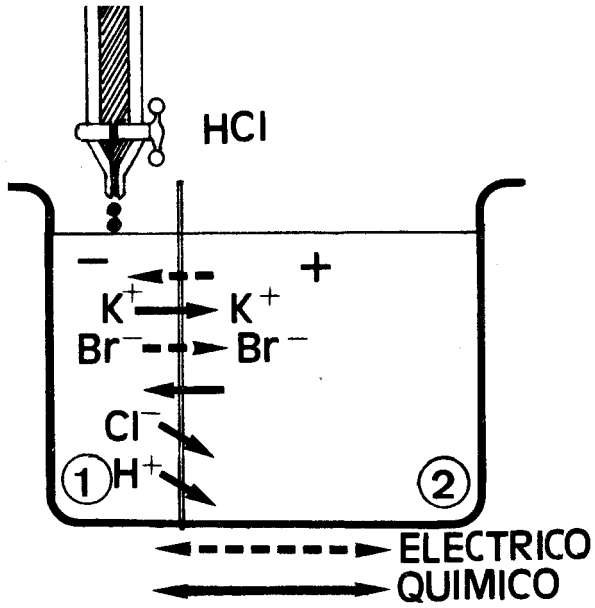


FIG. 2.37 MANTENIMIENTO DE UN POTENCIAL DE DIFUSION CONSTANTE. LOS COMPARTIMIENTOS 1 Y 2 TIENEN, INICIALMENTE, SOLUCIONES DE KBr DE IGUAL CONCENTRACION Y LA MEMBRANA SE ESCOGE DE MODO QUE SEA MAS PERMEABLE AL H^+ QUE AL Cl-. POR UNA BURETA SE COMIENZA A GOTEAR UNA SOLUCION DE HCl EN EL LADO 1. COMO LA PERMEABILIDAD ES MAYOR PARA EL H^+ QUE PARA EL Cl- APARECE UN POTENCIAL (+) EN 2 QUE DETERMINA UN AUMENTO DEL FLUJO DE Br – DE 1 HACIA 2. EL AUMENTO DE CONCENTRACION DE Br– EN 2 PROVOCA UN FLUJO DE Br – DE 2 HACIA 1 POR GRADIENTE QUIMICO. SIMILARMENTE, POR GRADIENTE ELECTRICO , EL K+ AUMENTA EN 1, DANDO UN FLUJO DE 1 A 2 POR QUIMICO. EN EL EQUILIBRIO

$$K^+ (1) > K^+ (2) \quad Y \; Br^- (2) > Br^- (1)$$

LA CONCENTRACION DE H+ Y Cl – EN 2 PERMANECE CERCANA A CERO POR SER UN COMPARTIMIENTO INFINITO

La aparición de esta diferencia de potencial electrico determinará que aparezca un flujo neto de K^+ de 2 hacia 1, lo que hará que su concentración en 1 aumente. Aquí también se puede llegar a una condición de equilibrio electroquímico. Tanto para el Br- como para el K^+, las concentraciones se pueden calcular por las relaciones de Nernst-Donnan y los potenciales por la ecuación de Nernst.

La diferencia con la situación en la que hay un ion no difusible es muy clara. Aquí TODOS los iones son difusibles y se necesita que se agregue constantemente HCl en 1. Si cesa el goteo, desaparece el flujo de H^+, se disipan los gradientes de concentración y se anula la diferencia de potencial eléctrico.

c) Hay un mecanismo de transporte activo que bombea los iones que se pierden del compartimiento.

Al explicar la situación b), señalamos que se debe agregar, constantemente, HCl en 1. Supongamos que, en vez de agregar desde un recipiente externo, disponemos de un mecanismo EN LA MEMBRANA. Este mecanismo estaría encargado de bombear HCl de 2 hacia 1, al mismo ritmo que el HCl difunde de 1 hacia 2 (Fig. 2.38). Será cuestión de agregar una pequeña cantidad de HCl en 1 para que, sin ningún otro goteo externo, el potencial de difusión se mantenga y aparezcan todos los fenómenos relatados en b).

Es muy importante hacer notar que esta BOMBA está trabajando CONTRA UN GRADIENTE DE CONCENTRACION: el HCl pasa de 1 a 2 a favor de su gradiente de concentración y vuelve a 1 contra ese gradiente. Obvíamente, esta bomba debe estar gastando energía de alguna fuente.

Adelantándonos a lo oue veremos pronto, esta bomba iónica es una bomba NEUTRA, ya que bombea, de 2 hacia 1, H^+ y Cl^- en la misma proporción. El potencial es un POTENCIAL DE DIFUSION, creado, como todo ellos, por el movimiento de 2 iones, de distinta permeabilidad, a favor de su gradiente de concentración.

No debemos confundirnos y creer que esta bomba CREA diferencias de concentración: la bomba, lo que hace, es MANTENER las diferencias de concentración. La diferencia de concentración la creamos nosotros al agregar una cantidad de HCl en 1,

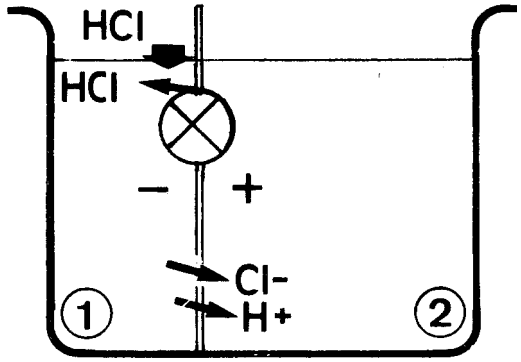


FIG. 2.38 EL POTENCIAL DE DIFUSION CREADO POR EL PASAJE DE H^+ Y DE Cl^- , SIENDO LA PERMEABILIDAD AL H^+ MAYOR QUE LA DEL Cl^- PUEDE SER MANTENIDA POR EL FUNCIONAMIENTO DE UNA BOMBA UBICADA EN LA MEMEBRANA, QUE BOMBEE HCl AL MISMO RITMO QUE DIFUNDE. EN ESE CASO, SOLO HACE FALTA EL AGREGADO INICIAL DE HCl PARA QUE EL POTENCIAL APAREZCA Y SE MANTENGA.

- Potencial de membrana y potencial de equilibrio en células

Después de este largo camino a través de modelos, con recipientes y compartimientos, podemos ahora ir a estudiar qué ocurre con una CELULA VIVA.

La Tabla 2.IV muestra la concentración intra y extracelular de los principales iones, en una célula muscular. Podemos ver que la concentración de K^+ es mayor adentro que afuera de la célula, constituyendo el principal catión intracelular. La concentración de Na^+ , por el contrario, es mayor afuera que adentro, constituyendo el principal catión extracelular. Hay también, diferencias de concentración para e HCO_3^-, el Cl^- y el H^+ .

Esas diferencias de concentración no son transitorias, sino que se mantienen constantes. Por lo tanto, DEBE HABER algún mecanismo las mantenga. ¿Es un mecanismo ACTIVO, una **bomba** que, tomando energía de la célula, trabaja, día y noche, para mantener las concentraciones? ¿Es, por el contrario, un mecanismo PASIVO, basado, como el equilibrio Nernst-Donnan, en la distinta permeabilidad de uno y otro ion?

Para responder a estas preguntas claves debemos realizar, en esa célula, los siguientes procedimientos:

1) MEDIR la diferencia de potencial eléctrico entre ambos lados de la membrana.

2) MEDIR las concentraciones intra y extracelulares de cada uno de los iones.

3) CALCULAR el potencial eléctrico que **debería** existir si el ion o los iones estuvieran en equilibrio electroquímico, usando la ecuación de Nernst.

4) COMPARAR el potencial MEDIDO en 1) con el potencial CALCULADO en 3). Si el potencial de membrana que se MIDE es IGUAL al potencial de equilibrio que se CALCULA, se puede hacer un "diagnóstico" y decir que la diferencia de concentración PUEDE ser xplicada por simples fenómenos PASIVOS. Si, por el contrario, el pontencial de membrana que se MIDE es DIFERENTE al potencial de

TABLA 2.IV CONCENTRACIONES IONICAS DE EQUILIBRIO Y POTENCIAL DE MEMBRANA EN CELULAS MUSCULARES DE MAMIFERO

	INTERSTICIAL (mmol/L)	INTRACELULAR mmol/L
CATIONES		
Na+	145	12
K+	4	155
H+	$3{,}8 \cdot 10^{-5}$	$1{,}3 \cdot 10^{-5}$
pH	7,43	6,9
otros	5	
ANIONES		
Cl-	120	4
HCO3-	27	8
otros (A-)	7	155
POTENCIAL	0	-90 mV

Valores tomados de Ruch TC y Patton HD.Physiology and Biophysics, WB Sounders, Co. 1965

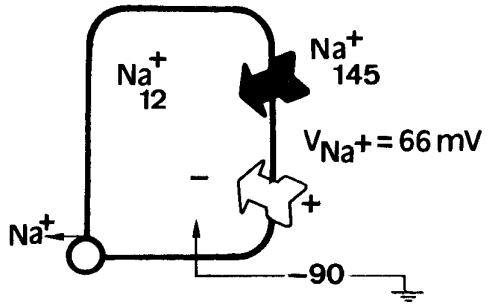


FIG. 2.39 SITUACION DEL ION Na+ EN UNA CELULA. LA CONCENTRACION DE Na+ EN EL INTERIOR CELULAR ES MENOR QUE EN EL EXTERIOR, POR LO QUE TIENDE A ENTRAR POR GRADIENTE QUIMICO. COMO EL INTERIOR ES (-) TAMBIEN TIENDE A ENTRAR POR GRADIENTE ELECTRICO.

equilibrio que se CALCULA, podemos decir que DEBE HABER algún mecanismo ACTIVO, encargado de mantener las diferencias en las concentraciones

- Determinación de la existencia o no de mecanismos activos

Usando la Tabla 2.IV, podemos realizar el diagnóstico de si un ion está o no en equilibrio.

Veamos el caso del Na^+ (Fig. 2.39):

Concentración de Na^+ intracelular: $Na^+_i = 12$ mEq/L

Concentración de Na^+ extracelular: $Na^+_o = 145$ mEq/L

Potencial de membrana: $V_m = -90$ mV

Con los datos de las concentraciones intra y extracelulares podemos calcular, de acuerdo a Nernst, el potencial de equilibrio PARA ESTE ION, el Na^+, que lo designaremons como $\mathbf{V_{Na+}}$. Entonces:

$$V_{Na+} = RT/zF \ln \frac{Na^+_o}{Na^+_i}$$

$$V_{Na+} = 61 \text{ mv} \cdot \log 145/12 = 66 \text{ mv}$$

¿Cuál es el significado de este potencial de 66 mV POSITIVOS? Como la concentración de Na^+ es mayor afuera que adentro de la célula, podemos pensar que hay una tendencia del ion a ENTRAR a la célula por gradiente QUIMICO. Se **necesitaría**, dentro de la célula, un POTENCIAL POSITIVO para contrarrestar esta tendencia.

Ese potencial positivo TENDRIA QUE TENER un valor de +66 mV. En esa célula muscular ¿hemos medido un potencial positivo en el interior? No, hemos MEDIDO un POTENCIAL NEGATIVO de -90 mV. Por lo tanto, el gradiente eléctrico, lejos de oponerse a que el Na^+ entre, lo que hace es FAVORECER su entrada a la célula.

Si el Na^+ está entrando por gradiente químico y eléctrico ¿cómo es que la concentración de Na^+ se mantiene, en el intracelular, en un

MEDICION DEL Vm

Para MEDIR el potencial de membrana de una célula Vrn), se necesita disponer de 2 elementos claves: un ELECTRODO qua penetre en el interior celular sin doñar gravemente la célula y un VOLTIMETRO que registre adecuadamente la diferencia de potencial. Lo primero se resuelve usando un microelectrodo, forrnado por un tubo de vidrio de pequeño diámetro. Un extremo de este tubo es calentado y estirado, de modo que la punta tenga un diámetro de, aproximadamente, 1 µm (0,001 mm). Este microelectrodo se llena, generaimente, con una solución de KCI de 3 mol/ L, que es altamente conductora. Por el otro extremo se lo conecta a un voltímetro de ALTA IMPEDANCIA, instrumento qua tiene la caracterfstica de medir voltaje usando muy poca corriente de la preparación (menos de 1 nanoarnpere). Esto se logra, electrónicamente, haciendo que la RESISTENCIA de ENTRADA del voltímetro sea superior a los "10 a la 12" ohms. Para cerrar el circuito, el otro extramo del voltímetro se conecta a otro electrodo, ya no un microelectrodo, sumergido en el líquido qua rodea el tejido donde está la célula en la que se quiere rnedir el potencial. Este electrode EXTRACELULAR está, a su vez, conectado a TIERRA, de modo qua debe ser considerado como CERO o potencial de referencia. Al tejido se lo coloca en una cámara y al microelectrodo se lo mueve hacia la superficie celular por medio de un MICROMANIPULADOR. Mientras el microelectrodo y el electrode EC se encuentran, ambos, sumergidos on el medio que rodea la cólula, el voitfmetro lee CERO, indicando que no hay diferencia de potencial entre ambos. Moviendo el microelectrodo, BAJO CONTROL MICROSCOPICO, se pueds lograr que su punta penetre la membrane celular y aparezca una diferencia de poten cial que por lo general, es NEGATIVA con respecto al EC. De allf, por ejemplo, quo se MIDA un potencial de membrana Vm de " - 90 mV". Son 90 mV POR DEBAJO del potencial cero, el EC. La diferencia de potencial qua se mide, entre las dos CARAS de un epitelio, se llama potencial TRANSEPITELIAL y es algo más fácil de medir. Bastará colocar el tejido (intestino, piel de rana, vejiga de sapo, etc.) entre dos cámaras y medir la diferencia de potencial a través de electrodes sumergidos en las soluciones qua bañan cada care. Si bien no se necesitan microelectrodos y micromanipuladores, es necesario disponer de un voltímetro apropiado, también de alta impedancia.

valor tan bajo como 12 mEq/L? De acuerdo al razonamiento que venimos siguiendo, deducimos que TIENE QUE HABER una bomba, que, gastando energía metabólica, trabaje, día y noche, SACANDO Na^+ del interior celular.

Veamos el caso de K^+ (Fig. 2.40): nuevamente, aplicando la ecuación de Nernst:

$$V_{K+} = 61 \text{ mV} \cdot \log K^+_o / K^+_i$$

$$V_{K+} = 61 \text{ mV} \cdot \log 4 / 155 = -98{,}8 \text{ mV}$$

El **gradiente de concentración** es hacia **adentro** por, lo que se ***necesitaría*** que el interior celular fuera NEGATIVO y de un valor de - 98,8 mV para que el ion estuviera en equilibrio electroquímico. El POTENCIAL MEDIDO es algo menor: - 90 mV. Por lo tanto, si bien las fuerzas eléctricas y químicas, en este caso, son opuestas, FALTAN 8,8 mV para que el ion esté en total equilibrio. Si faltan 8,8 mV quiere decir que persiste la tendencia del K^+ a SALIR de la célula a favor de su gradiente de concentración. Nuevamente debemos postular un **mecanismo activo**, una bomba que constantemente esté INTRODUCIENDO potasio hacia el interior celular. Si esta bomba llegara a fallar, la célula PERDERIA K^+.

Veamos el caso del Cl^- (Fig. 2. 41):

$$V_{Cl^-} = 61 \text{ mv} \cdot \log Cl^-_i / Cl^-_o = 61 \text{ mv} \cdot \log 4/ 120 = -90 \text{ mV}$$

Nótese que se ha puesto, en el numerador, la concentración intracelular de Cl^- y que se ha puesto la concentración extracelular en el denominador. Esta es una condición inversa a la que se usó para el Na^+ y el K^+. Debe entenderse que el sentido de las fuerzas eléctrico es el del movimiento de las CARGAS POSITIVAS. Como el Cl^- es negativo se invierte el cociente de concentraciones y el signo del potencial. Lo más sencillo es olvidarse de cuál concentración va arriba y cuál abajo, calcular el cociente sin importar el signo y asignárselo después, pensando en qué signo **debería tener** el potencial eléctrico ara contrarrestar el potencial químico (ver la Nota Aparte: SIGNO DEL POTENCIAL ELECTRICO).

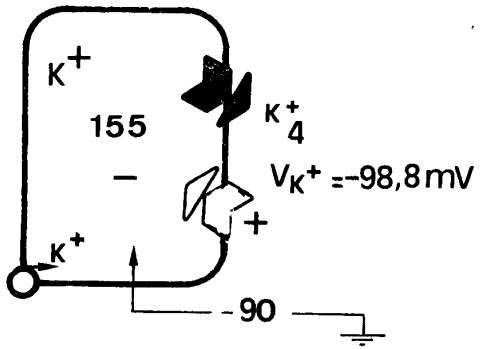


FIG. 2.40 SITUACION DEL ION K+. LA CONCENTRACION DE K+ EN INTRACELULAR ES MAYOR QUE EN EL EXTRA, POR QUE TIENDE A SALIR POR GRADIENTE QUIMICO. COMO EL INTERIOR ES (-) , EL K+ TIENDE A ENTRAR POR GRADIENTE ELECTRICO. POR SER FUERZAS OPUESTAS PODRIA HABER EQUILIBRIO ELECTROQUIMICO, PERO COMO EL V_{K+} ES – 98,8 mV Y EL Vm ES DE – 90 mv, PERSISTE LA TENDENCIA A SALIR.

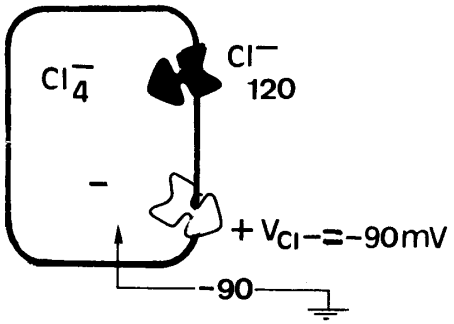


FIG. 2.41 SITUACION DEL ION Cl- . LA CONCENTRACION DE Cl- ES MAYOR EN EL IC POR LO QUE TIENDE A ENTRAR POR QUIMICO Y COMO EL INTDERIOR ES (-), TIENDE A SALIR POR ELECTRICO. COMO EL V_{Cl^-} ES CERCANO AL Vm LA CONCENTRACION IC SE PODRIA MANTENER POR FUERZAS PASIVAS

El gradiente de concentración para el Cl^- está orientado hacia adentro, por lo que se necesitaría que el potencial intracelular fuera NEGATIVO y de -90 mv. Como el potencial MEDIDO es, exactamente, de ese valor, se puede decir que el ion Cl^- está en equilibrio electroquímico. En esas condiciones, mantiene su concentración intracelular por MECANISMOS PASIVOS, sin intervención de bomba alguna.

RESOLVER EL CASO DEL BICARBONATO Y DE OTROS IONES QUEDA A SU CARGO. RESUELVA EN ESTE MOMENTO EL PROBLEMA 4, PLANTEADO AL FINAL DE ESTE CAPITULO

5) TRANSPORTE ACTIVO

La desigualdad entre el potencial de equilibrio, calculado por la ecuación de Nernst y el potencial de membrana, medido directamente en la célula, es, sin duda un buen criterio para ***sospechar*** que se está en presencia de un TRANSPORTE ACTIVO. Sin embargo, éste no puede ser el UNICO criterio, ya que esta técnica de "diagnóstico" no se puede aplicar, por ejemplo, al caso de los FLUJOS ACOPLADOS.

Supongamos que, sin que haya una diferencia de osmolaridad en las soluciones, hay un flujo de agua entre dos compartimientos y que este flujo se detiene si se INHIBE la bomba de Na^+. No hay posibilidades de aplicar la ecuación de Nernst al agua, de modo que el camino a seguir deber ser un poco más largo. Primero hay que demostrar que, en ese sistema en el que se mueve agua, hay un transporte de Na^+. Luego demostrar que el flujo de agua está ligado al transporte activo de Na^+. Por fin, decir que en ese caso, el transporte de agua necesita de una fuente de energía celular, a través del transporte de Na^+.

¿Hay en ese caso, un transporte activo de agua? No, lo que se mueve es Na^+ e, indirectamente, agua: los flujos están acoplados. ¿Cuál es, entonces, una definición de transporte activo? Lo más simple sería decir:

TRANSPORTE ACTIVO ES TODO PROCESO OUE PUEDA DETERMINAR EL FLUJO NETO DE UNA SUSTANCIA EN CONTRA DE SU GRADIENTE ELECTROQUIMICO.

POTENCIAL DE MEMBRANA Y ELECTRONEUTRALIDAD

No debe caerse en el error de considerar que el potencial de difusión se debe a que las dos soluciones tienen, como tales, "diferentes cargas". Las soluciones 1 y 2, en nuestros ejemplos, siguen siendo eléctricamente neutras, ya que al medir la concentración de aniones y cationes se ve que persiste la igualdad entre ambos. Es sólo a nivel de membrana qua se ha producido la separación de cargas, como si el lado derecho a izquierdo de la membrana fueran las dos caras de un CONDENSADOR plano. Como en estos, existe una sustancia DIELECTRICA, formada principalmente por los lípidos de la membrana, que evita qua las cargos negativas y positivas se unan. La capacidad de la membrana celular es de, aproximadamente 1 microfaradio (1 μF) por centímetro cuadrado. Si se recuerda que:

Capacidad = carga / voltaje

la cantidad de cargas qua hay qua poner un capacitor para obtener un potencial parecido el de una membrana celular es:

$$\text{Carga} = 10^{-6}\ F/cm^2 \cdot 90 \cdot 10^{-3}\ V$$

y, como F = Coulomb/ volt

$$\text{Carga} = 9 \cdot 10^{-8}\ \text{coulomb}/cm^2$$

Como lo qua hay, a ambos lados de la membrana, son iones, la carga, en coulomb, puede ser transformada en moles de iones y de ese modo saber el número de cationes y aniones que están separados por la membrana.

96500 coulomb ..... 1 mol

9.10^{-8} coulomb ..... $x = 9{,}3 \cdot 10^{-13}$ mol.

Esto quiere decir que bastará qua esa cantidad de iones se coloquen a los lados de 1 cm^2 de una membrana de 1 μF para que existan 90 mV de diferencia de potencial. Así, para el caso del K+, esta cantidad de cargas en cada solución determinará un cambio INDETECTABLE .

Algo más completa sería la definición que dice (Curran y Schultz, 1976):

HAY TRANSPORTE ACTIVO CUANDO UN FLUJO NETO NO PUEDE SER EXPLICADO POR UNA PROPIA FUERZA IMPULSORA MEDIDA EN LAS SOLUCIONES

Si se encuentra que un determinado flujo PUEDE ser debido a un transporte activo, el próximo paso debe ser determinar si ese flujo neto está asociado al metabolismo celular

- Pruebas para determinar si hay acoplamiento entre un flujo de solutos o de solvente y el metabolismo celular.

Para saber si hay asociación o acoplamiento entre un cierto flujo y el metabolismo celular, se pueden realizar varios procedimientos. El más sencillo sería ENFRIAR un conjunto de células, de modo de bajar su tasa metabólica. ¿Qué deberá ocurrir con la concentración intracelular de Na^+, por ejemplo? Si, como vimos, DEBE HABER una bomba que permanentemente saque Na^+ del interior celular, al enfriar las células, la concentración intracelular de Na^+ debe AUMENTAR. Por el contrario, en el caso del K^+, como se necesita que la bomba funcione metiendo K^+ en la célula, al bajar la temperatura la concentración intracelular de K^+ debe DISMINUIR. Otra consecuencia del enfriamiento de las células será una disminución de la diferencia de potencial eléctrico y un aumento del volumen celular. Lo primero se debe a que, al diminuir los gradientes de concentración, tienden a desaparecer los POTENCIALES DE DIFUSION. La célula se hincha porque el Na^+ ya no estará actuando como catión extracelular para balancear el efecto de las proteínas intracelulares (ver Nota Aparte: PRESION OSMOTICA Y EQUILIBRIO DONNAN (p. 104). Si se mantienen glóbulos rojos, por ejemplo, toda la noche a 5 ºC se verá, a la mañana siguiente, que los glóbulos han GANADO Na^+ y han perdido K^+. Si ahora, se los recalienta a 38 ºC, poco tiempo después los glóbulos vuelven a tener sus concentraciones intracelulares normales. También, para demostrar el acoplamiento entre un flujo neto y el metabolismo celular, se pueden medir los flujos de Na^+ , por ejemplo de adentro hacia afuera y de afuera hacia adentro, utilizando **isótopos radiactivos**.

MEDICION DE LAS CONCENTRACIONES INTRA Y EXTRACELULARES DE IONES

Para realizar la comparación entre los potenciales de equilibrio para cada ion (Veq) y el potencial de membrana (Vm), hay que realizar una serie de procedimientos, algo complicados, sobre todo si se lo quiere hacer en el animal intacto. El primer problema es medir la concentración, por ejemplo de K+, en el medio que baña la célula (Ko), y en el interior celular (Ki). La medida extracelular es bastante sencilla, ya qua el K+ es un catión que se distribuye casi por igual entre el plasma y el intersticial. Una medida, con un instrumento adecuado, corno el FOTOMETRO DE LLAMA, nos da la concentración plasmática de K+. Conociendo la cantidad de solutos del plasma, se puede conocer la concentración de K+ en el agua plasmática. Por último, conociendo el factor o relación de Donnan, se puede conocer la concentración de K+ en el agua intersticial (Ko). La concentración intracelular de K+, o de cualquier otro ion, as algo más complicado de obtener, ya que es imposible conseguir, por biopsia, por ejemplo, una masa intracelular qua esté totalmente libre de líquido extracelular. En ese caso, lo que se hace es determinar, antes que nada, el volumen de extracelular qua hay en asa muestra, usando la técnica de dilución de indicadores como la inulina o el manitol. Luego, conociendo, por el procedimiento anterior, la concentración extracelular, se sabe qué masa de K+ por ejemplo, hay en el extracelular de esa muestra. Luego, entonces, homogeneizando todo el tejido (EC + IC) se sabe la mesa total del ion. A ésta se le resta la masa EC y se obtiene la concentraron IC. Con esta concentración se puede, ahora, calcular, a través de la ecuación de Nernst, el potencial de equilibrio del ion. Como esta determinación IN VIVO es algo engorrosa, es más práctico colocar las células AISLADAS en un medio (Ringer) donde la concentración EC se conoce y se lo puede variar a voluntad.

El ^{22}Na y el ^{24}Na son dos isótopos del sodio que tiene características, como la vida media y la energía de las radiaciones, que los hace diferenciables. Siguiendo su emisión radiactiva se puede saber, en el caso de los glóbulos, cuál de los dos flujos está más afectado por el frío. A 5 ºC, la ENTRADA de Na^+, que es PASIVA, por gradiente de concentración (DIFUSION SIMPLE) estará, lógicamente, disminuida porque, a baja temperatura, hay menor agitación de las partículas. Sin embargo, la SALIDA de Na^+, que es ACTIVA, lo estará mucho más. Si ambos flujos es debieran a fenómenos pasivos o activos, el COCIENTE entre los flujos unidireccionales debería mantenerse constate. Si llamamos:

J_{io} al flujo de adentro (i) hacia afuera (o)

J_{oi} al flujo de afuera hacia adentro

y medimos los cocientes a distintas temperaturas y encontramos:

$$\frac{J_{io}}{J_{oi}} \text{ a } 38\ ºC = \frac{J_{io}}{J_{oi}} \text{ a } 5\ ºC$$

NO debe pensarse en la existencia de bombas asociadas a procesos metabólicos. Por el contrario, si los cocientes son diferentes, UNO de los flujos está ligado el metabolismo. En el caso del Na^+, hay una disminución del J_{io} a 5 ºC, y el cociente es J_o / J_{oi} es menor que a 38 ºC.

Muy frecuentemente se utilizan, del mismo modo que el FRIO, ciertas drogas que inhiben **alguno** de los pasos del sistema de transporte activo. Las más habituales son el CIANURO, el DINITROFENOL, IODOACETATO y la OUABAINA, permitiendo, muchas veces, una *"disección"* farmacológica de estos sistemas (ver la Nota Aparta: INHIBIDORES Y DISECCION FARMACOLOGICA).

- Modelo de transporte activo que utiliza transportadores: bomba da Na^+ o bomba de Na^+ / K^+.

Si, por alguno de los procedimientos señalados, es logra demostrar la dependencia de un cierto flujo con el metabolismo celular, el siguiente paso es saber cómo la energía metabólica de la célula actúa, cómo es que determina un movimiento o flujo neto de partículas.

LA REASORCION DE GLUCOSA EN EL RIÑ0N: UN SISTEMA QUE USA TRANSPORTADORES.

Uno de los métodos más sencillos para detectar si una persona es diabética es buscar, en su ORINA, la presencia de GLUCOSA. Es un método fácil, ya qua basta mojar, con orina del paciente, una cinta o tira que tiene un reactivo apropiado y observar el color que adquiere. Una persona sana NO tiene glucosa en orina y una persona con hipérglucemia, como lo diabéticos, sí ¿Por qué? Por los TRANSPORTADORES. La concentración de glucosa en plasma de una persona sana oscila, cuando está en ayunas, alrededor de 1 g/L (100 mg/dL = 5,5 mmol/L) Ese plasma se filtra a nival de los glomérulos renales y a los túbulos llega una concentración de glucosa muy parecida a la del plasma. Al final del túbulo proximal ya no hay glucosa en el lfquido tubular, lo que indica que la glucosa ha sido transportada de la luz tubular a la sangre en su totalidad (reabsorción). El mecanismo de reabsorción se realiza utilizando transportadores, de modo quo no es ilimitada la capacidad de los túbulos de reabsorber. Cuando la concentración de glucosa en plasma y la luz tubular llega a un ciarto valor el sistema se SATURA, ya no se reabsorbe más y aparece glucosa en orina. El UMBRAL, para la aparición de glucosa en orina, se encuentra en alrededor de 1,80 g/ L de glucosa en plasma. Por lo tan to, las personas, como los diabéticos, que tienen cifras altas de glucose en plasma, presentarán GLUCUSURIA (glucose en orina). Por supuesto que un metodo crudo ya que detenta solo hiperglucemias importantes y debe saberse que se considera diabéetico a todo paciente que tenga, en ayunas, 126 o más miligramos de glucosa por decilitro de plasma. Una excepción a esta regla lo constituyen las personas con GLUCOSURIA IDIOPATICA. Aquf la falla está a nivel renal: sus transnportadores no funcionan adecuadaments y**,** aun con cifras normales de glucose en plasma, tienen glucosa on orina. Es un trastorro congénito y sin trascendencia cifnica importants, pero conviene estar alerta de su existancia. En todo caso de glucosuria hay qua confirmar el diagnóstico de diabetes con una medición de la concentraci6n de glucosa en plasma.

En las células y tejidos de los seres vivos hay una muy amplia gama de sistemas de transporte activo, que serán mostrados en las diferentes partes de este libro. De todos ellos, los sistemas que usan TRANSPORTADORES o ***"carriers"*** y que obtienen su energía de la hidrólisis del ADENOSINTRIFOSFATO (ATP) son los más conocidos. El ejemplo típico es la "BOMBA DE Na^+" o, como también se la conoce, la ***"BOMBA Na^+ / K^+"***.

¿Cómo se sabe si un determinado sistema está usando transportadores? Si se recuerda lo dicho para la DIFUSION FACILITADA se verá que, siempre que haya un número finito de sitios en la cinta transportadora, existirá un flujo máximo que no puede ser superado por más que se aumente la concentración. Este es el fenómeno de SATURACION.

Como la SALIDA de Na^+ de la célula es un flujo que tiene un máximo, se sospecha que hay transportadores en la membrana. Como, también, hay INHIBICION COMPETITIVA y NO COMPETITIVA, se puede pensar en transportadores ESPECIFICOS para el Na^+.

El modelo para transporte activo que utiliza transportadores podría representarse, muy sencillamente, con el mismo esquema de la cinta transportadora de la Fig. 2.17, pero ahora con un MOTOR que mueva esa cinta. Para la difusión facilitada es necesitaba que la cinta se moviera **a favor** de un gradiente de concentración. En este caso, como hay un motor, hay posibilidades de CREAR y mantener un gradiente de concentración.

¿Cuál es la fuente de energía para el transporte? Si hablamos de un motor, estamos obligados a indicar quién provee la energía para ese motor. Como en muchos otros sistemas biológicos, la energía para la bomba de Na^+ proviene del ATP. En el esquema de la Fia. 2.40 se muestra que el ATP es generado al partir del ADP (ADENISINDIFOSFATO) en las reacciones oxidativas. El ATP formado es un compuesto que libera energía al desdoblarse en:

$$ATP + H_2O \longrightarrow ADP + P_i + G_{ATP}$$

donde $\mathbf{P_i}$ es fósforo inorgánico y $\mathbf{G_{ATP}}$ la variación de energía libre

SIGNO DEL POTENCIAL ELECTRICO

Al utilizar la ecuación del Nernst o al medir con un voltímetro el potencial de membrana surge el problema del signo: ¿qué es (+) y qué es (-)?. Para la medición directa, con el voltímetro, el problema desaparece ya que SIEMPRE se considera el extracelular como cero, porque el electrodo que se encuentra en contacto con este media está conectado a tierra. Por lo tanto, un potencial intracelular qua sea, por ejemplo, de - 70 mV, significa 70 mV "por debajo de cero" o negativo.

En la ecuación de Nernst la cosa es un poco más complicada, ya que el signo depende de como se coloca el cociente: si Co/Ci o Ci/Co. Así, en el caso del K+, si el cociente es 4/155, el potencial será de - 98,8 mV y si es 155/4, el potencial será de + 98,8 mV. Se pueden hacer una serie de reglas y consideraciones, pero ninguna será superior a la lógica: el potencial químico y el eléctrico son vectores y para llegar al equilibrio electroquímico deben ser opuestos. El K+ se mueve de adentro hacia afuera por gradiente químico (flecha negra en la Fig. 2.40**)** y el potencial eléctrico de equilibrio, calculado por Nernst deberá estar orientado de afuera hacia adentro. Como en el caso del potencial eléctrico el movimiento es, por convención, el de las cargas positivas, para que haya equilibrio TIENE que ser negativo adentro para qua el K+ se mueva siguiendo la flecha blanca y par eso se coloca **4/144,** que es Co/Ci. La mismo ocurre con el Na+: entra por gradiente químico y para que haya equilibrio TENDRIA qua ser positivo adentro. Para calcular cuan positivo tendría qua ser adentro para que se logre el equilibrio, se coloca, en la ecuación de Nernst, 145/12, que es Co/Ci. Para el caso del Cl -, nuevamente entra por gradiente químico y para alcanzar el equilibrio, por ser un anión, tendría que ser negativo adentro. Para obtener ese signo se colocará 4/120 en la ecuación, que es Ci/Co.

¿Resolvió el caso del bicarbonato, planteado al final del capítulo?

La cantidad de energía que, en una determinada situación, es liberada por el ATP está influenciada por varios factores, pero los principales son el pH y la concentración de Mg^{2+} del medio. En las condiciones habituales de una célula, la variación de la energía libre por la hidrólisis del ATP es de alrededor de 12,5 kcal/mol (~ 52 Joule/mol). (Fig. 2. 42)

- La ATPasa, una enzima y un transportador

La ATPasa es una enzima, presente en las células, que es capaz acelerar, aun *in vitro*, el proceso de hidrólisis del ATP. Para que ello ocurra, el ensayo debe hacerse en presencia de Mg^{2+}. Lo interesante que la velocidad con que se forma ADP a partir del ATP se hace mayor a medida que aumenta la concentración de Na^+ y de K^+. No basta que aumente uno de estos iones: el aumento debe ser de ambos, por lo que lo que a la enzima tambien se la conoce como **ATPasa Na^+ / K^+ dependiente.**

La ATPasa, como muchas enzimas, tiene características comunes con lo que conocemos como **moléculas transportadoras**: hay especificidad entre enzima y sustrato como hay especificidad entre transportador y molécula transportada. Hay saturación de la reacción enzimática, como hay saturación de los transportadores. Como con los transportadores, hay un acomplejamiento entre la enzima y el sustrato, de acuerdo a la reacción:

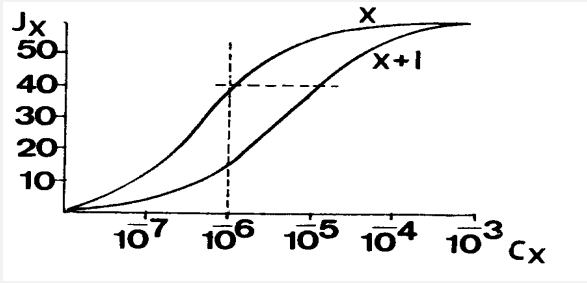
$$E + S \longleftrightarrow ES$$

La ATPasa Na^+ / K^+ dependiente ha sido localizada en la membrana de numerosas células y tiene las características de una proteína de un peso molecular entre 180000 y 270000 dalton, de acuerdo a la célula de donde se aisle. En esta proteína hay varias unidades enzimáticas, pero, dato interesante, una estimación el tamaño de esta molécula da un diámetro de unos 85 Å (8,5 nm), un valor muy cercano al espesor de la membrana celular.

El NUMERO de moléculas de ATPasa que se encuentran, así, incrustadas en la membrana celular y atravásandola de un lado a otro, es bastante bajo, si se considera el volumen total de la membrana. Las estimaciones más altas indican que apenas el 0,04% del volumen de la membrana está ocupado por moléculas de ATPasa.

EL USO DE INHIBIDORES PARA EL ESTUDIO DE LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE

Una de !as muchas maneras qua existen para estudiar el transports de una sustancia a través de una membrane celular o a través de un epitelio, es medir su flujo (Jx) a distintas concentraciones de x y luego medir este mismo flujo on presencia de un INHIBIDOR. No debe crearse que un inhibidor produce siempre el cese TOTAL del flujo: bastará que, PARA UNA CONCENTRACION DADA de x, el flujo Jx sea menor en presencia del inhibidor que en su ausencia. Eso se reflejará en lo que se llama "un desplazamiento a la derecha de la curva dosis-respuesta". Observemos la siguiente figura.



¿Qué vemos? Que para una concentración de x de 1 µmol/ L, si levantamos una vertical sobre esa concentración, el flujo es de 40 en ausencia del inhibidor y de unos 12 en presencia del inhibidor. Podemos decir que hubo una inhibición del 70%, ya qua sólo queda un 30% del flujo original.¿qué otra cosa podemos sacar de esta curva? Que para volver a obtener el mismo flujo de 40 necesitamos surnentar la concentración una 10 veces, a 10 µmol/L (línea horizontal). Esta última condición es sólo visible en las inhibiciones competitivas o reversibles. En la inhibición no competitiva que se muestra en la Fig. 2.19 se puede ver que liega un rnomento en que, por más que se aumente la concentración del agonista, no se puede volver a obtenerse el mismo flujo.

- ATPasa y ouabaina: otra característica muy importante de esta enzima es que su acción es inhibida por una sustancia conocida como OUABAINA. Esta es una droga que pertenece, junto con la digital, al grupo de los glucúcidos cardiotónicos, usados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En células aisladas, la ouabaina, **añadida por fuera de las células**, determina que el sistema transportador se detenga v las células se "carguen" de Na^+ y pierdan K^+.

La ATPasa requiere la presencia de Mg^{2+}, es dependiente de la concentración de Na^+ y K^+ y es sensible a la ouabaina.

- Modelos para la bomba de Na^+ / K^+

Con estos elementos se ha tratado de construir un modelo que explique cómo, por acción de la enzima y la energía del ATP, el Na^+ es sacado de las células y al K^+ es introducido en ellas. Lo cierto es que los modelos son muchos y que, hasta ahora, no se puede saber, con exactitud, qué es lo que ocurre, a nivel molecular, dentro del espesor de la membrana. Las ideas más comúnmente manejadas son:

a) La ATPasa funciona como un transportador móvil dentro de la membrana: se asocia con el K^+ en el interior de la célula, se mueve con él EN la membrana, hacia la superficie interior, donde lo libera. Allí, esa misma molécula, en el interior celular, toma Na^+ , con el que se mueve hacia el exterior, donde lo libera.

b) La ATPasa funciona como una especie de rueda, que tiene sitios específicos para el Na^+ y el K^+. (Fig, 2. 42)

c) La ATPasa, como proteína, tiene dos estados conformacionales. Uno en que se une a Na^+ interno, por lo promueve la hidrólisis de ATP, se libera energía y la ATPasa cambia de conformación. Ahora es el K^+ externo el que se une, el Na^+ se libera y el K^+ se mueve hacia la cara interna de la membrana.

Si bien la última idea es la más aceptada actualmente, los modelos mecánicos son útiles para entender que existe un flujo de K^+, desde afuera hacia adentro, contra su gradiente de concentración y un flujo de Na^+, desde adentro hacia afuera, también contra un gradiente de concentración.

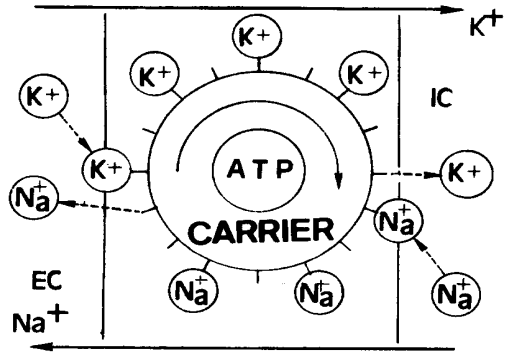


FIG. 2.42 MODELO HIPOTETICO DE LA BOMBA ACOPLADA DE Na+ / K+ . LA MOLECULA TRANSPORTADORA TENDRIA 2 LUGARES RECEPTORES Y LA ENERGIA LIBERADA POR EL ATP ACCIONARIA EL MECANISMO, TRANSPORTANDO K+ DEL EC AL IC Y Na+ DEL IC AL EC,

CELULAS "NO-EXCITABLES" Y CELULAS "EXCITABLES"

TODAS las células, de todos los tejidos y órganos de un hombre, son capaces de crear y mantener diferencias de concentración y potencial gracias a las características de permeabilidad y transporte que hemos venido describiendo. ALGUNAS de ellas, además, tienen la propiedad, ante un ESTIMULO, de modificar algunas características de su membrana y producir un POTENCIAL DE ACCION. Este es un cambio transitorio del potencial intracelular que, de negativo, se hace bruscamente positivo, para volver rápidamente a la condición inicial. Las células qua pueden desarrollar un potencial de acción son las células musculares y nerviosas y, porque responden de este modo frente a un estimulo, se la llama células excitables. Una célula muscular no estimulada presentara un potencial de membrana llamado POTENCIAL DE REPOSO, para el qua valen todos los razonamientos dados en este capítulo. Una célula de la glándula salival, por ejemplo, será considerada "no- excitable" ya que al ser estimulada no responde con un potencial de acción, pose que responde al estimulo nervioso secretando saliva

. **- Bombas neutras y bombas electrogénicos**

En el caso de la bomba de Na^+ / K^+ hemos indicado que la bomba saca Na^+ y mete K^+ , pero no hemos dicho si los flujos son exactamente iguales. Si fueran IGUALES, no habría ganancia neta de cargas para ninguna de las dos caras de la membrana, ya que el número de cargas positivas que salen del EC y van al IC (K^+) sería igual al número de cargas positivas que salen del IC y van al EC (Na^+). Esta es la característica de una BOMBA NEUTRA. Su trabajo será básicamente, el de mantener una diferencia de concentración. pero no puede atribuirse a ella la creación de ninguna diferencia de potencial eléctrico. La diferencia de potencial entre el IC y el EC, en este caso, será debida a un potencial de difusión que puede ser calculado, para UN ion en el equilibrio, por la ecuación de Nernst. Para el caso en que haya varios iones que determinen, simultáneamente, potenciales de difusión, el potencial puede ser calculado usando la ECUACION GOLDMAN (Ver más adelante). También puede ser una bomba neutra la que permita que **dos aniones** se muevan, a través de la membrana, **en sentido contrario** o que **un anión y un catión** se muevan **en el mismo sentido**.

Una bomba será ELECTROGENICA (que genera potencial) cuando transporte, por ejemplo, Na^+ y K^+ en direcciones opuestas, pero con FLUJOS DIFERENTES. Si, como se ha demostrado, la bomba expulsa 3 iones Na^+ en el mismo tiempo en que ha introducido 2 iones K^+, hay un movimiento neto de cargas positivas HACIA El EXTERIOR celular. Esto constituye una CORRIENTE ELECTRICA. Como la membrana tiene una RESISTENCIA (Fig. 2.43), al producto de la INTENSIDAD de la corriente (i) por la resistencia (R) dará una diferencia de potencial (ΔV), de acuerdo a la ley de Ohm ($\Delta V = i \cdot R$)

- Bombas electrogénicas y no-electrogénicas en la misma célula.

Sobre esta bomba electrogénica, la ouabaina tiene, también, una acción y nos puede permitir separar, en una cierta célula, la parte del potencial que es electrogénico de la parte que es no-electrogénico (potencial de difusión). En la Fig. 2.44 se muestra el registro del potencial intracelular de una célula epitelial. Al agregar ouabaina hay una rápida, pero pequeña caída del potencial que, partiendo de -60 mV, se acerca a cero. Luego el potencial sigue cayendo, pero más

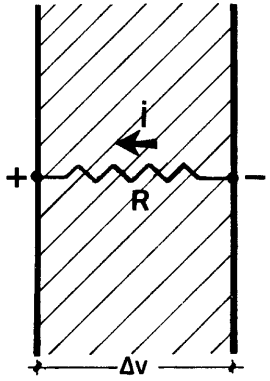


fig. 2. 43 UN FLUJO NETO DE IONES POSITIVOS O NEGATIVOS ES SIMILAR A UNA CORRIENTE ELECTRICA (i) . COMO LA MEMBRANA TIENE UNA CIERTA RESISTENCIA (R) APARECE UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL ΔV PROPORCIONAL A (i . R)

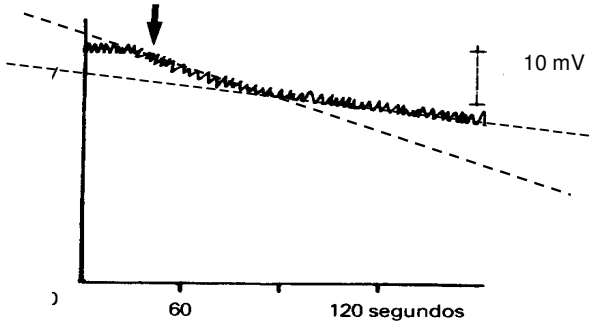


fig. 2.44 REGISTRO DEL POTENCIAL INTRACELULAR DEL EPITELIO DE LA VESICULA BILAR DE Necturus. SE PUEDEN DISTINGUIR 2 FASES EN LA CAIDA DEL POTENCIAL POR LA APLICACION DE OUABAINA (flecha) UNA RAPIDA (COMPONENTE ELECTROGENICO) Y UNA LENTA (DISIPACION DE LOS GRADIENTES DE CONCENTRACION) (*adaptado de Baerensten, Cristensen, Thomsen y Zeuthen. J Mem Biol 68: 215-225, 1982*)

lentamente. La primera parte, rápida, correspondería a la inhibición del componente electrogénico del potencial: al pararse la bomba, por acción de la ouabaina, cae el potencial. La segunda parte estaría en relación con la disipación del gradiente de concentración, principalmente del K^+. Sin bomba, el gradiente de concentración tiende a desaparecer y el potencial desaparece con él. Esta disipación del gradiente toma su tiem]po y de allí que la fase no-electrogénica sea lenta. Para esta segunda fase, si se conociera, en cada instante, la concentración que van alcanzando cada uno de los iones. se podría calcular, para cada instante, el potencial eléctrico por la ecuación de Nernst.

- La ENDOCITOSIS: una forma de transporte activo.

En todos los procesos de transporte que se han nombrado hasta hora, ya sean pasivos o activos, se ha partido de la idea de que la sustancia transportada puede atravesar las membranas celulares porque se disuelve en ellas, porque encuentra poros o porque encuentra transportadores. En cualquier caso se trata de iones o moléculas de pequeño radio: las proteínas y otras partículas de no penetrarían al interior celular. Hay, sin embargo, un sistema ACTIVO capaz de incorporar a la célula no sólo moléculas grandes sino hasta bacterias y partículas visibles al microscopio, como lo hacen los macrófagos del sistema sistema retículoendotelial. Esto ocurre por un proceso llamado de **endocitosis** que incluye dos fases: la adhesión de la molécula a la superficie celular y su penetración a la célula.

Bajo el nombre de endocitosis se describen dos fenómenos: el de FAGOCITOSIS (del griego: comer), que se aplica cuando se incorporan partículas sólidas y el de PINOCITOSIS (del griego: beber), que se aplica cuando se incorporan vesículas llenas de líquido (Fig. 2.45). La endocitosls no es un proceso que esté presente, como la difusión, la ósmosis el transporte activo, en TODAS las células de un ser humano. Es un sistema especializado de algunas células y de algunos epitelios, pero lo importante es que debe ser descrito como un fenómeno de membrana. Es la membrana celular que rodea a la partícula y la internaliza. La Citocalasina B es un inhibidor de la endocitosis y como este fármaco es un bloqueador de la acción de los microfilamentos citoplasmáticos, se puede suponer que es este sistema el que lleva la partícula hasta el lisosoma, donde es digerida.

INHIBIDORES Y DISECCION FARMACOLOGICA

Quo el flujo de una sustancia x se encuentre inhibido por la acción o presencia de otra (**i**), no nos dice nada sobre DONDE está actuando esta sustancia **i**, ya que para qua una sustancia sea transportada o, en general TRASLOCADA (pasada de un lado a otro), pueden ser necesarios varios pasos y el inhibidor actuar en uno o varios de ellos. El flujo de Na+, por ejemplo, puede ser inhibido por el AMILORIDE. Esta sustancia actúa inhibiendo, disminuyendo, la permeabilidad al ion. Ya sea qua el transporte sea activo o pasiva, el Na+ se ve impedido o frenado en su pasaje y el flujo cae. También se puede obtener inhibición del flujo de Na+ por acción del CIANURO. Este reacciona con el hierro, al estado férrico, de la enzima oxidasa del citocromo-c mitocondrial, formado un complejo que impide el ciclo normal de la respiración celular. El transporte ACTIVO, la BOMBA de Na+ se para porque cesan las reacciones oxidativas y cesa la formación de ATP. El DINITROFENOL desacopla las fuentes de energía que forman ATP. Desde este punto de vista, actúa de un modo similar al cianuro y, en ambos casos, en una célula, por ejemplo, la SALIDA de Na+ esté inhibida, pero puede ser restablecida por el agregado de ATP. La OUABAINA es otro inhibidor del transporte ACTIVO de Na+, pero esta vez por acoplamiento con la ATPasa Na+ / K+ dependiente. Otros inhibidores enzimáticos también pueden actuar en esta etapa del mecanismo del transporte y ese es el caso del IODOACETATO. Como se ve, el término INHIBIDOR es sólo una denominación genérica y el uso de varios de ellos, en una misma preparación, puede permitir separar sus distintas etapas, una suerte de "disección" farmacológica.

2.4 LOS EPITELIOS: ALGO MAS QUE UN CONJUNTO DE CELULAS

Si volvemos atrás, al comienzo de este libro, se verá que dijimos que los epitelios son los límites del compartimiento corporal. En el intestino, por ejemplo, la cara del epitelio que mira hacia la luz (lado mucoso) puede considerarse en contacto con el medio EXTERNO mientras que el lado en que se encuentran los vasos sanguíneos (lado seroso) está en contacto con el medio interno. Las células intestinales, tomadas aisladamente, tienen características muy similares a muchas otras células del cuerpo: son permeables al agua, tienen bajo contenido de Na^+ , alto contenido de K^+, tienen bomba de Na^+/ K^+ , su interior es negativo con respecto al exterior, etc., etc. Estas células, sin embargo, están muy frecuentemente en contacto, por ejemplo, con soluciones diluidas. Bastará que bebamos una cierta cantidad de agua, para que esto ocurra. ¿Qué pasaba con un eritrocito si lo colocábamos en una solución de este tipo? Se hinchaba y podía haber destrucción celular. Esto no ocurre en el caso de las células del intestino CUANDO ESTAN COLOCADAS FORMANDO UN EPITELIO.

Para demostrar esto bastará poner la mucosa intestinal de un animal de experimentación, como la rata y el sapo, entre dos cámaras (Fig.2.46) y agregar una solución hipotónica en el lado mucoso y una solución isotónica en el lado seroso. Habrá un movimiento de agua de mucoso al seroso, pero no habrá cambios notables en la estructura de las células o el epitelio. Si, por el contrario, en esa misma cámara, se coloca agua o una solución hipotónica en el lado seroso, las células a hinchan y se destruyen. Este sencillo experimento demuestra que las células intestinales, como las de todos los epitelios, están POLARIZADAS: cada una de sus caras tiene propiedades diferentes. Es muy interesante ver lo que ocurre cuando a estas células, en un medio especial, se las separa del epitelio y se las cultiva i*n vitro*: pierden su polaridad y no hay caras que se puedan distinguir. Si, en su vida en el medio de cultivo, se unen formando otra vez, un epitelio, las células recuperan su ASIMETRIA.

Es lógico, entonces, deducir que los epitelios, y las células que los componen, tienen DOS sistemas de transporte de agua y de solutos funcionando SIMULTANEAMENTE. Un sistema, igual al que describimos, en general, para cualquier célula, y que mantiene la vida celular y otro sistema que determina y regula los FLUJOS

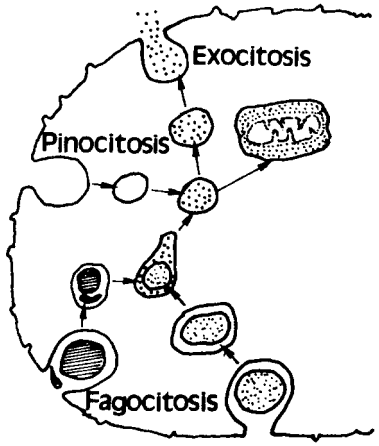


FIG. 2. 45 ESQUEMA DE LOS ASPECTOS DINAMICOS DEL SISTEMA LISOSOMICO CON LAS RELACIONES ENTRE FAGOCITOSIS, PINOCITOSIS, EXOCITOSIS Y AUTOFAGIA (Redibujado de De Robertis y De Robertis, Biología Celular y Molecular, El Ateneo, 1981)

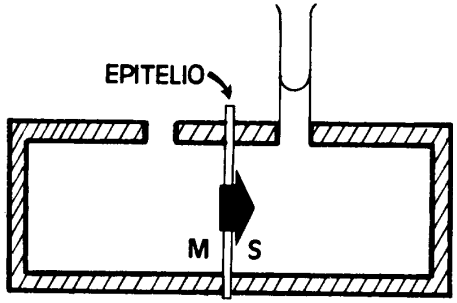


FIG. 2.46 EN LA CAMARA SE HA MONTADO LA MUCOSA INTESTINAL DE UN ANIMAL DE EXPERIMENTACION. SI SE COLOCA UNA SOLUCIÓN HIPOTONICA DEL LADO MUCOSO DEL EPITELIO (M) Y UNA SOLUCION ISOTONICA EN EL LADO SEROSO (S) EL EPITELIO SE MANTIENE Y PUEDE HABER UN FLUJO DE AGUA M --> S. SI SE COLOCA UNA SOLUCION DILUIDA EN EL LADO (S) LAS CELULAS SE HINCHAN Y PIERDEN SU INTEGRIDAD

TRANSPITELIALES. Su funcionamiento está basado en principios e ideas similares al de los sistemas de transporte

en células, pero con objetivos diferentes: absorber, secretar, excretar, etc. y serán ESPECIFICOS para cada epitelio, como se verá en los capítulos siguientes.

FIN DE LA
PARTE 3 DEL CAPITULO 2,
CONTINUA PARTE 4

Capítulo 2 PARTE 4/4

EL POTENCIAL DE MEMBRANA Y LA ECUACION DE GOLDMAN

INDICE Parte 4	Pág
El POTENCIAL DE MEMBRANA Y LA ECUACION DE GOLDMAN	1
Problema 1	2
Problema 2	5
Problema 3	8
Problema 4	9
Discusión	10
Lecturas recomendadas	13

De acuerdo a lo visto en este capítulo es posible afirmar que la diferencia de potencial eléctrico (V_m) que se registra entre el lado interno (i) y el externo (o) de una célula es debido, en su mayor parte, a un potencial de difusión. Una parte más pequeña de este potencial corresponde a las bombas electrogénicas presentes en algunas células. Aunque esto es algo más difícil de entender, también se puede decir que el potencial de membrana se acercará a al potencial de equilibrio del ion más permeable. Veamos: el Na^+ tiende a entrar por gradiente eléctrico y por gradiente químico, pero su potencial electroquímico de equilibrio es de +66 mV, un valor que stá muy lejos del potencial de membrana de -90 mV; el K^+ tiende a salir por químico y a entrar por eléctrico y su potencial electroquímico de equilibrio es de -98,8 mV, un valor muy cercano al potencial de membrana. Por último, el Cl^- tiende a entrar por químico y salir por eléctrico y su potencial electroquímico de equilibrio es igual al potencial de membrana: -90 mV.

Al no estar en equilibrio el Na^+, un aumento de la permeabilidad de la membrana a este ion haría que el Vm se acercara al V_{Na^+} de +66 mV mientras que un aumento de la permeabilidad al K^+, que tampoco está en equilibrio, haría que el Vm se acercara al V_{K^+} de -98,8 mV. Para el Cl^-, un aumento de la permeabilidad no cambiaría el Vm porque el Cl^- está en equilibrio electroquímico. Para calcular el potencial de membrana habrá, entonces, que tener en cuenta TODOS los iones presentes, tanto en cuanto a su concentración intra y extracelular como su permeabilidad. Esto queda expresado en la ECUACION DE GOLDMAN:

$$V_m = 61\ mV\ .\ \log \frac{(P_{Na^+}\ .\ Na^+)_i + (P_{K^+}\ .\ K^+)_i + (P_{Cl^-}\ .\ Cl^-)_o}{(P_{Na^+}\ .\ Na^+)_o + (P_{K^+}.\ K^+)_o + (P_{Cl^-}\ .\ Cl^+)_i}$$

donde P es la permeabilidad. Si se supone, por ejemplo, que la permeabilidad al K^+ es mucho mayor que la de Na^+ y la de Cl^-, la ecuación podrá quedar reducida a:

$$V_m = 61\ mV\ .\ \log \frac{K^+_i}{K^+_o}$$

que es la ecuación de Nernst que describimos antes. Así, un potencial de acción en una célula nerviosa o muscular (ver Tomo 2, Cap 10) se debe a que, frente a estímulo, se abre muy rápidamente un canal para el Na^+ y el V_m se acerca al V_{Na+}.

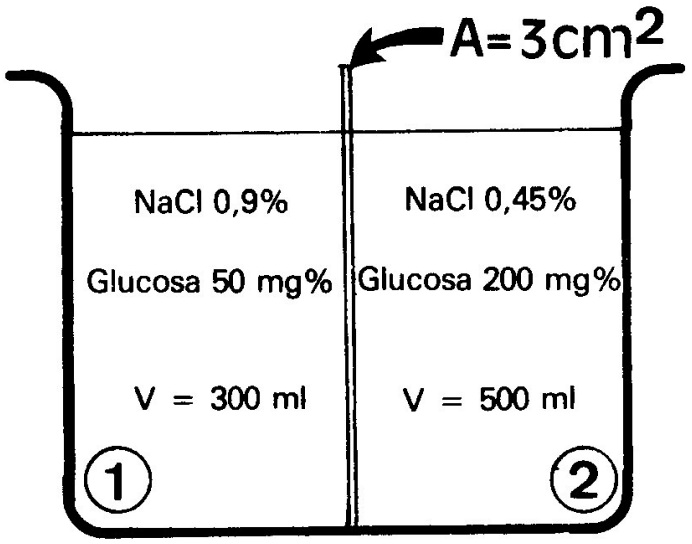
PREGUNTAS Y PROBLEMAS

PROBLEMA 1

- Determinar los valores de un flujo difusional.
- Calcular la concentración de equilibrio que se alcanza por flujo difusional entre dos compartimientos.

La DIFUSION es, básicamente, un proceso de mezcla en el que suficiente, los gradientes de concentración desaparecen. Mientras e son proporcionales a los parámetros indicados en la Ley de Fick.

1A En un recipiente, como el que se muestra en la figura, características similares a las de una membrana celular. Los volúme las soluciones a cada lado son las indicadas en la misma figura.



En base a estos datos y usando los valores de permeabilidad de la Tabla 2.II, calcule:

a) El valor, en micromol/ segundo, del flujo neto INICIAL de Na^+.

b) El valor, en micromol/ segundo, del flujo neto inicial de glucosa.

c) La concentración de equilibrio del Na^+.

d) La concentración de equilibrio del Cl^-.

e) La concentración de equilibrio de la glucosa.

f) El valor, en micromol/ segundo, del flujo unidireccional de Na^+ en el equilibrio.

Respuestas: El primer paso debe ser transformar las concentraciones en una expresión común: micromoles/ cm^3. No volveremos sobre esto, ya estudiado en el Cap.1. Simplemente:

	Compartimiento 1	**Compartimiento 2**
Na+	154 µmol/ cm^3	77 µmol/ cm^3
Glucosa	2,78 µmol/ cm^3	11,1 µmol/cm^3

Verifique estos valores. Si tiene dificultades, vuelva al Cap. 1)

a) El FLUJO NETO de Na^+ se calcula de acuerdo a Fick como:

$J_{neto} = P_{Na+} . A . C_1 - C_2$

$J_{neto} = 2,7. 10^{-10}$ cm/s . 3 cm^2 . (154 - 77 µmol/cm^3)

$J_{neto} = 6,2 . 10^{-8}$ µmol/s

b) EL FLUJO NETO de glucosa se calcula como:

$J_{neto} = 1,5\ 10^{-6}$ cm/s . 3 cm^2 . (2,78 - 11,1 µmol/cm^3)

$J_{neto} = 3,7 . 10^{-5}$ µmol/s

COMENTARIO: se puede ver que el flujo neto inicial de glucosa es casi 2000 veces mayor que el flujo de Na^+.

c) La concentración de equilibrio del Na^+ resulta de MEZCLAR los dos volúmenes de solución. De ese modo:

$$\text{MASA } Na^+ = (V_1 . C_1) + (V_2 . C_2)$$

$$\text{MASA } Na^+ = (0{,}3 \text{ L}. 154 \text{ mmol/ L}) + (0{,}5 . 77 \text{ mmol/ L})$$

$$\text{MASA } Na^+ = 84{,}7 \text{ mmol}$$

y como el VOLUMEN TOTAL es de 0,8 L:

$$\text{Conc. } Na^+_{eq} = \frac{84{,}7}{0{,}8 \text{ L}} = 105{,}8 \text{ mmol/ L} = 105{,}8 \text{ mEq/ L}$$

d) La concentración de equilibrio del Cl^- ES igual a la del Na^+ y no hace falta calcularla.

$$\text{Conc. } Cl^-_{eq} = 105{,}8 \text{ mmol/L} = 105{,}8 \text{ mEq/L}$$

e) La concentración de equilibrio de la glucosa se calcula del mismo modo.

$$\text{MASA gluc} = (2{,}78 \text{ mmol/ L} . 0{,}3 \text{ L}) + (11{,}1 \text{ mmol/ L} . 0{,}5 \text{ L})$$

$$\text{MASA gluc} = 6{,}384 \text{ mmol}$$

y la concentración de equilibrio:

$$\text{Con. gluc}_{eq} = \frac{6{,}384 \text{ mmol}}{0{,}8 \text{ L}} = 7{,}98 \text{ mmol/L}$$

f) Un vez que se llega a la concentración de equilibrio, el flujo unidireccional de Na^+, de Cl^- y glucosa de 1 a 2 será igual flujo de 2 a 1. Para el caso del Na^+ se calcula como:

$$J_{12} = J_{21} = P_{Na+} . A . C_1$$

$J_{12} = J_{21} = 2{,}7 \cdot 10^{-10} \cdot 3 \cdot 105{,}8 = 8{,}5 \cdot 10^{-8}$ µmol/s

COMENTARIO: Nótese que el **flujo unidireccional en equilibrio** es algo mayor que el **flujo neto inicial**. Esto no debe llamar la atención ya que el flujo neto es la resta de los dos flujos unidireccionales. Así, el flujo unidireccional inicial de 1 hacia 2 es mayor el flujo unidireccional de 2 hacia 1 y con el tiempo, va disminuyendo y haciéndose igual al 2-1.

Para entender más claramente esto, resuelva la parte B de este problema.

1B Usando los datos del problema anterior, calcule:

a) El flujo unidireccional INICIAL de Na^+ de 1 hacia 2.

b) El flujo unidireccional INICIAL de Na^+ de 2 hacia 1.

c) Compruebe si la resta de los flujos unidireccionales coincide con el flujo neto inicial de Na^+ calculado en la parte a) del problema 1 A.

Respuestas:

a) $1{,}25 \cdot 10^{-7}$ µmol/s
b) $6{,}24 \ \ 10^{-8}$ µmol/s
c) Si

COMENTARIO: se comprueba, para el Na^+, lo señalado en la parte final del problema 1. Verifíquelo para el Cl^- y la glucosa.

PROBLEMA 2

Objetivo: - Determinar el valor del coeficiente de permabilidad osmótica en una preparación biológica.

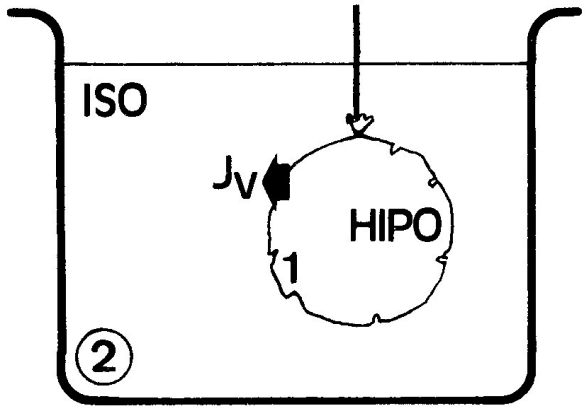
- Analizar la acción de agentes modificadores de la permeabilidad al agua.

Si se examina nuevamente el dibujo que acompaña al Problema 1 se observará que, aparte de los gradientes de entración de Na^+, Cl^- y glucosa, hay un importante gradiente de concentración de agua: la osmolaridad del recipiente 1 es mayor que la del recipiente 2 y el agua tenderá a moverse de 2 hacia 1. En esas condiciones, la

concentración de Na^+ en 1, por ejemplo, disminuirá en el tiempo no sólo por el pasaje del ion hacia 2 sino también por la entrada de agua. En situaciones experimentales controladas, como la de estos experimentos con recipientes de vidrio, lo habitual es diseñar el experimento de modo que haya gradiente de concentración del soluto que se quiere estudiar, pero no haya gradiente de agua. Esto se logra agregando, en este caso en lado 2, un soluto no difusible (manitol, por ejemplo) hasta que la osmolaridad sea la misma a ambos lados. Otra manera es haciendo que la concentración total de las sustancias sea la misma a ambos lados. En ausencia de gradientes, se agrega, EN UNO DE LOS LADOS, una muy pequeña cantidad Na^+, Cl^- o glucosa pero RADIACTIVOS. El flujo UNIDIRECCIONAL del isótopo podrá ser fácilmente seguido sin que se haya introducido un gradiente de osmolaridad.

El FLUJO NETO DE AGUA POR GRADIENTE OSMOTICO es más fácil medir y será muy claramente entendido si se sigue el experimento siguiente, en el que se usa la vejiga urinaria del sapo.

2A El sapo tiene un sistema renal que no es capaz de formar orinas con una osmolaridad mayor a la de su plasma. En esas condiciones, no puede "AHORRAR" agua, como lo hace el hombre cuando no tiene agua para beber y produce orinas concentradas. Sin embargo, el sapo puede almacenar orina en su vejiga cuando está en un ambiente húmedo y transferirla desde allí al medio interno cuando está en un ambiente seco. Esta transferencia de agua se hace a favor de un gradiente de osmolaridad, donde el medio interno es hiperosmolar con respecto al contenido de la vejiga y está bajo el control de una hormona, la HORMONA ANTIDIURETICA (ADH). Este sistema puede ser utilizado en el laboratorio: para ello se diseca y aisla la vejiga del sapo, se la llena con una solución hipo-osmótica y se la sumerge en un vaso de precipitado que tenga una solución iso-osmótica.



Se establecerá un flujo de agua de dentro hacia afuera que será propo

$$J_V = P_{osm} \cdot A \cdot (Osm_1 - Osm\ 2$$

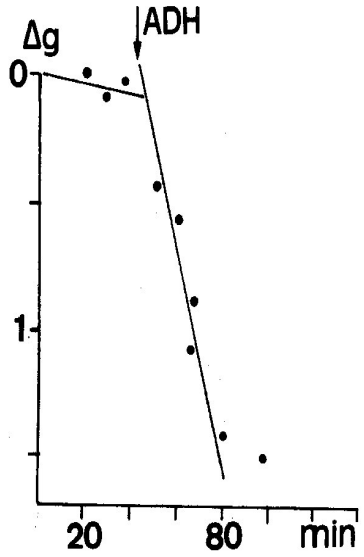
Si, a intervalos regulares, se saca la vejiga del líquido y se la pesa en una balanza apropiada, se verá que ésta, por la salida del agua, pierde peso. Como 1 g = 1 cm^3, el cálculo de J_V es sencillo. El siguiente gráfico muestra la evolución del peso de la vejiga aislada en un experimento típico. Se puede ver que al agregarse la ADH hay un brusco cambio de la pendiente, indicando un aumento de la permeabilidad al agua.
Para calcular el **Posm** que la vejiga tenía ANTES del agregado de la hormona disponemos de los siguientes datos:
Osm_1 (interior) = 26 mOsm/L

Osm $_2$ (exterior) = 260 mosm/L

Δ Osm = 234 mOsm/L
Δ Osm = 0,234 . 10^{-3} Osm/cm^3

Area = 12 cm^2

Pérdida de peso = 0,036 g en 40 min.
(este dato se calculó a partir del gráfico)



En consecuencia, el $\mathbf{J_V}$ es de

J_V = 0,036 cm^3 / 2400 s

J_V = 1,5 . 10^{-5} cm^3 / s

Y el coeficiente de permeabilidad osmótica es de:

$$P_{osm} = \frac{J_V}{A \cdot \Delta Osm}$$

$$Posm = \frac{1{,}5 \cdot 10^{-5}\ cm^3 / s}{12\ cm^2 \cdot 0{,}234 \cdot 10^{-3}\ Osm/cm^3}$$

P_{osm} = 0,0053 $cm^4 . s^{-1} . Osm^{-1}$

Este mismo coeficiente se puede expresar del siguiente modo:

Π = R . T. Δ Osm

Π = (0,082 L. atm/ Osm . ºK) . 293 ºK . 0,234 Osm/ L

Π = 5,62 atm

$$P_{osm} = \frac{1{,}5 \ . \ 10\text{-}5 \ \text{cm/ s}}{12 \ \text{cm}^2 \ . \ 5{,}62 \ \text{atm}}$$

$P_{osm} = 2{,}22 \ . \ 10^{-7} \ . \ s^{-1} \cdot atm^{-1}$

2B Ahora usted calcule el P_{osm} de este vejiga después del agregado de la hormona. Los datos del gradiente osmótico y el área son los mismos que en el caso anterior. La variación de peso obténgalo de la gráfica.

Resultados: $P_{osm} = 0{,}316 \ cm^4 . \ s^{-1} . \ Osm^{-1}$

$P_{osm} = 1{,}30 \ . \ 10^{-5} \cdot cm \ . \ s^{-1} \ . \ atm^{-1}$

$P_{osm} = 0{,}017 \ cm \ . \ s^{-1}$

COMENTARIOS: la ADH actúa aumentando el coeficiente de permeabilidad osmótico, lo que determina que, aun cuando el gradiente sea el mismo, el flujo de agua sea mucho mayor. De ese modo, el sapo podrá transferir agua desde el interior de la vejiga al espacio extracelular, a FAVOR DE UN GRADIENTE OSMOTICO. En ausencia ADH, pese a la existencia del gradiente osmótico, el flujo de agua era bajo y el agua quedaba "guardada" en la vejiga.

PROBLEMA 3

Objetivo: - Aprender a reconocer las condiciones en las que un potencial eléctrico es un potencial de difusión.

Los potenciales de difusión son debidos a la presencia de un gradiente de concentración, que determina el flujo de iones, y a la existencia de una permeabilidad diferente para aniones y cationes. A continuación se dará un ejemplo experimental y una serie de posibles respuestas. Analizaremos cada una de ellas, para quedarnos con la o las más posibles.

Una membrana separa 2 soluciones de NaCl: la que está en el compartimiento 1 tiene 15 mmol/ L y la que está en 2 tiene 150 mmol/L. Se ha agregado sacarosa en 1 de modo de hacer iguales las dos osmolaridades. Con un voltímetro se observa que el lado 2 tiene un potencial positivo con respecto al lado 1 . Esta situación puede ser debida a:

a) La permeabilidad al Na^+ en la membrana es mayor que la permeabilidad al Cl^-.

b) Hay un gradiente de concentración para el Na^+ .
e) Existe un transporte activo de NaCl de 1 hacia 2.
d) Existe un gradiente de concentración para el Cl^-.
e) La permeabilidad al Cl^- es mayor que la permeabilidad al Na^+.

f) Hay una bomba que mueve Na^+ de 1 hacia 2.
g) Hay una bomba que mueve Cl^- de 2 hacia 1 .

Respuestas:

a) Esto no justifica el potencial (+) en 2, ya que el gradiente es de 2 hacia 1 .

b) El gradiente es cierto, pero tiene que haber otra condición para que aparezca el potencial, por ejemplo, una permeabilidad diferente para sodio y cloruro,

c) Si hubiera un transporte de NaCl como tal, como molécula neutra, no habría aparecido el potencial. Este transporte determinaría el potencial sólo si se estuviera moviendo más rápidamente el Na^+ que el Cl^- .

d) Nuevamente, como en b), el gradiente de Cl^- es cierto, pero de por si no determinará un potencial: debe haber una permeabilidad diferente.

e) Es una condición que, sin ningún otro agregado, sí puede justificar el potencial: el NaCl se mueve de 2 hacia 1 a favor del gradiente de concentración y como la permeabilidad del Cl^- es mayor que la del Na^+, se crea una diferencia de potencial con el signo (+) en 1.

f) Es posible que el signo del potencial sea debido a esta bomba, pero para afirmarlo se debe investigar la dependencia metabólica del potencial eléctrico.

g) También es posible, pero para afirmarlo, como en f), hay que realizar otras pruebas.

PROBLEMA 4

Objetivo: - Calcular el potencial eléctrico de equilibrio del $HCO3^-$

- Determinar si existe o no necesidad de postular la

existencia de un mecanismo activo para mantener
las concentraciones.

Habiéndose explicado los casos del Na^+, el K^+ y Cl^-, usted deber resolver sin problemas el caso del $HC0_3^-$. Use los datos de la Tabla 2.IV para las concentraciones extra e intracelulaares

a) El potencial eléctrico de equilibrio del HCO_3^- es de ..... mV.

b) Se necesita-no se necesita (subraye lo que corresponde) postular la existencia de una bomba para mantener las concentraciones.

c) si hay una bomba, esta deber sacar-meter (subraye lo que corresponde) HCO_3^- de la celula.

Respuestas: a) -32.2 mV

b) se necesita, ya que el potencial medido (V_m) es de -90 mV.

c) El potencial de la célula (-90 mV) excede al que se requiere para el equilibrio, por lo que el HCO_3^- tiende a SALIR: la bomba, para mantener las concentraciones, debe introducir HCO_3^- en la célula.

DISCUSION

La siguiente historia puede servir, en especial para los estudiantes avanzados, para comprender mejor el significado y utilidad de la ecuación de Nernst con relación al potencial de membrana de una célula.

Un profesor de Fisiología se dirige a un grupo de estudiantes y les plantea del siguiente problema:

- Señores, acabo de medir. en una célula, un potencial intracelular de - 54 mV y quiero saber si el ion K^+ está, en esta célula, distribuido activa o pasivamente... díganme ustedes qué debo hacer. Un estudiante dice: - Hay que medir el K^+ intra y extracelular.. - Cierto, pero ¿qué valor ESPERARIA usted encontrar si la distribución fuera pasiva? Luego de un largo silencio, otro estudiante dice: - Aplicaría la fórmula. - Si, pero ¿cuál? Nuevo silencio hasta que alguien escribe en la pizarra:

$$\frac{K^+_2}{K^+_1} = e^{-(V_1 - V_2)\, zF/RT}$$

Muy emocionado ante esa demostración de conocimientos, el profesor pide que reemplacen por los valores habituales.

a) El valor de z es de .....
b) El valor de F es de .....
c) El valor de R es de .....
d) El valor de T (a 37 º C) es de .....

En esas condiciones, la relación K^+_2 / K^+_1 es:

e) .....

- Por lo tanto, si el animal de donde se tomó la célula tiene un K^+ extracelular de 4 mEq/ L, debo esperar, dice el profesor, un K^+ intracelular, **si el ion está en equilibrio**, de:

f) .....

Bueno, mediré el K^+ y en la próxima clase seguiremos discutiendo. Si a alguno se le ocurre otra idea, que la presente entonces. Días después, al reanudarse la conversación, un estudiante dice: - A mí esa fórmula no me gusta, no la entiendo. Yo seguí con la ecuación de Nernst

$$V_{K+} = 61 \cdot \log K_2 / K_1$$

e hice un gráfico de mV en función del logaritmo de K_2 / K_1 y es este:

De acuerdo a él, la relación K_2 / K_1 debe ser de:
g: .....

y con un K^+ externo de 4 mEq/L, hay que esperar una concentración intracelular de

h) .....

El profesor, muy entusiasmado, dice:

Eso es correcto! Es la relación que se debería esperar si la membrana celular se comportara como un electrodo de K+ . Ustedes no han usado electrodos de K+ , pero recuerden los electrodos de pH: son electrodos formados por un vidrio permeable al H+. Cuando se sumergen en un medio con un cierto pH, su potencial cambia siguiendo una recta cuya

pendiente es de - 58 mV a 20 ºC o de -61 mV a 37 ºC. Ahora, continua, yo medí el K^+ intracelular y es de 150 mEq/L. Por lo tanto, ¿el K + esté en equilibrio?. La respuesta es :

i) ..... ya que .....

por lo tanto, se debe postular la existencia de una bomba que opere introduciendo - sacando (subraye lo que corresponde) K^+ de la célula.

RESPUESTAS y COMENTARIOS SOBRE LA DISCUSION

a) 1

b) 96500 Coulomb/mol

c) 8,31 Joule/ mol ºK

d) 310 ºK

e) $K^+_2 / K^+_1 = e^{-}$ (0,054 V) 37,46 Coulomb/ Joule $= 0,13$ y $K^+_1 / K^+_2 = 7,69$ lo que indica que debe haber 7 VECES más K^+ en el interior celular que en el exterior, por lo que

f = 30,76 mEq/ L

La curva del estudiante debe entenderse así: 1) en el eje x la escala es logarítmica, por lo que la relación de les concentraciones es, en realidad, el logaritmo de las mismas. 2) Usó la relación K^+_1 / K^+_2 o K^+_2 / K^+_1 que le resultara más cómoda. En este caso usó la relación concentración mayor/ concentración menor. 3) los valores de voltaje los obtuvo de la ecuación de Nernst. Con esa curva, partiendo de - 54 mV en ordenadas obtuvo una relación de:

g) 8, que es bastante similar a la obtenida por la fórmula y con un K^+ externo de 4 mEq/L, es lógico que el K^+ interno sea de:

h) 32 mEq

Si se MIDE un K^+ interno de 150 mEq/l y un potencial de -54 mV, es evidente que

i) no puede estar en equilibrio, ya sólo alcanzaría para equilibrar una concentración intracelular de unos 30 mEq/L de K^+. Por lo tanto persiste la tendencia del K^+ a SALIR de la célula y debe postularse una muy importante bomba que opere.

j) introduciendo K^+ en el interior celular, de modo de mantener la concentración constante.

LECTURAS RECOMENDADAS

- **Bases fisiológicas de la Práctica Médica**
  J. B. West, 12ª edición (1993) Editorial Médica Panamericana, México

- The kidney
  B. M. Brenner y F.C. Rector
  W. B. Saunders, Co. Filadelfia, 1976

Un clásico:

- **Introducción al estudio de las membranas biológicas**
  M. Cereijido y C.A. Rotunno
  Editorial Universitaria de Buenos Aires, 1966

FIN DEL CAPITULO 2

Manual de Fisiología y Biofísica para estudiantes de medicina - R. Montoreano – Edición electrónica 2002

Capítulo 3 PARTE 1/3

3.1 MODIFICACIONES Y ALTERACIONES DEL BALANCE DE AGUA Y SOLUTOS EN EL HOMBRE.

En base a los conocimientos adquiridos en los capítulos anteriores, podemos ahora encarar el estudio de **algunas** de las situaciones en las que el balance entre las entradas y salidas de agua y solutos al compartimiento corporal no es, en un momento dado, igual a cero. El solo hecho de beber una cierta cantidad de agua introduce una MODIFICACION en el volumen y la composición de los fluidos corporales. Serán los **mecanismos homeostáticos** los encargados de que las cosas vuelvan a sus valores originales, sin que el individuo siquiera llegue a percibir esos cambios. Un caso diferente sería, por ejemplo, el de una persona perdida en el desierto, sin agua y al rayo del sol. Los mecanismos homeostáticos tratarán de restablecer las condiciones habituales de los compartimientos corporales, pero, debido a las condiciones extremas en que está el sujeto, puede que esto no se logre y que aparezcan ALTERACIONES del balance. Estas alteraciones pueden ser tan graves que pongan, incluso, en peligro la vida del individuo.

Para comprender cómo se puede llegar a estas modificaciones y alteraciones del balance, lo primero que hay que conocer cuales son las **vías de entrada y de salida** del agua y de soluto al compartimiento corporal. Luego se verá cómo los cambios en las entradas o de salidas pueden llegar a modificar o alterar el balance. Se tomará,. como un ejemplo, el BALANCE DE AGUA Y SODIO, en la creencia de que posible usar el mismo razonamiento para otras sustancias.

3.2. BALANCE DE AGUA: INGRESOS DE AGUA AL COMPARTIMIENTO CORPORAL.

Si se mide, durante un día, el balance de agua de un adulto, se ve que hay un INGRESO diario de unos 2500 mL. Esta cifra no es, por supuesto, fija, ya que depende, en gran parte, de los HABITOS del individuo. Un bebedor de cerveza puede duplicar o triplicar ese

INDICE –- Parte 1

	Pág
3.1 MODIFICACIONES Y ALTERACIONES DEL BALANCE AGUA Y SOLUTOS EN EL HOMBRE	**1**
3.2 BALANCE DE AGUA: INGRESOS DE AGUA AL COMPARTIMIENTO CORPORAL	**1**
3.3 EGRESOS DE AGUA	**3**
1) Orina	**3**
- Orinas hipertónicas e hipotónicas	**5**
- Filtración y reabsorción	**6**
- Concentración de orina y evolución	**7**
2) Pérdidas insensibles	**8**
- Pérdida de agua por respiración	**8**
- Pérdida de insensible por la piel	**9**
3) Sudoración	**10**
- Volumen y composición del sudor	**11**
- Aclimatación y sudoración	**12**
4) Heces	**14**

volumen de agua sin que su balance se altere, siempre que elimine la misma cantidad de agua que bebió.

Aparte del hábito, el ingreso de agua al organismo está muy influenciado, sobre todo en los países cálidos, por el volumen del SUDOR. Una sudoración profusa determinará la aparición de SED y una aumento de la ingesta de agua. De este modo, la cifra de 2500 mL por día es sólo tentativa y representa un valor promedio del volumen de agua que ingresa por día al compartimiento corporal, en un adulto sano que no esté sudando.

Estos 2500 mL/ día pueden ser divididos en:

1) AGUA DE BEBIDA 1200 mL/ día
2) AGUA DE LOS ALIMENTOS 1000 mL/ día
3) AGUA METABOLICA 300 mL/ día

2500 mL/ día

Por AGUA DE BEBIDA debe entenderse todo lo que el individuo BEBE, durante el día. Las bebidas gaseosas, los refrescos, la cerveza, el vino, etc., tienen un porcentaje pequeño de sólidos, de modo que no hay inconveniente en considerar, para este análisis, que 1 litro de cualquiera de estas bebidas corresponde a 1 litro de agua.

Por AGUA DE LOS ALIMENTOS debe considerarse el agua que está contenida en los alimentos que el individuo COME. Así, por ejemplo, el arroz cocido tiene, aproximadamente, 70 mL de agua por cada 100 g de arroz. Por lo tanto, si COME 200 g de arroz, es como si hubiera bebido 140 mL de agua. Aquí también la cifra de 1000 mL es sólo un valor promedio.

Por AGUA METABOLICA debe entenderse el volumen de agua que se produce, por día, al metabolizarse los lípidos, las proteínas y carbohidratos aportados por los alimentos. Este volumen de agua se produce a nivel celular y de allí se distribuye por toda el agua corporal. Aunque no proviene, como tal, del exterior, es agua que ingresa al compartimiento corporal y debe ser sumada a la de bebida y de los alimentos.

- Distribución del agua en el compartimiento corporal

Como ya se ha señalado en los Capítulos 1 y 2, las paredes capilares y las membranas celulares tiene una muy alta permeabilidad

VOLUMEN DE AGUA METABOLICA

El volumen del agua producida por vía metabólica depende del tipo de suatancia que se esté “qemando”. Así

- Carbohidratos: 0,556 mL agua/g
- Proteínas: 0,396 mL agua/g
- Lípidos: 1,07 mL agua/g

De ese modo, el agua metabólica total producida en un día dependará de la cantidad y cxomposición xdel alimento ingerido. La cifra de 300 mL/día que se da aquí es simplemente un valor aproximado para una dieta mixta.

al agua. Por eso es que el agua se distribuye homogéneamente entre los compartimientos y, cuando aparecen, las diferencias de concentración osmolar se disipan rápidamente por efecto de los flujos de agua.

- Agua de los jugos digestivos

Para la digestión de los alimentos el aparato digestivo SEGREGA unos 8 litros de diarios de saliva, jugo gástrico, bilis, jugo pancreático, jugo intestinal, etc. En condiciones normales, este volumen es reabsorbido, en su casi totalidad, lo largo del mismo tracto gastrointestinal. De ese modo, no tendrían por qué ser tenidas en cuenta para el balance de agua corporal. Sin embargo, en el caso de las diarreas y las fístulas, en que hay pérdida al exterior de parte de estas secreciones, o en las obstrucciones intestinales, en que hay acumulación de líquido en un asa intestinal, estos volúmenes son muy importantes y hay que tenerlos en cuanta a la hora del balance. La Tabla 3.I muestra el volumen, en mL/día, y la composición de estas secreciones

3.3 EGRESOS DE AGUA

Para mantener el balance hídrico, estos 2500 mL de agua que ingresan por día al organismo, deben ser, en ese mismo lapso, eliminados (Fig. 3.1). Las vías habituales, para estas pérdidas, son:

1) ORINA	1400 mL/ día
2) PERDIDA INSENSIBLE	800 mL/ día
3) HECES	200 mL/ día
	2500 mL/ día

A estos volúmenes debe agregarse:

4) SUDOR. Lo que se pierde por esa vía está en relación con el balance CALORICO: se pierde agua por sudor porque ese es uno de los mecanismos de pérdida de calor. Su volumen es muy variable, desde 0 hasta 2 ó 3 litros POR HORA

1) La **ORINA** es una solución acuosa que contiene solutos como el Na^+, el K^+, el Cl^-, la urea, el ácido úrico, que le otorgan una cierta osmolaridad. No contiene cantidades significativas de proteínas ni de

TABLA 3.i COMPOSICION DE LOS DRENAJES GASTROINTESTINALES Y LAS SOLUCIONES DE REEMPLAZO

ORIGEN	Na+ mEq/L	K+ mEq/L	Cl- mEq/L	HCO3- mEq/L	pH	Vol mL/día	**Sol**
Saliva	25	20	30	15	7,0	1500	(1)
Estómago	40-80	5-10	60-130	0	7,4-7,6	2500	(2)
Bilis	120-140	5-15	60-90	15-30	7,4-7,6	500	(3)
Páncreas o yeyuno	120-140	5-15	60-90	15-30	7,4-7,6	1000	(3)
ileon bajo	120-140	5-15	90-100	15-30	7,4-7,6	1250	(3)

Sol: solución recomendada para el reemplazo:
(1) poliecetrolítica + glucosada el 5%
(2) NaCl al 0,9%
(3) Ringer Lactato (Hartmann)

Datos tomados de Berk JL y col. Handbook of Medical Care. Little, Brown & Co. Boston, 1976

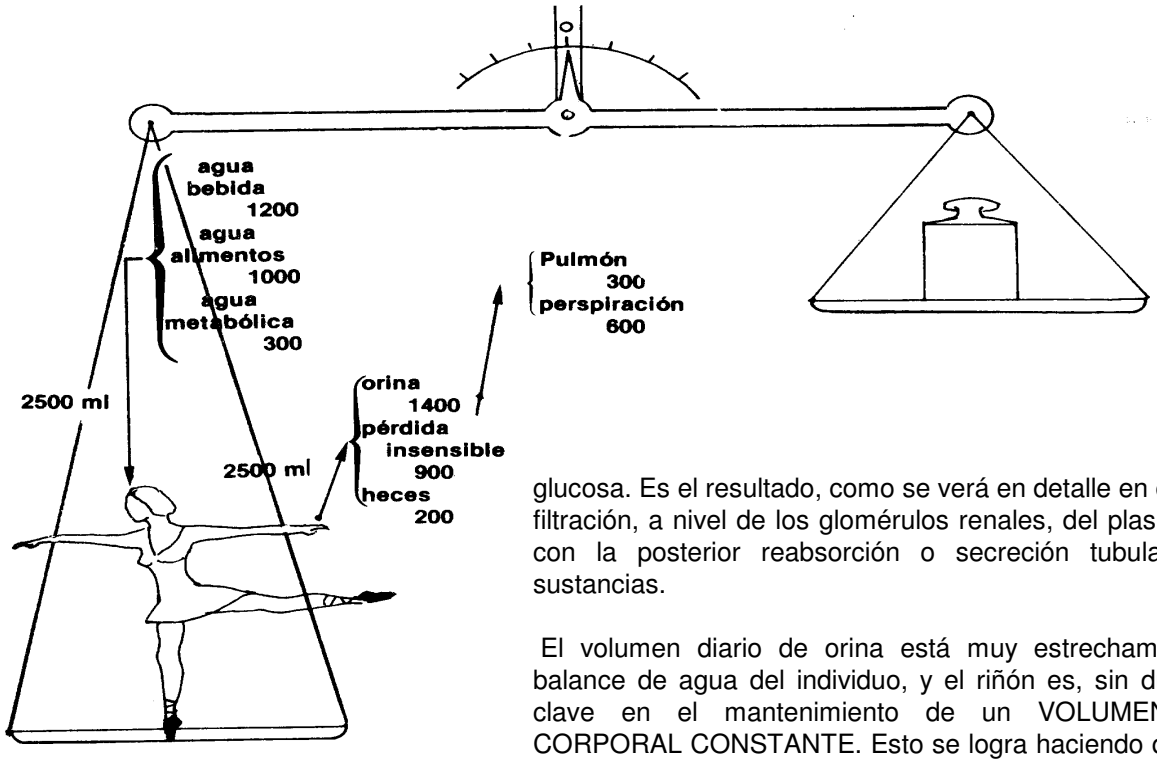


FIG 3.1 BALANCE DE AGUA EN UN HOMBRE. EL VOLUMEN TOTAL DE AGUA QUE INGRESA AL ORGANISMO ES IGUAL AL VOLUMEN QUE EGRESA Y LA PERSONA MANTIENE UN PESO CORPORAL COSNTANTE

glucosa. Es el resultado, como se verá en detalle en el Cap. 6, de la filtración, a nivel de los glomérulos renales, del plasma sanguíneo, con la posterior reabsorción o secreción tubular de algunas sustancias.

El volumen diario de orina está muy estrechamente ligado al balance de agua del individuo, y el riñón es, sin duda, el órgano clave en el mantenimiento de un VOLUMEN DE AGUA CORPORAL CONSTANTE. Esto se logra haciendo que el volumen de orina sea reducido en condiciones en que es necesario un AHORRO de agua y que aumente enormemente en los casos en que sea necesario eliminar, por ejemplo, una gran ingesta de agua. Un hombre sano está en condiciones de poner en juego mecanismos homeostáticos que lleven el volumen de orina a un VALOR MINIMO de unos 300-350 mL/día. Este es un volumen "OBLIGATORIO" que no puede ser disminuido. Así, un hombre desprovisto de agua, sudando y muerto de sed, seguirá perdiendo agua por orina y no habrá modo en que pueda evitarlo.

Su CAPACIDAD MAXIMA de eliminar grandes volúmenes es muy, amplia y, en los bebedores de cerveza, por ejemplo, se han medido volúmenes de orina de hasta 15 litros por día, sin que se produzcan alteraciones significativas de su medio interno (Ver la Nota Aparte: Hipo-osmolaridad plasmática en los grandes bebedores de cerveza).

- Orinas hipertónicas e hipotónicas

Cualquier persona, aun sin el más mínimo conocimiento médico, se puede dar cuenta de que, cuando toma mucha agua, produce un gran volumen urinario y que la orina, en ese caso, es una orina DILUIDA, su color es un amarillo muy pálido, es casi incolora, y su olor es muy débil. Por el contrario, si no ha tomado agua por un período largo y está, por ejemplo, sudando, su orina es de poco volumen, tiene un color y un olor muy intenso: es una orina CONCENTRADA. Para aproximarnos a esta idea de ***diluido*** y ***concentrado***, podemos imaginarnos un recipiente (Fig. 3.2) que contenga una solución de 300 mOsm/L. Si ahora tomamos, de allí, por evaporación, por ejemplo, un cierto volumen de AGUA PURA, lo que quede en el recipiente tendrá una osmolaridad MAYOR que 300 mOsm/L, será hipertónico con respecto al valor inicial y diremos que el líquido se ha concentrado.

Si, por el contrario, por algún procedimiento sacamos de la solución de 300 mOsm/L una masa de SOLUTO PURO, la solución que queda en el recipiente tendrá una osmolaridad MENOR a los 300 mOsm/L, será hipotónica con respecto al valor inicial y diremos que el líquido se ha DILUIDO.

El riñón funciona de una manera similar, pero, en vez de ser un recipiente con un volumen determinado, es un sistema donde hay un FLUJO DE SANGRE. Del plasma que contiene esa sangre, a nivel de los GLOMERULOS se filtra agua, sustancias electrolíticas y no electrolíticas, pero no proteínas. Este líquido filtrado entra en el sistema tubular, donde una parte de su volumen es reabsorbido por el epitelio tubular, pasando a la sangre de los capilares que rodean los túbulos (Fig. 3.3). Si el fluido que se reabsorbe tiene una osmolaridad IGUAL a la del líquido que hay en el interior de los túbulos, obviamente lo que sale por el extremo distal de los túbulos estará reducido en volumen, pero será isotónico con respecto al líquido filtrado, formándose ORINAS ISOTONICAS (Fig. 3.4a). Si el líquido que se reabsorbe a través de la pared tubular, es hipotónico, lo que queda en la luz es hipertónico y aparecerán ORINAS HIPERTONICAS (Fig. 3.4b). Por último, si el líquido reabsorbido es de alta osmolaridad, lo que queda será hipotónico y habrá ORINAS HIPOTONICAS (Fig. 3.4c).

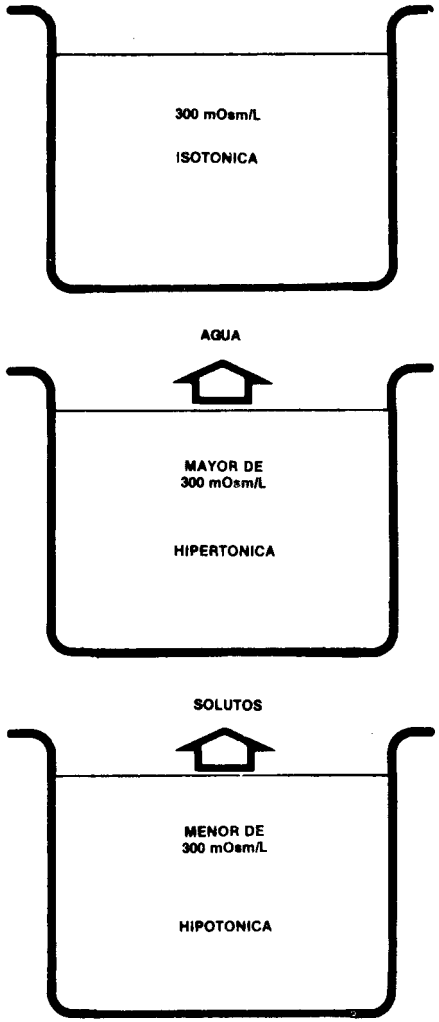


FIG 3.2 CONCENTRACION Y DILUCION DE UNA SOLUCION CUANDO, A PARTIR DE UNA SOLUCION ISOTONICA (PANEL SUPERIOR) SE SACA, PROPORCIONALMENTE, MAS AGUA QUE SOLUTO (PANEL MEDIO) LA SOLUCION SE HACE HIPERTONICA CON RESPECTO A LA SOLUCION INICIAL. CUANDO SE SACA, PROPORCIONALMENTE, MAS SOLUTOS QUE AGUA, (PANEL INFERIOR) LA SOLUCION REMANENTE SERA HIPOTONICA

- Filtración y reabsorción

En los riñones de un hombre adulto se producen unos 120 mL de filtrado glomerular POR MINUTO (FG = 120 mL/min). Esta es una cifra bastante CONSTANTE e independiente de, por ejemplo, la ingesta de agua. Este volumen filtrado significa la salida a los túbulos renales de 172800 mL POR DIA.

Si ahora colocamos los extremos del volumen urinario que mencionamos en el párrafo 3.3, podremos comprender que el riñón del hombre funciona SIEMPRE REABSORBIENDO AGUA.

En el bebedor de cerveza se filtran por día 172800 mL y, salen los túbulos, como orina, 15000 al. Por lo tanto:

volumen urinario = volumen filtrado - volumen reabsorbido

y volumen reabsorbido = volumen filtrado - volumen urinario

= 172800 mL/día - 15000 mL/día
= 157800 mL/día = 157,8 L /día

En este hombre se ha reabsorbido el 90,87% del volumen filtrado y se ha excretado el 0,2%.

En el caso del hombre desprovisto de agua y sudando, que orina apenas 350 mL por día, la situación sería:

volumen reabsorbido = 172800 mL/ día - 360 mL/ día = 172450 mL/día

= 172,45 L/día

En este hombre, se ha reabsorbido el 99,8% de lo filtrado y se excreta el 0,2%.

Sin llegar a esos extremos, en la vida habitual, con un volumen urinario de 1500 mL/día, se reabsorbe el 99,13% de lo filtrado y se excreta el 0,87%.

En todos los casos ha habido REABSORCION de agua. ¿Cómo entonces, el riñón REGULA la cantidad de agua que se excreta? Reabsorbiendo más o menos agua, pero SIEMPRE reabsorbiendo.

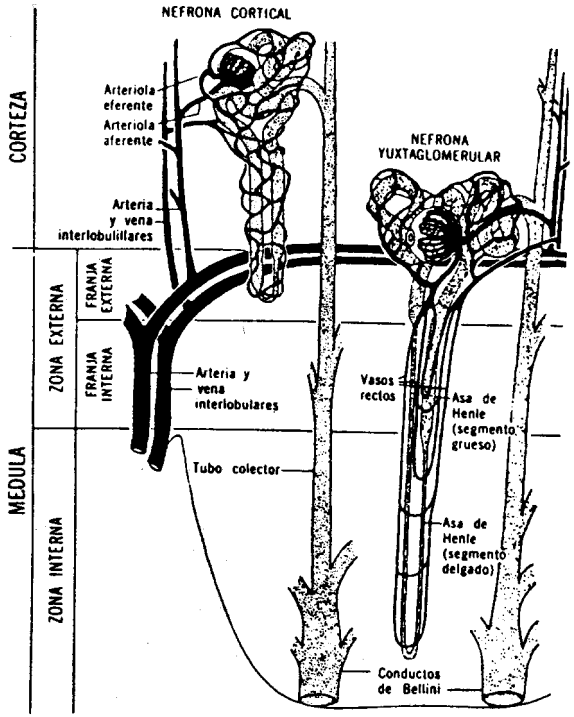


FIG 3.3 DISPOSICION DE LOS VASOS SANGUINEOS Y LOS TUBULOS EN EL RIÑON DE MAMIFERO. DURANTE LA REABSORCION PARTE DEL FLUIDO FILTRADO PASA A LOS TUBULOS Y DE ALLI A LOS CAPILARES PERITUBULARES

- Concentración de la orina y evolución

La aparición, en la evolución. de animales con capacidad de producir orinas que sean hipertónicas con respecto a su plasma, ha sido un gran paso adelante en la independencia del animal con respecto al hábitat. Un sapo, por ejemplo, no puede fabricar, por las características de su riñón, orinas hipertónicas. De ese modo, su capacidad de ahorrar agua es escasa y sus posibilidades de alejarse de la charca donde vive, muy pocas. Hay animales, por el contrario, que tienen una muy elevada capacidad de concentrar la orina. El *Psammomys*, una rata que vive en el desierto, por ejemplo, produce orinas de más de 3000 mOsm/L. Esta rata puede vivir sin beber agua, con tan sólo el agua que le aportan los alimentos y la que produce metabólicamente y así podrá vagar por el desierto. En el hombre, por su parte, aun cuando se encuentre en condiciones extremas, la orina sólo puede llegar a tener una osmolaridad de 1200-1400 mOsm/L.

- Osmolaridad máxima y volumen mínimo de orina en el hombre

Esta OSMOLARIDAD URINARIA MAXIMA determina que exista, al mismo tiempo, un volumen urinario mínimo que no puede ser inferior a los 300 mL por día.

Veamos por qué. La orina es la vía obligada de excreción de algunos solutos, principalmente urea, sodio, potasio y amoníaco. Si el hombre está, como es habitual, comiendo una dieta mixta, estos solutos representan unos 900 mOsm por día, que DEBEN ser excretados por la orina. Aun cuando no beba agua, debe "poner" esos 900 mOsm de solutos en un cierto volumen de orina. Como la osmolaridad máxima de la orina es de 1200-1400 mOsm/L, se puede comprender que los 900 mOsm de solutos deban ser eliminados en, aproximadamente, 700 mL de agua.

Supongamos, ahora, que el hombre no BEBE y tampoco COME nada. De todas maneras sigue produciendo solutos, provenientes, principalmente, del desdoblamiento de las proteínas de su propio cuerpo, que TIENEN que ser eliminados por orina. Estos solutos del ayuno son unos 250 a 350 mOsm/día. Si lo máximo que puede concentrar es hasta 1200 mOsm/L, el volumen urinario que contenga 250 mOsm, será:

1200 mOsm ..... 1 litro
250 mOsm ..... x = 0,208 L ~ • 200 mL

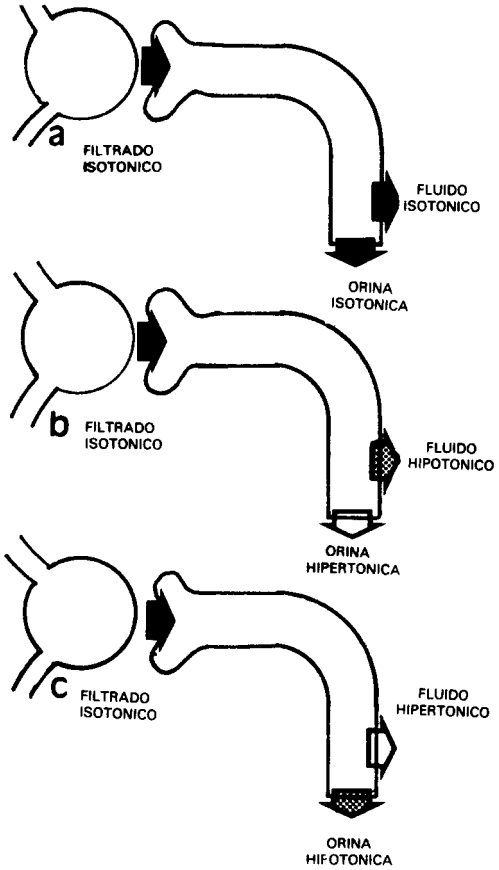


FIG 3.4 MECANISMO RENAL POR EL CUAL SE FORMAN ORINAS DE DIFERENTE CONCENTRACION. a) EN EL CASO DE QUE SE REABSORBA EN LOS TUBULOS UN FLUIDO ISOTONICO, LA ORINA SERA ISOTONICA. b) SI SE REABSORBE UN FLUIDO HIPOTONICO LA ORINA SERA HIPERTONICA. c) SI SE REABSORBE UN FLUIDO HIPERTONICO, APARECE UNA ORINA HIPOTONICA

y ese será el volumen que está obligado a excretar por día

El *Psammomys*, con una osmolararidad urinaria máxima mayor a los 3000 mOsm/L, puede eliminar sus solutos en un volumen muy pequeño. En realidad, de orina de este animal es más una pasta sólida que una solución.

2) PERDIDAS INSENSIBLES. Los egresos de agua del compartimiento corporal llamados **pérdidas insensibles** están determinados por el volumen de agua que se pierde, en cada respiración, por vía pulmonar, y el volumen que se evapora continuamente a través de le piel. En ambos casos hay pérdida de AGUA PURA, sin solutos que la acompañen, y están relacionados con la TEMPERATURA corporal y la humedad ambiente. No pueden considerarse volúmenes que **regulen** el balance de agua: se pierde agua por la piel y la respiración, pero sin relación directa, por ejemplo, con la ingesta de agua. Son PERDIDAS, claro está, y deberán ser tenidas en cuenta a la hora de sumar el agua que ingresa y el agua que egresa del cuerpo.

- Pérdida de agua por respiración. Un hombre adulto inspira y espira unas 12 veces por minuto un volumen de aire atmosférico de alrededor de 500 al. El aire inspirado tiene un porcentaje de agua que es variable, de acuerdo a las condiciones del lugar donde se encuentre. Sin embargo, el aire espirado está siempre saturado de vapor de agua (100% de humedad). Esto es debido a que el aire, a nivel alveolar (ver Cap. 7), equilibra su presión de vapor con la presión de vapor del agua plasmática (47 mm Hg). Si uno viviera en una atmósfera con 100% de saturación de vapor de agua, inspiraría un aire húmedo y espiraría un aire igualmente húmedo: no ganaría ni perdería, por esta vía, agua. Como, por lo general, el aire atmosférico tiene menos de 100% de saturación, al pasar por los pulmones se agrega agua y esa agua SE PIERDE en cada respiración.

Un hombre adulto, en un clima moderado, pierde entre 250 y 800 mL de agua por día por la respiración. Las factores que más claramente influencian esta pérdida de agua son:

a) Frecuencia respiratoria: a mayor frecuencia respiratoria, mayor pérdida de agua. Tiene mucha importancia en los pacientes con TAQUIPNEA, por trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo.

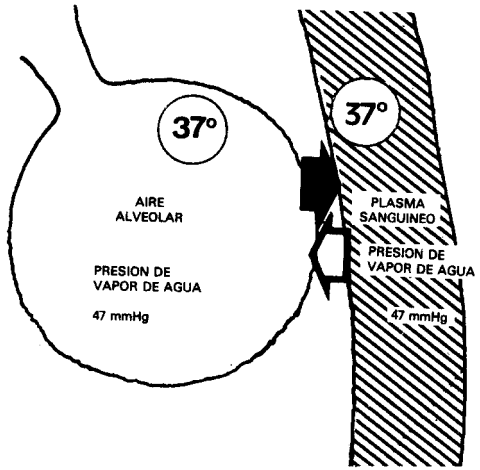


fig 3.5 EQUILIBRIO ENTRE LA PRESION DE VAPOR ALVEOLAR Y SANGUINEA A 37 C. LA PRESION DEL PLASMA, COMO LA DE CUALQUIER SOLUCION ACUOSA DILUIDA ES, APROXIMADAMENTE, DE 47 mm Hg Y SE EQUILIBRA CON LA PRESION DE VAPOR DEL AIRE ALVEOLAR Y TENDRA EL MISMO VALOR EN EL AIRE ESPIRADO

b) Fiebre: el aumento de la temperatura corporal determina un aumento de la pérdida de agua por la respiración, debido, principalmente, a la mayor frecuencia respiratoria.

c) Temperatura ambiente: su efecto es algo complicado, pero en ambientes muy cálidos y secos el pulmón puede ser una vía importante de pérdida de agua. Recuérdese, para tener una idea de esto, el caso del perro. Este animal tiene muy pocas glándulas sudoríparas, el sudor no le ayuda, como al hombre, a perder calor. Por el jadeo, el perro elimina calor y, obviamente. agua.

d) **Humedad ambiente:** un aumento de la humedad en el aire atmosférico hará que las pérdidas de agua, por vía respiratoria. sean menores.

- Pérdida insensible por la piel

Esta pérdida de agua es llamada también PERSPIRACION y es simplemente la evaporación de agua a través de TOOA la superficie la piel. No debe confundirse con la SUDORACION, que es la secreción de las glándulas sudoríparas de la piel y que ocupan un porcentaje relativamente pequeño de la superficie corporal. Mientras que la sudoración ocurre aun en reposo cuando la temperatura ambiente se acerca a los 37 ºC, la perspiración ocurre a cualquier temperatura ambiente.

Para usar una cifra manejable, digamos que un hombre adulto sano , en un ambiente a 20 ºC, pierde por perspiración unos 600 mL de agua al día.

En la medida en que se trata de una difusión de agua a través de la piel, estará influenciada por la humedad ambiente y el movimiento del aire. Si el aire alrededor del sujeto está quieto se forma una capa agua no evaporada adyacente a la superficie cutánea, disminuyendo la evaporación.

La pérdida de agua por la respiración, la perdida insensible de agua por la piel y la sudoración son mecanismos relacionados con la pérdida de CALOR. Esto es debido a que en los tres hay un cierto volumen de agua corporal que pasa del estado líquido, como se encuentra en el interior del cuerpo, al estado gaseoso (vapor de agua), en el exterior. Este cambio de estado del agua implica la LIBERACION de una cantidad de energía,

¿**QUE ES PRESION DE VAPOR?** En la superficie de un líquido se establece una INTERFASE quepuede ser, es una interfase agua-aire. Siempre que la temperatura del agua sea superior a los 0 grados Kelvin, habrá moléculas de agua que del líquido pasan el aire. Cuando estas moléculas de agua están en la fase gaseosa se las llama VAPOR DE AGUA. Cuanto mayor sea la temperatura del agua, mayor será la cantidad de moléculas de agua que, en la unidad de tiempo, pasen a ser vapor. Estas moléculas de agua en forma de vapor ejercen una PRESION de la fase gaseosa a la fase acuosa. En esas condiciones y para esa temperatura, existirá un valor de presión del vapor de agua que haga qua el flujo de moléculas del aire al agua sea igual el flujo de moléculas de agua el aire: el flujo neto es cero y el sistema está en equilibrio. La PRESION DE VAPOR a 100 ºC (ó 373 K) es de 760 mm Hg, el agua HIERVE, ya que, si estamos a nivel del mar, con una presión atmosférica de 760 mm Hg, NO puede existir ninguna molécula en estado líquido. A 37 ºC, la presión de vapor del agua es de 47 mm Hg. En síntesis, la PRESION DE VAPOR mide la tendencia de las moléculas de agua a escapar hacia la fase gaseosa. **HUMEDAD RELATIVA** El termino no es más que una manera de medir la PRESION DE VAPOR qua hay en un ambiente dado. Supongamos quo estamos en un cierto ambiente y decimos que hay HUMEDAD en el aire que nos rodea. Esto es una sensación vinculada con la concentración de moléculas de agua (PRESION DE VAPOR DE AGUA) qua haya "flotando" en el aire. Par cada temperatura hay un MAXIMO de humedad posible, ya que si se trata de meter más moléculas de vapor éstas se condensan y aparece agua en su forma líquida. Ese máximo de humedad se llama SATURACION y se dirá que el medio tiene "100% de humedad". ¿Cuándo hay 100% de humedad? Cuando la presión de vapor de agua EN LA ATMOSFERA (Presión parcial del vapor de agua) es IGUAL a la presión de vapor de agua que corresponde a esa temperatura.

Humedad relativa (%) = P parcial / P vapor x 100

Si en un ambiente a 37 ºC hay 20 mm Hg de Presión parcial de vapor de agua, como la presión de vapor, a esa temperatura es de 47 mm. Hg., la humedad relativa será del 42%. Es por todo esto que se dice que el aire que sale del alvéolo sale "SATURADO DE VAPOR DE AGUA".

llamada CALOR DE VAPORIZACION. También se lo puede encontrar en los libros de Física como CALOR LATENTE DE CAMBIO DE ESTADO. La pérdida, por parte de una cierta masa, de una cantidad de calor, determina que la temperatura de esa masa disminuya. **POR CADA KILOGRAMO O LITRO DE AGUA EVAPORADA HAY UNA PERDIDA DE 539 kcal.**

3) SUDORACION. La sudoración puede llegar a ser una muy importante vía de pérdida de agua del compartimiento corporal. Como en los casos de pérdida insensible por pulmón y por piel, no debe considerarse un mecanismo de regulación del balance de agua ya que no está en relación con las entradas y salidas de agua, sino con la producción y pérdida de CALOR. Para los habitantes de los climas fríos o templados, el sudor relacionado con la pérdida de calor sólo aparece en condiciones de esfuerzo físico. Para los que viven en climas cálidos, es un componente habitual da su balance de agua y deber sumarse siempre a los egresos enumerados en 3.3. Esta pérdida de agua determinará, como se comprende, que para mantener el balance se deba aumentar el agua de bebida. El volumen del sudor varía con la temperatura ambiente y con la actividad que desarrolle el individuo. Por eso no es posible dar cifras fijas el volumen que se pierde por sudor un hombre que vive en el trópico, por ejemplo, o del volumen de agua que debe beber para compensar la pérdida. A modo de ejemplo, y adelantándonos a lo que veremos luego, diremos que un hombre caminando al sol en un clima seco, como el del desierto, puede llegar a perder hasta 4 litros de sudor en 1 hora

- Origen del sudor. Mientras la perspiración, como dijimos, se realiza a través de **toda** la piel, la sudoración aparece en el exterior del cuerpo por **poros** de la piel que corresponden a los extremos distales de las glándulas sudoríparas.

Las glándulas sudoríparas son de dos tipos:

- GLANDULAS ECRINAS
- GLANDULAS APOCRINAS

Las glándulas ecrinas están distribuidas, aunque en grado variable, por todo el cuerpo y son las que nos interesan, ya que, por el volumen de su secreción de agua y sales pueden alterar el balance hidrosalino del individuo.

HIPO-OSMOLALIDAD PLASMATICA EN LOS GRANDES BEBEDORES DE CERVEZA

Cualquier persona sana puede tomar la cantidad de agua que quiera y se mantendrá sana y en balance, ya que excreta la misma cantidad de agua Y de solutos que ingiere. Hay, incluso, un cuadro psiquiátrico llamado "Polidipsia psicogénica" en el que la persona se alimenta normalmente pero bebe, sin haber un motivo aparente, 10 ó 15 litros de agua por día. Aun así, su osmolaridad plasmática se mantiene dentro de rangos normales. Por el contrario, si esta persona SOLO bebe agua y NO COME nada durante el día, puede desarrollar una hipo-osmolaridad plasmática, Este cuadro se lo ha visto también en grandes bebedores de cerveza que toman varios litros el día y no comen: se la conoce en la literatura inglesa como "Beer potomania". La causa de esta hipo-osmolaridad es bastante sencilla: del mismo modo que hay una capacidad máxima para CONCENTRAR la orina (1200-1400 mOsm/L en el hombre), hay también una capacidad máxima de DILUIR la orina y ésta se encuentra alrededor de los 60 mOsrn/L. La persona que bebe y COME puede tomar 15 litros y excretar 900 mOsm/día, con lo que su orina tendría 900 mOsm/ 15 L = 60 mOsm/ L. El que no come TIENE qua excretar 300 mOsm/ día: el producto diario de su catabolismo proteico. Si orina 8 litros, como cada litro no puede tener menos de 60 mOsm/L, estará excretando 8 L . 60 mOsm/ L = 480 mOosrn: tiene un BALANCE NEGATIVO de 100 mOsm/L. Esto lo ha de llevar a un cuadro de hipo-osmolaridad plasmática. La moraleja que extrae, frente a este cuadro, D. Fenestil en el libro "Disturbance in Body Fluid Osmolality" (American Physiological Society, 1977) es muy interesante: "Salt your beer!" (Sale su cerveza, lo que hacen en México con la “Tecate”' .

Las glándulas apocrinas están localizadas preferentemente en las axilas y el pubis y su conducto desemboca siempre en el folículo pilosebáceo (Fig. 3.6). Su secreción comienza recién en la pubertad y es de un olor característico. Las glándulas apocrinas no participan de manera significativa en la regulación de la temperatura corporal, ya que el volumen de su secreción es pequeño. De ese modo, impedir su secreción por el uso de antisudorales no parece tener influencia sobre el balance de agua o de calor, pero cumple, sin duda, una muy importante y beneficiosa función en la convivencia social.

- Funcionamiento de las glándulas ecrinas

Las glándulas ecrinas (también llamadas meracrinas) tienen una distribución que va desde unas 60 glándulas por cm^2, en el muslo, hasta unas 350 por cm^2 en la frente, con un total de 2 a 4 millones en todo el cuerpo. Están constituidas, como muestra la Fig. 3.6, por un tubo único con el extremo distal abocado a la superficie de la epidermis. Por el otro extremo, que es cerrado, el tubo se arrolla sobre sí mismo, formando una ovillo ubicado en la dermis. Funcionalmente pueden distinguirse 2 partes en este tubo: la porción secretoria y la porción reabsortiva. En la primera, el agua y los solutos pasan de la sangre que irriga la glándula a la luz tubular. En segunda, parte del líquido secretado es transferido desde la luz a la sangre. Ambas porciones están ubicadas en la parte de la glándula en forma de espiral.

La secreción del sudor es un PROCESO ACTIVO, con participación una ATPasa Na^+/ K^+ dependiente, sensible a la ouabaina, que está localizada en la membrana basolateral del epitelio tubular. El sistema de acople entre el bombeo de agua y solutos propuesto para estas glándulas es el mismo que, en general, se aplica a los epitelios que mueven grandes cantidades de agua (ver Capítulo 4).

- Volumen y composición del sudor

El sudor está constituido SIEMPRE por una solución HIPOTONICA con respecto el plasma. Lo que puede variar es el grado de hipotonicidad, pero nunca supera los 100-150 mOsm/L y puede llegar, en algunos casos, a tener menos de 30 mOsm/L.

El VOLUMEN del sudor está directamente relacionado con el balance calórico del individuo. Cuando la temperatura ambiente supera

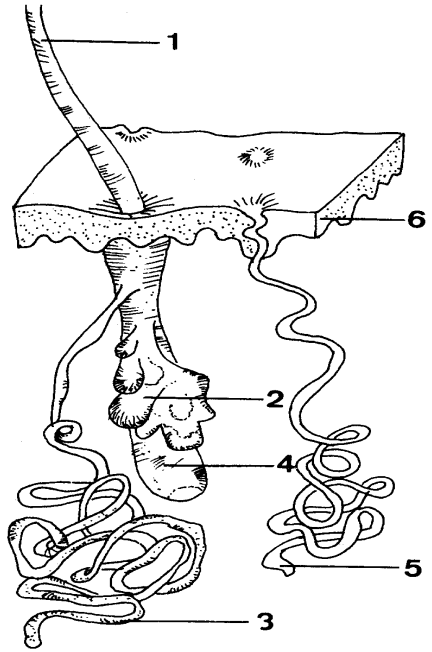


FIG 3.6 LAS GLANDULAS SUDORIPARAS DE LA PIEL. 1) PELO; 2) GLANDULA SEBACEA; 3) GLANDULAS SUDORIPARAS APOCRINAS: ESTAN LOCALIZADAS EN PUBIS Y AXILAS, SU CONDUCTO DESEMBOCA EN EL FOLICULO PILOSEBACEO, SU SECRECION COMIENZA EN LA PUBERTAD, ES DE OLOR CARACTERISTICO Y POR SU ESCASO NUMERO NO CONTRIBUYEN SIGNIFICATIVAMENTE EN LA REGULACION DE LA TEMPERATURA CORPORAL . 4) FOLICULO PILOSO. 5) GLANDULA SUDORIPARA ACRINA: DESEMBOCA DIRECTAMENTE EN LA SUPERFICIE DE LA PIEL Y PARTICIPA EN LA REGULACION DE LA TEMPERATURA CORPORAL A TRAVES DEL SUDOR. 6) EPIDERMIS

los 37 °C, la sudoración es el UNICO mecanismo que le permite, al hombre, perder calor (Ver la Nota Aparte: Mecanismos para la pérdida de calor). La EVAPORACION de 1 litro de sudor, como el de 1 litro de agua, significa, como sabemos, la pérdida de 539 kcal.

La sudoración responde a un sistema de termorregulación constituido, por una parte, por receptores a la temperatura ubicados en piel y en el interior del cuerpo. Estos receptores están conectados por vías aferentes nerviosas a un núcleo ubicado en el hipotálamo anterior. De allí, los impulsos eferentes son llevados a las glándulas sudoríparas a través del sistema nervioso autónomo principalmente por vías parasimpáticas y un mediador colinérgico. Sin embargo, las glándulas pueden también aumentar su secreción por acción de la adrenalina, que es un agonista simpático. (Ver Nota aparte: El sudor frió)

Hay, también. una regulación local del sudor, determinada por temperatura de la piel que rodea la glándula.

- **Aclimatación al calor y sudoración.** Sería sencillo decir que, cuanto mayor sea la temperatura ambiente mayor será el volumen de sudor, pero hay que tener en cuenta el tiempo que lleva el individuo viviendo en un ambiente de alta temperatura. Supongamos que un habitante de Londres es trasladado en avión a Maracaibo. Esta persona deberá, rápidamente, comenzar a sudar para mantener el balance térmico. No ser raro verlo perder unos de 500 mL de sudor en 1 hora. Luego, vendrá un período de ACLIMATACION de unos 15 a 30 días, en el que las glándulas desarrollan mecanismos que le permiten la secreción de un volumen MAYOR de sudor.

Colocado en condiciones bastantes severas, un sujeto no aclimatado puede perder 1,5 litros en 1 hora y en las mismas condiciones, perder 2,5 litros, en el mismo lapso, cuando se ha aclimatado.

Como se comprenderá, la persona aclimatada está, de ese modo, más protegida frente un posible aumento de la temperatura corporal. Así, los no-aclimatados desarrollan, con más frecuencia, cuadros hipertérmicos conocidos como INSOLACION y GOLPE DE CALOR.

Este concepto de ACLIMATACION como la posibilidad de **sudar más** está, aparentemente, en contradicción con la afirmación popular de que los que nacieron y vivieron siempre en una zona cálida sudan menos que los llegados de fuera. Esta afirmación es cierta y parece estar relacionada con una mayor eficiencia del mecanismo de producción del calor, así como una modificación de los métodos y ritmos de trabajo.

MECANISMOS PARA LA PERDIDA DE CALOR

Los animales HOMEOTERMOS, como el hombre, mantienen una temperatura corporal constante, pese a que en el exterior la temperatura sea tan baja como 12 º' C o tan alta como 60 ºC. Este constancia es el resultado, como para tantas otras cosas, del balance entre entradas y salidas. El hombre PRODUCE color como un resultado secundario de sus procesos metabólicos y lo debe PERDER en la misma cantidad. Para estas perdidas dispone de 4 mecanismos básicos.

- RADIACION
- CONDUCCION
- CONVECCION
- EVAPORACION

La RADIACION es el calor quees emitido por el cuerpo en forma de radiación INFRARROJA. Si la temperatura ambiente es mayor que la temperatura corporal, el cuerpo no perderá calor por radiación sino quelo ganará, ya qua los cuerpos que lo rodean también la emiten. a CONDUCCION del color ocurre entre dos cuerpos en contacto directo y, para el caso del hombre, la mayor parte del color se conduce por el AIRE qua rodea su cuerpo. Sin embargo, si éste no se mueve, rápidamente adquiere la temperatura del cuerpo y no se pierde mas color por esta vía. Si hay una corriente de aire, esta renovación del aire, quo se llama CONVECCION, aporta aire "nuevo", con capacidad de conducir y el mecanismo de conducción vuelve a ser eficiente. Si la temperatura del aire es mayor de 37 ºC, obviamente se conducción de la atmósfera el hombre y no al revés. La EVAPORACIÓN es la transformación del agua en vapor y es el único que funciona a temperaturas ambientes superiores a los 37 ' C, siempre que el aire no esté SATURADO de vapor de agua. Un VENTILADOR no baja la temperatura ambiente, pero aumenta la convección y ayuda a la evaporación, permitiendo una mayor pérdida de color por el cuerpo del sujeto.

. En una grupo de soldados británicos, estudiados en el desierto de Adén, la producción de sudor aumentó durante las dos primeras semanas de llegados al lugar, para declinar luego. Habría, entonces, dos fases en la aclimatación al calor. Una primera, rápida, de aumento del volumen de sudor que posibilitaría una mayor pérdida de calor, y una segunda de adaptación de los mecanismos producción de calor.

Sudor y ejercicio. El sudor está regulado por la temperatura en los receptores de la piel y el interior del cuerpo. Por eso, si bien la temperatura externa es un factor importante para la producción del sudor, una mayor producción endógena de calor también determina un mayor volumen de sudor. En una carrera de 5000 metros, por ejemplo, un atleta tendrá una producción EXTRA de calor del orden de las 350 kcal. Este exceso se eliminará por medio del sudor.

En la **COMPOSICION del sudor** intervienen la mayoría de los componente del plasma, pero en una concentración MENOR. Una excepción a esta regla la constituye el K^+, que puede llegar a tener, en el sudor, una concentración de 50 mEq/L, mientras que la concentración en plasma es de 4,5 mEq/L. Sin embargo, esta alta concentración de K^+ en el sudor sólo se llega a observar cuando el volumen de sudor es bajo. Por lo tanto, difícilmente puede ocurrir una pérdida importante de K^+ corporal por esta vía.

El Na^+, por su parte, está presente, con sus aniones acompañantes, en el sudor y su salida del extracelular sí puede determinar alteraciones en el volumen y composición del medio interno. La aclimatación determina que la concentración de Na^+ en el sudor disminuya progresivamente. Así, una persona no aclimatada puede llegar a tener 50 o más mEq/L de Na^+ en su sudor, mientras que una persona aclimatada, en las mismas circunstancias, puede producir un sudor con 10-15 mEq/L. Esta capacidad de ahorrar Na^+ del sudor por la aclimatación, se ve disminuida cuando los volúmenes de sudor son altos. Si bien las personas aclimatadas siguen teniendo CONCENTRACIONES de Na^+ bajas, como su flujo de sudor es mayor, la MASA de Na^+ perdida puede ser alta. (Fig. 3.7). De los otros componentes del plasma, la glucosa, por ejemplo tiene en el sudor una concentración variable entre 0 y 6 mg/ 100 mL, cuando la concentración plasmática es de 100 mg/ 100 mL. En el sudor hay una cierta cantidad de proteínas, pero que difícilmente sobrepasa los 100 mg/ 100 mL, contra 7 g/ 100 mL, en plasma.

SUDOR FRIO

Todos sabemos, porque lo hemos experimentado, lo que es sudar cuando hace calor o se hace un ejercicio. La piel está enrojecida y caliente, indicando que hay una vaso dilatación cutánea, uno de los mecanismos que han de favorecer la perdida de calor: sería como abrir la válvula del radiador de un auto. En esas condiciones, el sudor es un líquido, también caliente, con baja osmolaridad. Una situación diferente es el sudor que se asocia, en las personas sanas a los llamados cuadros "vaso-vagales": un estudiante de medicina que ve por primera vez un cadáver, una extracción de sangre o ante cualquier otra situación emocional, se pone pálido, se siente confuso, la visión se hace borrosa, bosteza repetidamente y comienza a sudar, pero con la piel fría (SUDOR FRIO) El líquido del sudor es más viscoso y se adhiera a la piel. Estos cuadros son bastante frecuentes y corresponden a descargas del parasimpático, con intensa vasodilatación periférica, bradicardia e hipotensión. Los cuadros más severos aparecen cuando el sujeto esta de pie, condición en la que se agrega una disminución del retorno venoso y de la irrigación cerebral. Esto puede llevar a lo que se conoce como sincope o lipotimia. El sujeto por lo general se recupera cuando se acuesta o cae al suelo. Una buena maniobra, frente a estos casos es, estando el sujeto acostado, elevar sus piernas. Esto movilizará un buen volumen de sangre hacia los territorios centrales. Una mala maniobra es tratar de ponerlo de pie, con la excusa de que el suelo esta frió o sucio o que ... "Pobre, como lo vamos a dejar en el suelo..."Como todas las cosas en que interviene el sistema autónomo, la voluntad tiene poco que ver. Es una situación médica en la que hay que ayudar al paciente

4) HECES

Las materias fecales, en el hombre, tienen un contenido de agua relativamente bajo, por lo que se eliminan, por esta vía, unos 200 a 300 mL de agua por día. En una persona sana que no reciba agua, el contenido de agua de las heces baja aún más. Así, si tuviéramos que evaluar las perdidas de agua de un sujeto que está sin beber desde hace varios días en el desierto, podríamos decir, sin equivocarnos, que la pérdida de agua por esta vía es nula. El intestino se convierte en la VIA PRINCIPAL de pérdida de agua en las DIARREAS. En Latinoamérica y en todos los países en que un porcentaje elevado de la población vive en condiciones extremas de pobreza, las diarreas son la principal causa de muerte en niños menores de 3 años. La causa más frecuente de estas diarreas es la contaminación del agua de bebida por *Vibrio cholerae*, originalmente sólo en Asia y ahora en toda Latinoamérica y por *Escherichía coli*, Salmonellas y rotavirus. Otro elemento importante es transmisión por la manos de los portadores.

La pérdida de agua de electrólitos por diarreas puede determinar graves alteraciones al medio interno, muchas veces agravada por la aparición simultánea de vómitos. Las diarreas, su origen y consecuencias, serán discutidas en el Capítulo 5, cuando sea tratada la absorción intestinal.

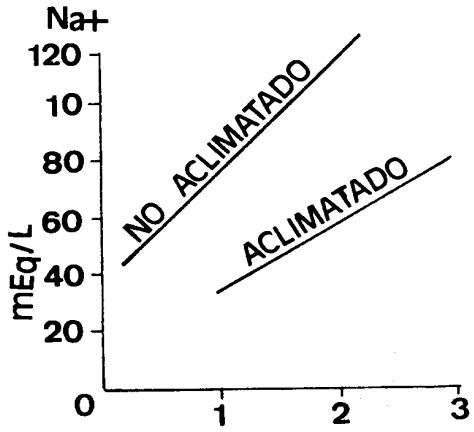


FIG 3.7 RELACION ENTRE LA CONCENTRACION DE Na+ EN EL SUDOR Y SU PRODUCCION EN PERSONAS ACLIMATADAS Y NO ACLIMATADAS.(Tomado de Maxwell MH y Kleeman CR: *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. McGrew Hill Book Co., 1980)*Nótese que los sujetos Aclimatados pueden producir un volumen mayor de sudor y, para la misma producción, la concentración de Na+ es menor. Sin embargo, para los efectos del balance debe calcularse la masa de Na+ perdida en la unidad de tiempo (mEq/L x L/hora)

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 1 DEL FINAL DEL CAPITULO

FIN DE LA PARTE 1 DEL CAPITULO 3, CONTINUA PARTE 2

Capítulo 3 PARTE 2/3

3.4 SITUACIONES QUE DETERMINAN CAMBIOS EN EL BALANCE DE AGUA

Bastará observar nuevamente la Fig. 2.1 para darse cuenta que hay una serie de causas que pueden determinar que el balance de agua de un individuo se vea, aunque sea transitoriamente, alterado. Habrá, en un momento dado, un balance positivo o negativo de agua que los mecanismos homeostáticos se encargarán de restablecer.

Veamos, a modo de ejemplo, tres casos sencillos, todos en personas sanas

1) Una persona que bebe, rápidamente, 1,5 litros de agua.

2) Un atleta que corre una carrera de media distancia y bebe agua al finalizar.

3) Una persona que se pierde en el desierto y no tiene agua para beber.

En cada caso, se hará un análisis detallado de los cambios que ocurren en los volúmenes de los compartimientos intra y extracelular. Otros ejemplos se puede encontrar en los problemas, al final de este capítulo.

1) Un hombre que bebe, rápidamente, 1,5 litros de agua

Supongamos que este hombre tiene 65 kg de peso, lo que hace que tenga (ver Cap. 1):

Agua Corporal $_{total}$: 65 kg . 0,6 = 39 kg = 39 litros

Agua EC: 65 . 0,2 = 13 litros Agua IC: 65 . 0,4 = 26 litros

INDICE –- Parte 2

	Pág
3.4 SITUACIONES QUE DETERMINAN CAMBIOS EN EL BALANCE DE AGUA	**1**
- Un hombre que bebe rapidamente 1,5 L de agua	**1**
- Una atleta que corre un carrera y bebe agua al finalizar	**5**
- Una persona que se pierde en el desierto y no tiene agua para beber	**9**
3.5 BALANCE DE SODIO EN EL HOMBRE.: ANALISIS DE LAS VIAS DE ENTRADA Y DE SALIDA	**14**
- Sodio de los alimentos	**14**
- Sodio del agua de bebida	**15**
- Distribución del sodio corporal	**16**
- Egresos de sodio	**16**
- Reabsorción y excreción de sodio por el riñón	**17**
3.6 SITUACIONES QUE DETERMINAN CAMBIOS EN EL BALANCE DE SODIO	**19**
- Una persona que come 200 g de queso llanero	**20**
- Una persona que toma fursemida, un potente diurético	**23**
- Una persona que recibe, por vía endovenosa rápida, 1,5 L de dextrosa al 5%	**27**

El agua que bebió se absorbe a nivel del intestino delgado, pasando la sangre y, rápidamente, a todo el espacio extracelular. Se puede aceptar que, en unl primer momento, hay un AUMENTO del volumen EC.

El volumen EC, luego que bebió los 1,5 litros de agua, **de no haber movimientos entre el EC y el IC**, sería de:

$$\text{Volumen EC}_{\text{total}} = \text{volumen EC}_{\text{inicial}} + \text{Agua bebida}$$

$$= 13\ L + 1{,}5\ L = 14{,}5\ L$$

Como la persona bebió agua sin solutos, se puede considerar que la MASA de solutos extracelulares se mantiene constante y, entonces, al agregar agua, la concentración OSMOLAR disminuye: hay una dilución del medio. Si la concentración osmolar normal es de 290 mOsm/ L, entonces la masa osmolar EC, ANTES de beber el agua, era de:

$$\text{MASA}_{EC} = \text{volumen}_{EC} \cdot \text{concentración Osm}_{EC}$$
$$= 13\ L - 290\ \text{mosm/ L} = 3770\ \text{mOsm}$$

Ahora, con esta misma masa osmolar, el volumen EC sería de 14.5 litros, por lo que :

$$\text{OSM}_{EC} = \text{Masa}_{EC} / \text{Volumen}_{EC} = 3770\ \text{mOsm}/14{,}5\ L = 260\ \text{mOsm/L}$$

La osmolaridad EC, ***SI TODA El AGUA BEBIDA SE HUBIERA QUEDADO EN El EC***, habría descendido de 29O mOsm/ L a 260 mOsm/L. Este descenso no llega realmente ocurrir, ya a medida que desciende la osmolaridad EC aparece un movimiento de agua del EC hacia el IC. El agua fluirá por gradiente osmótico, y determinará que el volumen IC aumente y el volumen EC disminuya. Este FLUJO NETO de agua cesará cuando las osmolaridades IC y EC sean iguales, llegándose al equilibrio. En ese caso, se puede calcular la **concentración de equilibrio**, como se hizo con los recipientes del Cap. 2, considerando al EC y al IC como un solo compartimiento.

La MASA osmolar contenida en el IC es:

$$MASA_{IC} = 290\ mOsm/L \cdot 26\ L = 7540\ mOsm$$

Entonces: $MASA\ Osm_{total} = Masa_{EC} + Masa_{IC}$

$$= 3770\ mOsm + 7540\ mOsm = 11310\ mOsm$$

Por su parte, el AGUA CORPORAL TOTAL será

$$AGUA\ corporal_{total} = volumen_{EC} + volumen_{IC} + agua\ bebida$$

$$= 13\ L + 26\ L + 1{,}5\ L = 40{,}5\ litros$$

Como, en el equilibrio, la osmolaridad tanto el EC como el IC es la misma

$C_{eq} = 11310\ mOsm/\ 40{,}5\ L = 279\ mOsm/L$

Eso quiere decir que la osmolaridad EC e IC que era de 290 mOsm/L antes de beber el agua, bajó a 279 mOsm/L cuando se aborbieron los 1,5 L bebidos. Esto ocurrió pasando por una etapa, rápida y transitoria, en que la osmolaridad EC fue menor que el valor de equilibrio. El volumen del EC, que había aumentado por la bebida, vuelve a descender, mientras el volumen IC aumenta.

- Cálculo del cambio en los volúmenes EC e IC

Si tomamos ahora el IC por separado, podemos suponer, por el momento, que las células. durante este proceso, no han ganado ni perdido SOLUTOS. Por consiguiente, tanto antes de hincharse, como después, tienen la misma MASA de osmoles. Entonces, como se hizo en antes

$$MASA_{IC\ inicial} = MASA_{IC\ final}$$

$V_i \cdot C_i = V_f \cdot C_f$ de donde: $V_f = V_i \cdot C_i / C_f$

$$V_f = \frac{26\ L \cdot 290\ mOsm/L}{279\ mOsm/L} = 27{,}02\ litros$$

Si el volumen final del IC es de 27,02 litros y el volumen inicial era de 26 litros, quiere decir que han pasado, del EC al IC, 1,02 litros. De este modo, de los 1,5 litros que el sujeto bebió, 0,408 litros se "quedaron" en el EC y 1,02 se "fueron" al IC.

Si se quiere hacer una prueba para ver si este cálculo está bien realizado, se puede calcular la osmolaridad EC a partir de la masa inicial y el volumen de equilibrio,

$$C_{eq} = \frac{3770 \text{ mOsm}}{13 \text{ L} + 0{,}480 \text{ L}} = 279 \text{ mOsm/L}$$

- Respuesta renal. Este valor de 278 mOsm/ L es la osmolaridad que, en el equilibrio, tendrán TODOS los compartimientos, ya sea el plasma, el intersticial y el intracelular. Es una situación de una osmolaridad MENOR a la que individuo tenía antes de beber el agua. De acuerdo a lo que hemos visto en 3.3, la respuesta renal será producir ORINAS HIPOTONICAS. De ese modo, se eliminará, proporcionalmente, más agua que solutos y los compartimientos volverán a su condición inicial.

Nótese que todo este cálculo se hizo a partir de un sujeto sano y normohidratado. Por supuesto que si el individuo estaba en una condición de déficit de agua, esta respuesta renal de eliminar el agua bebida, no ocurrirá.

- Representación de acuerdo al esquema de Darrow-Yannet

El esquema de Darrow-Yannet es una **manera didáctica** de mostrar los cambios que ocurren en los espacio corporales cuando hay factores que los modifican. Básicamente consta de dos ejes (Fig. 3.9): en el eje X se representa el volumen EC y el volumen IC. En el eje Y se representa la osmolaridad de los compartimientos. El área de cada cada de los rectángulos (osmolaridad por volumen), será la masa osmolar, presente en cada una de los compartimientos.

En el panel a) de la Fig. 3.8 está representada la condición de los espacios corporales del sujeto ANTES de beber el agua. En el

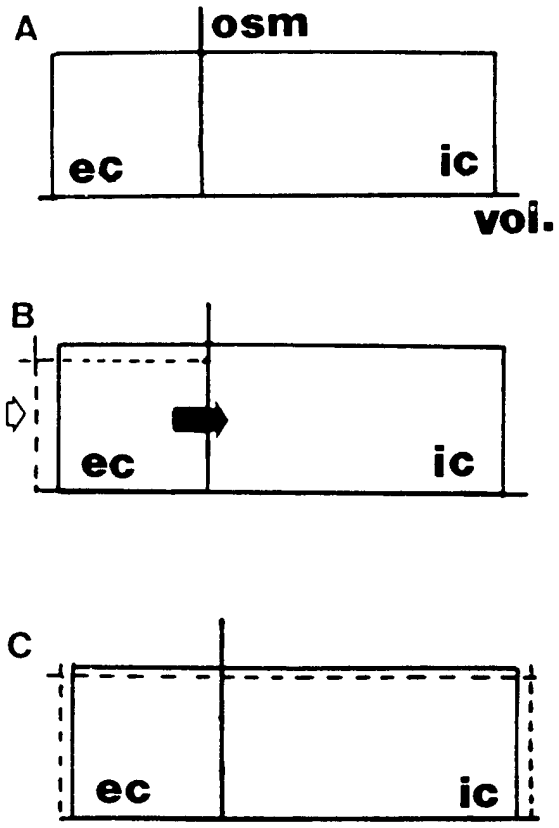


FIG 3.8 REPRESENTACION DE ACUERDO AL ESQUEMA DE DARROW-YANNET DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES DE UNA PERSONA QUE BEBE 1,5 LITROS DE AGUA. (La explicación en el texto)

panel b) se muestra cuando el EC se ha diluido: su volumen ha aumentado, su osmolaridad ha disminuido, hay un flujo de agua del EC al IC, pero las masas EC e IC se han mantenido constante. En el panel c), se ve que se llegado al equilibrio: las concentraciones son iguales, el volumen IC ha aumentado y el volumen EC es menor que en b), pero todavía mayor que en a). Una orina hipotónica determinará la salida de agua del EC, lo que determinará un aumento de su osmolaridad. Entonces, un volumen de agua pasará del lC al EC, la osmolaridad IC también aumentará y todo volverá a la condición que se mostró en a)

2) Un atleta que corre una carrera de media distancia y bebe agua al finalizar

Un atleta de 70 kg de peso interviene en la competencia de los 3000 metros y hace un tiempo de 15 minutos. Por el trabajo muscular y la temperatura ambiente, suda 1,2 litros, con una osmolaridad de 85 mOsm/ L. Cuando termina carrera tiene **sed** y bebe 2 litros de agua.

Para estudiar los cambios que ocurren en sus espacios corporales, lo primero es saber cuál es el volumen y la osmolaridad de sus compartimientos IC y EC al finalizar la carrera, sin todavía haber tomado el agua.

- Cálculo de la osmolaridad extracelular

Si pesaba antes de la carrera 70 kg, su volumen EC será:

$V_{EC} = 70 \cdot 0{,}2 = 14$ litros

Si la osmolaridad plasmática y por lo tanto EC, era de 290 mOsm/L, la MASA osmolar extracelular será:

$MASA_{EC} = 290$ mOsm/ L . 14 L = 4060 mOsm

Sabemos que el corredor PERDIO agua y solutos por el sudor, pero también que debe haber perdido por orina, por respiración, por perspiración y por heces. Nadie puede decir que durante la carrera el atleta dejó de producir orina, pero supongamos que en el DIA hubiera tenido un volumen urinario de 1,2 litros. En los 15 minutos

MECANISMOS DE LA SED

La SENSACION de SED es por todos conocida y es la que nos induce a beber por necesidad. Tenemos sed principalmente cuando la osmolaridad de los fluidos corporales es mayor que la normal. Esta hiper-osmolaridad actúa sobre osmoreceptores ubicados en el hipotálamo. La sed también aparece cuando hay una disminución del volumen del líquido extracelular, aún cuando no haya cambios en la osmolaridad. A su vez, la sed puede ser transitoriamente calmada si se humedece la mucosa de la boca y faringe. Es interesante señalar que el rnecanismo de la sed está íntimamente asociado al de la secreción de la hormona antidiurética, por lo que se puede afirmar que en todo individuo sano con sed hay una secreción aumentada de ADH.

que duró la carrera habrá producido 12,4 ml de orina. De los 800 ml diarios atribuibles a las pérdida insensibles sólo habría eliminado 9,4 ml y el agua las heces, en ese corto período, es despreciable. Por eso, es posible, sin cometer grandes errores, decir que en este caso hubo un balance negativo de agua y solutos debido sólo al SUDOR.

Por lo tanto, como el sudor salió inicialmente del EC, se puede considerar que el VOLUMEN EC se ve reducido en 1.2 litros y que la MASA OSMOLAR EC estará reducida en:

$$MASA_{EC\ perdida} = volumen_{\ sudor} \cdot Osmolaridad_{sudor}$$

$$MASA_{EC\ perdida} = 1.2\ litros \cdot 85\ mOsm/\ L = 102\ mOsm$$

Entonces:

$$MASA_{EC} = Masa_{EC\ inicial} - Masa_{perdida}$$

$$= 4060\ mOsm - 102\ mOsm = 3958\ mOsm$$

El VOLUMEN EC será: = 14 L - 1,2 L = 12,8 litros

Ahora será fácil calcular la concentración osmolar del EC como:

$$OSM = \frac{MASA_{EC}}{VOLUMEN_{EC}} = \frac{3958\ mOsm}{12,8\ L} = 309\ mOsm/\ L$$

Como se ve, el atleta perdió una solución HIPOTONICA, como es el sudor y, en consecuencia, la osmolaridad de su EC aumentó de 290 mOsm/L a 309 mOsm/ L.

- **Cálculo de la osmolaridad de equilibrio**

Como las células han mantenido su osmolaridad normal de 290 mOsm/ L, habrá un flujo de agua desde el lugar donde el potencial químico de agua es mayor, las células, hacia donde es menor, el EC. Las células perderán volumen y el EC lo ganará.

Nuevamente podemos considerar, para el equilibrio, como si hubiera un solo compartimiento. La osmolaridad de equilibrio resulta de dividir la MASA osmolar EC e IC por el VOLUMEN EC:

$$OSM_{eq} = \frac{Masa_{EC} + Masa_{IC} - Masa_{sudor}}{volumen_{EC} + volumen_{IC} - Volumen_{sudor}}$$

$$OSM\ eq = \frac{4060\ mOsm + 8120\ mOsm - 102\ mOsm}{14\ L + 28\ L - 1,2\ L} = 296\ mOsm/L$$

Esta división en pasos, en que primero aumenta la osmolaridad EC y luego se mueve agua, es sólo una manera de explicar por qué se llega a la concentración de equilibrio. En realidad, el aumento de osmolaridad y el flujo son simultáneos.

El resultado sería el mismo si se hiciera:

$$OMS_{eq} = \frac{(70\ .\ 0,6\ .\ 290) - 102}{70\ .\ 0,6) - 1,2} = \frac{12078\ mOm}{40,8\ L} = 296\ mOm/L$$

donde 70 es el peso del paciente, 60 el porcentaje del peso corporal ocupado por el agua corporal total (EC + IC), 290 la osmolaridad EC e IC antes de la carrera, 102 los osmoles perdidos, (70 . 0,6) el volumen de agua corporal total y 1,2 el volumen de agua perdido por sudor.

Por la osmolaridad de equilibrio de 296 mOsm/L sabemos que el atleta llegó a la meta con una osmolaridad aumentada y por lo tanto con SED (Ver Nota aparte: Mecanismos de la sed).

- Cálculo de los volúmenes EC e IC

El volumen de agua que sale de las células se puede calcular aceptando que, durante la carrera, las células no ganaron ni perdieron SOLUTOS y que, por lo tanto:

$$MASA_{IC\ inicial} = MASA_{IC\ final}$$

DARROW-YANNET Y LA REGULACION DE VOLUMEN CELULAR

El esquema de Darrow -Yannet y todos los cálculos qua se hicieron acerca del volumen y composición de los compartimientos se basan en 2 principios: 1) las células se comportan como un osmómetro perfecto. Esto quiere decir que C.V = constante y si la osmolaridad EC disminuye a la mitad el volumen celular se va al doble; 2) una vez que, por un gradiente osmótico, las células se hinchan o encogen, permanecen en ese nuevo volumen mientras persista la hipo o hipertonicidad externa. Esto es verdad hasta cierto punto, ya que noi consideró la capacidad de la célula, por mecanismos activos, de regular su volumen. Una célula tiene, en un momento dado, un cierto volumen y una osmolaridad que es igual adentro que afuera. Sin embargo, adentro, en el interior celular hay proteínas y otros aniones no difusibles. Por Donnan debería existir una tendencia a entrar agua y la célula debería aumentar de volumen. Esto no ocurre, como ya se señaló, por la existencia de un catión, el Na+, que permanece en el exterior celular y actúa como un mecanismo de "contra-Donnan". No interesa qua el Na+ sea permeable ya qua la bomba impide que la concentración intracelular de Na+ aumente y, por lo tanto, es COMO Si FUERA IMPERMEABLE. ¿Que ocurre si, bruscamente, se coloca a la célula en un medio no-isosmótico? En lo inmediato cambiará su volumen por entrada, o salida de agua, paro, más lentamente, TRATARA de recuperar su volumen. ¿ Cómo? Si fue colocada en un medio hipotónico, hay una fase lenta con pérdida de K+, Cl- y agua debida, se piensa, a un aumento de la permeabilidad al K+. Si fue colocada en un medio hipertónico, al encogimiento inicial sigue una fase mis lenta de recuperación del volumen por entrada de Na+, debido, se supone, a un aumento de la permeabilidad al Na+. Nada de esto es, evidentemente, tan claro y fácil de entender y los cambios en las permeabilidades son sólo algunos de los elementos ¿Que se quiso decir con que la célula TRATARA de recuperar su volumen? Pues simplemente, qua deja de comportarse, en esa fase lenta, como un osmómetro perfecto ya que C.V = Cte. ya no se puede aplicar porque la célula ha ganado o perdido MASA.

$$C_i \cdot V_i = Cf \cdot V_f$$

de donde

$$V_f = \frac{290 \text{ mOsm/L} \cdot 28 \text{ L}}{296 \text{ mOsm/L}} = 27{,}432 \text{ L}$$

Como el $V_{inicial}$ del IC era de 28 litros, hubo un pasaje de agua del IC al EC de (28 L - 27,432 L) = 0,587 litros. Por lo tanto, el EC PERDIO 1,2 litros por el sudor pero GANO 0,567 litros que vinieron del IC. En consecuencla:

$$V_{EC\ final} = 14 \text{ L} - 1{,}2 \text{ L} + 0{,}567 \text{ L} = 13{,}367 \text{ L}$$

Como en el caso 1), podemos hacer la comprobación dividiendo la masa que quedó en el EC por este volumen. Nos debe dar un valor igual a la concentración de equilibrio.

$$OSM_{eq} = \frac{3958 \text{ mOsm}}{13{,}367 \text{ L}} = 296 \text{ mOsm/L}$$

Respuesta renal: Ante la pérdida de agua y solutos, pero con una osmolaridad EC e IC aumentada, el riñón iniciará mecanismos RAPIDOS destinados a conservar agua. Esto se logra con la producción de orinas HIPERTONICAS.

Representación de acuerdo al esquema de Darrow-Yannet
Inicialmente (Fig. 3.9 b) hay una disminución del área EC, representando una disminución de la masa EC, con disminución del volumen y aumento de la osmolaridad. Esta situación de desequilibrio de las osmolaridades EC e IC desaparece por efecto del flujo de agua del IC al EC. En el equilibrio (Fig. 3.9 c), el volumen EC e IC están disminuidos con respecto al valor inicial y la osmolaridad está aumentada

- Cálculo de los volúmenes y osmolaridades luego de beber el agua al final de la carrera.

Por la SED que tiene al finalizar la carrera, el corredor bebe 2 litros agua. Esta es una actitud normal, pero veamos cómo se

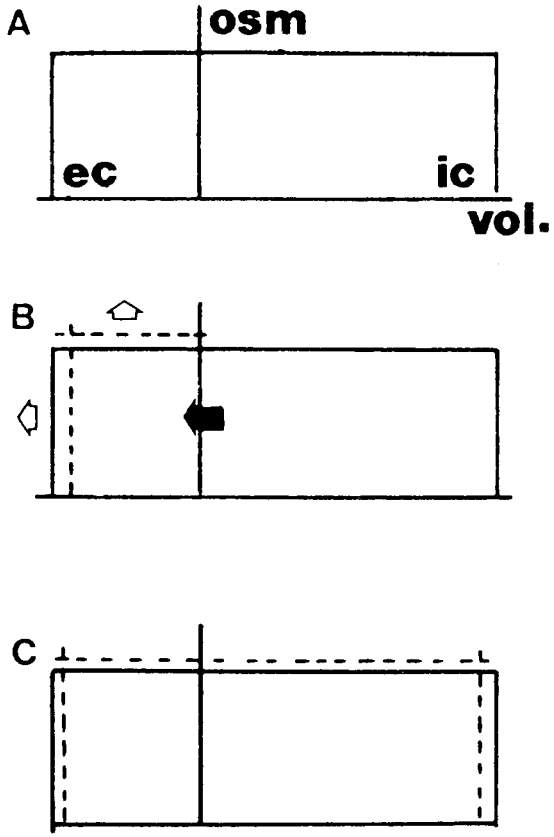


FIG 3.9 REPRESENTACION DE ACUERDO AL ESQUEMA DE DARROW-YANNET DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES DE UN ATLETA QUE CORRE 5000 METROS PLANOS. A) SITUACION INICIAL; B) PIERDE AGUA Y SOLUTOS POR EL SUDOR (FLECHAS CLARAS), PERO COMO EL SUDOR ES UNA SOLUCION HIPOTONICA, LA OSMOLARIDAD **ec** AUMENTA Y SU VOLUMEN DISMINUYE: HAY UN MOVIMIENTO DE AGUA DEL ic AL ec (FLECHA OSCURA); C) SITUACION DE EQUILIBRIO, CON OSMOLARIDADES AUMENTADAS Y VOLUMENES DISAMINUIDOS.

modifican los valores del medio interno. Si tenía. como vimos, al finalizar la carrera un AGUA CORPORAL TOTAL de 40,8 litros, a ese volumen se le agregan ahora los 2 litros de bebida. Por lo tanto, **en el equilibrio**, la concentración osmolar es:

$$OSM_{eq} = \frac{12078 \text{ mOsm}}{40{,}8 \text{ L} + 2 \text{ L}} = 282 \text{ mOsm/ L}$$

En conclusión, el atleta, que terminó su carrera algo deshidratado, al beber los 2 litros de agua recuperó su volumen perdido pero quedó con un plasma, un intersticio y un interior celular con una osmolaridad **menor** a la habitual. Como sabemos que el principal soluto del sudor es el Na^+ podemos asegurar que el individuo ha quedando en una situación de discreta hiponatremia (bajo Na^+ en sangre)

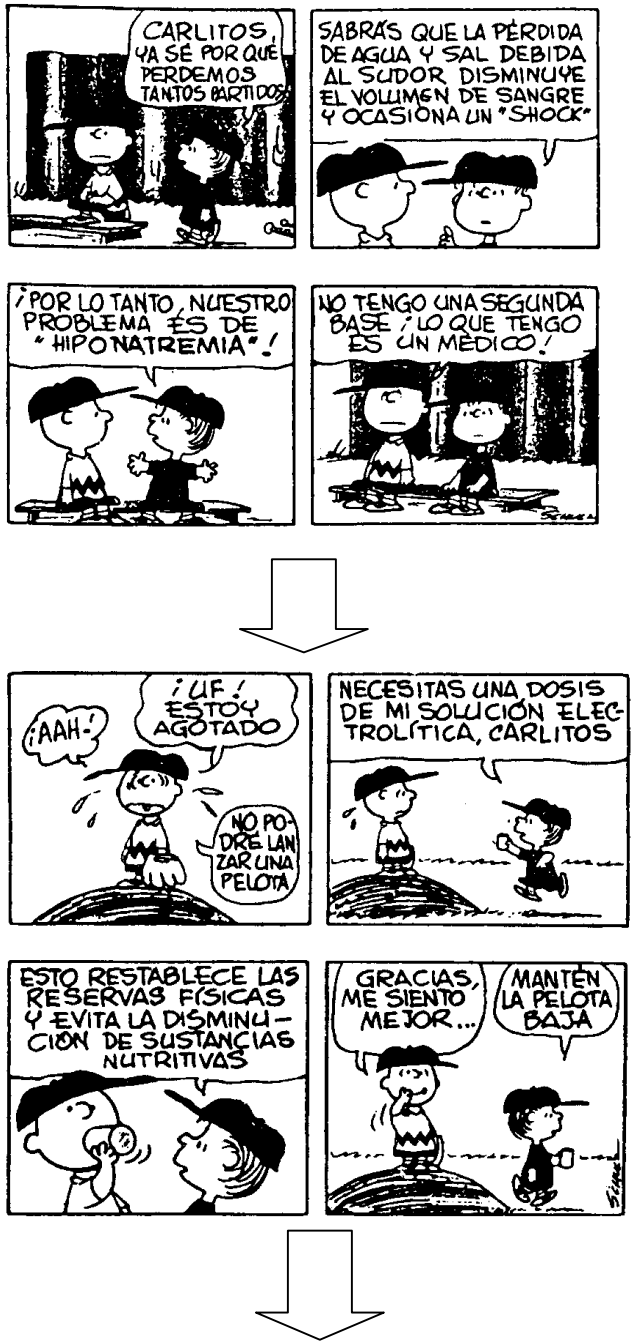
*¿Debió nuestro atleta beber **"Gatorade"** o algunas de las bebidas similares en vez de agua? Vea la Nota Aparte: Las bebidas para los atletas: ¿verdad o propaganda? También podrá ver que hay muchos otros interesados en las hiponatremias. En la página siguiente, los buenos amigos Charly Brown y Linus tuvieron un problema parecido...¡ y trataron de solucionarlo !*

- Respuesta renal

La respuesta renal será, inicialmente, PERDER agua, para restablecer la osmolaridad, produciendo orinas hipotónicas. luego, el riñón comenzará a reabsorber un poco más de Na^+. El pequeño déficit de Na^+ será corregido al ingerir sal con los alimentos .... ¿o con *"Gatorade"*? (ver la Nota Aparte: Las bebidas para los atletas:¿verdad o propaganda?)

3) Una persona que se pierde en el desierto y no tiene agua para beber.

Esta es una situación que estamos habituados a ver en el cine y televisión: el héroe abandona su jeep dañado y emprende la marcha través del desierto. No tiene agua porque los bidones han sido perforados por las balas, y camina y camina bajo un sol



terrible para, luego de VARIOS DIAS de marcha, llegar al soñado oasis. Estamos en condiciones de calcular las modificaciones, en volumen y osmolaridad, que sufrieron los espacios corporales del sujeto tras, por ejemplo, 5 horas de marcha y decidir si hizo bien en emprender esa caminata. Supongamos que nuestro héroe pesaba, al comenzar a caminar, 80 kg y que la composición de sus fluidos corporales era, hasta ese momento, normal. Tiene, entonces:

$V_{EC} = 80 . 0,2 = 16$ litros $V_{IC} = 80 . 0,4 = 32$ litros

AGUA CORPORAL $_{total} = 48$ litros

MASA osmolar $_{EC} = 80 . 0,2 . 290 = 4640$ mOsm

MASA osmolar $_{IC} = 80 . 0,4 . 290 = 9280$ mOsm

MASA osmolar $_{total} = 13920$ mOsm

Asignémosle, ahora, valores a los EGRESOS de agua y osmoles y aceptemos que los INGRESOS son sólo los del agua metabólica.

INGRESOS

Agua metabólica : (300 ml / 24 horas) . 5 horas = 62,5 ml

EGRESOS

1) Orina: Como el sujeto tiene, al principio, una buena hidratación, supongamos que pierde, en los 5 horas de marcha, 200 ml de orina con una osmolaridad de 500 mOsm/L. Entonces:

$V_{orina} = 200$ ml MASA $_{orina} = 500$ mOsm/ L . 0,2 L = 100 mOsm

2) Pérdida insensible. Suponiendo una pérdida habitual:

Agua $_{respiración}$ + Agua $_{perspiración} = 900$ ml/ 24 horas = 188 ml/ 5 horas

3) Heces: AGUA $_{heces} = 200$ ml/ 24 horas = 42 ml / 5 horas

Reproducido cde Schultz, C. ´Carlitos en Apuros" BURULAND, S. A. de Editores, España, 1977

.

LA BEBIDA PARA LOS ATLETAS: ¿VERDAD O PROPAGANDA? El "Gatorade", la más conocida de estas bebida destinadas, según los anuncios, a reponer agua, sales y energía, tiene una concentración de Na+ de 45 mg/100 ml (≈ 20 mmol/L) , K+ 10 mg/100 ml (≈ 2,5 mmol/L) y glucosa 6 g/100 ml (≈ 333 mmol/L . Si se observa nuevamente la Fig 3.8 se verá que, salvo por la glucosa, se parece al sudor de una persona no aclimatada que suda moderadamente. Como "sudor embotellado", ¿para qué servirá? Esta pensado para evitar la hiponatremia dilucional, la que ocurre en los atletas que sudan, pierden electrolitos y toman agua al finalizar la actividad, como nuestro atleta de la carrera de media distancia. ¿Cuánto "Gatorade" o bebida similar debió beber para compensar las perdidas de agua y electrolitos? Entre 1 y 2 litros. Bien, en esta caso la bebida es útil. ¿Es imprescindible? No, ya que el agua-agua es más económica y hay muchos alimentos que aportan tanto o más sales. ¿Corre peligro de deshidratación o hiponatremia un pesado jugador que corre de home a primera? Por supuesto que no y es allí donde está la propaganda y .... las ganacias

4) Sudor. Supongamos que no está aclimatado y que, de acuerdo a la Fig. 3.7, está sudando 1 litro por hora, con una concentración Na^+ de 60 mEq/ L, que corresponde, aproximadamente, a una osmolaridad de 120 mosm/ L. Entonces:

V_{sudor} = 5 litros/ 5 horas

$MASA_{sudor}$ = 120 mOsm/ L . 5 L = 600 mOm

En base a esos datos, construímos una tabla de BALANCE

	INGRESOS			**EGRESOS**		
	Agua (ml)	Osmoles (mOsm)		agua (ml)	Osmoles (mOsm)	
Agua metabólica	63	0	Orina	200	100	
			P. in	188	0	
			Heces	42	0	
			Sudor	5000	600	
	63	0			5430	700

BALANCE DE SOLUTOS: - 700 mOsm
BALANCE DE AGUA: 63 - 5430 ml = - 5367 ml

MIEDO EN UN PUÑADO DE POLVO

Un buen y divertido relato sobre la supervivencia en el desierto se puede encontrar en la novela de John Ives "***Miedo en un puñado de polvo***" (Ed. Pomaire, Barcelona, 1979) Allí, el indio Calvin Duggani se venga de Sam Mackenzie y sus amigos dejándolos abandonados en el desierto de Arizona y, entonces...

Calculo del **cambio de volumen y de la osmolaridad EC e IC**

Nuevamente calcularemos los cambios en los volúmenes y composición de los compartimientos ***suponiendo*** que primero hubo una modificación en el EC y luego un cambio en el IC. Así, AL CABO DE 5 HORAS EN EL DESIERTO

$$V_{EC} = 16\ L - 5{,}367\ L = 10{,}633\ L$$

$$MASA_{EC} = 4640\ mOsm - 700\ mOsm = 3940\ mOsm$$

Por lo tanto, la osmolaridad en este compartimiento será:

$$OSM_{EC} = 3940\ mOsm/\ 10{,}633\ L = 370{,}5 \approx 371\ mOsm/\ L$$

Quede claro que este valor de osmolaridad extracelular **nunca** se alcanza ya que, al mismo tiempo, se mueve agua desde el IC al EC, pero da una idea del sentido y la magnitud del movimiento.

El volumen del IC disminuirá y su osmolaridad aumentará con respecto al valor original de 290 mosm/ L.

En el equilibrio, imaginando un solo compartimiento, la **OSMOLARIDAD DE EQUILIBRIO** será:

$$OSM_{eq} = \frac{MASA_{EC} + MASA_{IC} - MASA_{perdida}}{V_{EC} + V_{IC} - V_{perdido}}$$

$$OSM_{eq} = \frac{4640\ mOsm + 9280\ mOsm - 700\ mOsm}{16\ L + 32\ L - 5{,}367\ L} = 310\ Osm/L$$

En el equilibrio, los volúmenes serán:

VOLUMEN INTRACELULAR

$$MASA_{IC\ inicial} = MASA_{IC\ final} \quad y \quad V_i \cdot C_i = V_f \cdot C_f$$

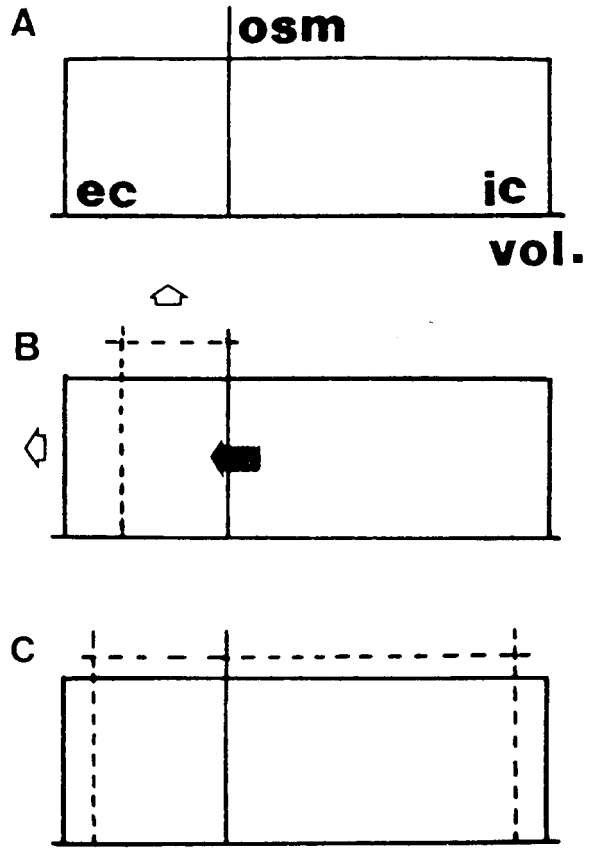


FIG 3.10 REPRESENTACION DE ACUERDO AL ESQUEMA DE DARROW-YANNET DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES DE UNA PERSONA QUE SE PIERDE, SIN AGUA, EN EL DESIERTO. A) SITUACION INICIAL; B) PIERDE AGUA Y SOLUTOS (FLECHAS CLARAS) LA OSMOLARIDAD **ec** AUMENTA, EL VOLUMEN **ec** DISMINUYE Y HAY MOVIMIENTO DE AGUA DEL **ic** AL **ec** (FLECHA OSCURA); C) SITUACION DE EQUILIBRIO, CON OSMOLARIDADES AUMENTADAS Y VOLUMENES DISMINUIDOS

EN ESTE MOMENTO USTDE DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 2, CON SUS 2 PARTES, PLANTEADO AL FINAL DE CAPITULO

$$V_f = \frac{290 \text{ mOsm/ L} \cdot 32 \text{ L}}{310 \text{ mOsm}} = 29{,}935 \text{ L}$$

Entonces, el intracelular ha perdido (32 L - 29,985 L) = 2,064 L

VOLUMEN EXTRACELULAR

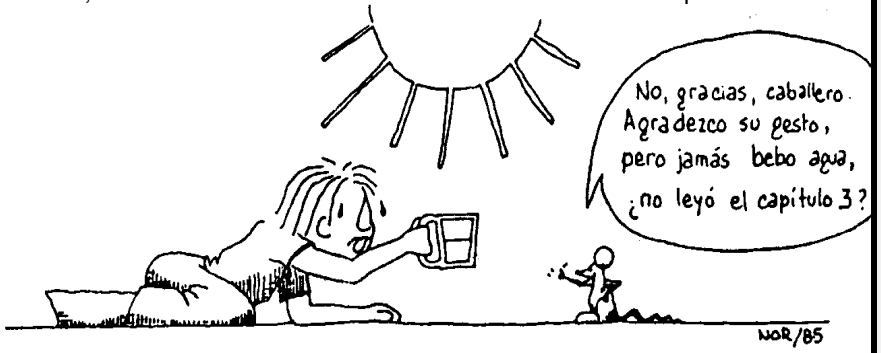
Estos 2,062 litros han pasado del IC al EC, por lo que éste tiene ahora:

$$V_{EC\ final} = V_{EC\ inicial} - V_{EC\ perdido} + V_{ganado\ del\ IC}$$

$$V_{EC\ final} = 16 \text{ L} - 5{,}392 \text{ L} + 2{,}064 \text{ L} = 12{,}672 \text{ L}$$

Por lo tanto, el EC ha tenido una **pérdida neta** de 3,328 litros.

- Condiciones del héroe al cabo de 5 horas caminando en el desierto. Nuestro hombre ha perdido más de 5 kg de peso, tiene una osmolaridad plasmática de 310 mosm/L, tiene sed y su deshidratación es del 10% Esto último quiere decir que ha perdido un volumen de agua que es equivalente a, aproximadamente, el 10 % del agua corporal total (48 litros). Su condición es, obviamente, MALA y de seguir así, no llegará a ningún oasis. ¿Cuál ha sido su error? Claramente la mayor pérdida de agua la tuvo por sudor. ¿Por qué sudó? Pues porque caminó y al caminar hizo trabajo muscular y, además, recibió calor desde el exterior debido a la alta temperatura



LA VIDA DE DOS ANIMALES DEL DESIERTO, LA RATA CANGURO Y EL CAMELLO

La RATA CANGURO es un roedor que vive en el desierto de Arizona y que, como el *Psarnrnonys,* JAMAS bebe agua, alimentándose incluso con semillas secas. Es un ejemplo claro de adaptación anatómica, fisiológica y de comportamiento a las condiciones extremas. Analizando su actividad diaria se podría concluir que la naturaleza es, en este caso, más "sabia" que los productores de Hollywood, lo que no es mucho decir. Este animalito produce orinas con una concentración que puede ser hasta 15 veces superior a la del plasma (en una sola gota elimina todos los solutos) y no suda. ¿De dónde saca el agua? Pues del agua metabólica, qua le produce, como a todos, 0,556 ml de agua por cada gramo de carbohidratos, 0,396 ml de agua por cada gramo de proteínas y 1,07 ml de agua por cada gramo de grasa. Esa pequeña cantidad le alcanza para mantener su balance, siempre qua no pierda agua por su peor enemigo: la pérdida insensible por respiración. ¿Cómo se las arregla, entonces? Durante el día prepara una cueva a unos 30 cm debajo de la superficie del desierto. Si arriba la temperatura del suelo puede llegar a pasar de los 80 ºC, abajo no es superior a los 37 ºC. Luego de fabricada lacueva, el animal cierra la entrada y espera. Su respiración, en ese ambiente cerrado, va haciendo que el aire se cargue de vapor de agua. Su pérdida de agua por la respiración disminuye muchísimo, no absorbe calor del medio y pierde muy poca agua por orina. Al llegar la noche sale de su cueva, la temperatura es baja y puede buscar sus samillas. El CAMELLO, por su parte, puede sobrevivir en el desierto gracias a cuatro condiciones: a un buen mecanismo de concentración renal, a su capacidad de vivir con volúmenes bajos de agua corporal y temperatura corporal alta y... sus jorobas. Si bien la osmolaridad máxima de la orina del camello es superior a la del hombre, está lejos de la osmolaridad de la orina del *Psammonys* o la rata canguro. No puede decirse, entonces, que el camello no pierde agua por orina. Lo que sí puede hacer es irse deshidratando, perdiendo incluso hasta el 25% de su peso corporal **y** su temperatura corporal ser superior a los 40 ºC. En esas condiciones, un hombre hubiera muerto hace rato. Pero, ATENCION, en sus jorobas no hay agua, como mucha gente piensa. Lo qua hay allí son 50 kg de grasa que, al irse consumiendo, proveen, como agua metabólica, 50 litros y también calorías. Así, un camello camina días y días, se va deshidratando y consumiendo sus jorobas hasta llegar al oasis. Allí, ¡CUIDADO!: puede llegar a beber 100 litros de agua en 5 minutos.

ambiente. ¿Qué tendría que haber hecho? Quedarse quieto y protegerse del sol. En nuestra aventura, quedarse a la sombra del jeep hasta la noche. Cuando la temperatura baje, y siempre que piense que no lo van a rescatar o supone que hay ayuda cerca, caminar. Sino, esperar ayuda en el lugar. ¿Qué pasa si camina toda la noche y no encuentra auxilio? Antes de que el sol caliente de nuevo tiene que cavar un hueco en la arena, lo suficientemente profundo como para no recibir luz solar, salvo en las horas del mediodía y ... esperar.

- Representación de acuerdo al esquema de Darrow - Yannet

La evolución de los espacios corporales del hombre perdido en el desierto puede ser seguida en los esquemas de la Fig. 3.10

- Respuesta renal

El hecho clave para entender la respuesta renal es la osmolaridad plasmática. Esta comienza a aumentar y a situarse por encima de 290 mOsm/ L desde el mismo momento en que la persona no recibe agua, está al sol y comienza a caminar y sudar. Desde ese momento, las orinas que se produzcan serán progresivamente más hipertónicas. De ese modo se intentará, por vía renal, ahorrar toda el agua el posible. Es cierto que también se perdió Na^+, pero la lucha inmediata es contra la deshidratación.

3.5 BALANCE DE SODIO EN EL HOMBRE: ANALISIS DE LAS VIAS DE ENTRADA Y SALIDA

El hecho fundamental en el balance de Na^+ en el hombre es que, en la inmensa mayoría de los casos, la ingesta supera las necesidades básicas. El hombre come sal más por hábito que por necesidad y el balance se logra ajustando muy cuidadosamente las salidas, los egresos, de modo que sean iguales a los ingresos.

Ingresos de sodio:

1) Sodio en los alimentos : El aporte más importante de Na^+ que recibe el hombre es el que ingiere con los alimentos. ya sea que estos lo CONTENGAN o que la persona les AGREGUE NaCl como sal de cocina. Sobre esto último hay que distinguir la sal que

UN NAUFRAGO EN EL MAR

La situación de un naufrago en el mar es, curiosamente, muy parecida a la del hombre en el desierto que mostramos en las páginas anteriores. Solo, en la balsa, está al sol, suda, se deshidrata y no tiene agua para beber. Quizás su situación sea tan grave ya que no camina y puede bajar su temperatura corporal mojándose con agua de mar. La pregunta clásica es: ¿puede beber agua de mar? La respuesta es NO. La razón es que el agua de mar tiene una osmolaridad de alrededor de 1000 mOsm/L, por lo que al beber, por ejemplo 1 L, incorpora 1000 mOsm que debe ser eliminados junto con los miliosmoles que haya producido. Aun cuando no haya comido sabemos que su cuerpo produce unos 300 mOsm/día y que la concentración máxima es de 1200 mOsm/L y muy probablemente deba usar su agua corporal para eliminar los solutos, aumentando la deshidratación. Otra idea es beberse la orina. Si esta está al máximo de concentración, no puede haber ganancia de agua, que es lo que se necesita.

se agrega al cocinar los alimentos y la sal que se agrega, con el salero, en la mesa.

Se suele considerar que una persona que come una dieta mixta, con carbohidratos, proteínas y grasas y cocinada a la manera tradicional de Europa y América, recibe, en promedio, unos 100 a 200 mEq de Na^+ por día. Es muy importante el HABITO en la mesa: si la persona **nunca agrega sal** en la mesa, su ingesta permanecerá por debajo 120 mEq/ día de Na^+; si **algunas veces agrega sal** en la mesa, su ingesta estará alrededor de los 150 - 180 mEq/ día de Na^+ y si **siempre agrega sa**l, sin ni siquiera haber probado la comida, tendrá una ingesta superior a los 200 mEq/ día de Na^+.

Estas cifras son promedios, destinadas a servir sólo de guía. No hay que olvidar que las papas fritas, los tostones, el maní salado, etc., que constituyen el alimento predilecto de los estudiantes, son una fuente fenomenal de sal. Una bolsa de papas fritas puede aportar 60 mEq de Na^+. Otra fuente de sal son los embutidos, quesos y alimentos enlatados o conservados. Mientras que 100 g de carne vacuna, cocinada sin sal contienen 3 mEq de Na^+, 100 g de salami contienen 35 mEq de Na^+; 100 g de espinaca fresca contienen 2 mEq de Na^+ y esa misma cantidad, pero en lata, tiene 13 mEq; 100 g de sardinas en lata tienen 37 mEq de Na^+, mientras que en 100 g de pescado crudo hay solo 2 mEq.

De este modo, después de una fiesta, por ejemplo, con muchas comidas, aperitivos, entremeces o pasapalos salados, será necesario, para mantener el balance, excretar 100 ó 200 mEq de Na^+ MAS que el día anterior.

2) **Sodio en el agua de bebida**

Por lo general el agua que se bebe tiene una relativamente baja concentración de Na^+ que no excede los 10-15 mEq de Na+ por litro. Sin embargo, en algunas zonas esta concentración de sal puede llegar hasta los 50 mEq/ L. Salvo en esas condiciones extremas, el agua de bebida no necesita ser tomada en cuenta, como fuente de Na^+, en los estudios de balance.

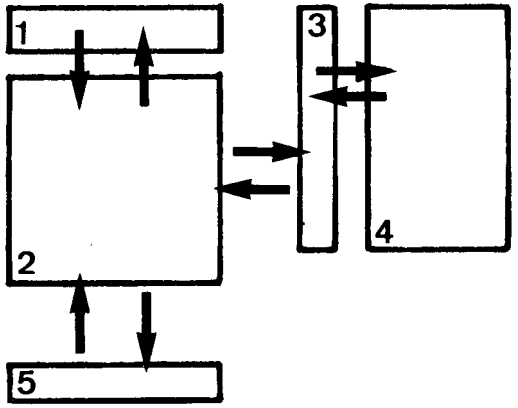


TABLA 3.II RESUMEN DE LOS VALORES DE SODIO CORPORAL USADOS EN EL TEXTO PARA UN HOMBRE DE 70 kg.

1	Na^+ plasmático	508	
2	Na^+ intersticial	1522	
	Na^+ total extracelular		2030
3	Na^+ intercambiable del hueso	400	
4	Na^+ no intercambiable del hueso	1294	
	Na^+ oseo total		1694
5	Na^+ intracelular	336	
	Na^+ corporal total		**4060**

- Distribución del sodio corporal

El Na^+ ingerido es absorbido a nivel intestinal, pasando al plasma y a la totalidad del espacio extracelular. Su concentración allí es del orden de los 140 mEq/ litro de plasma y de 145 mEq/ litro de agua plasmática. De ese modo, el Na^+ DISUELTO en el agua EC será , para un hombre de 70 kg:

$$MASA_{Na+ \text{ en agua EC}} = 70 \cdot 0{,}2 \cdot 145 = 2030 \text{ mEq}$$

La concentración de Na^+ en el interior celular es mucho más baja, de alrededor de 12 mEq/ L y. por lo tanto:

$$MASA_{Na+ \text{ en agua IC}} = 70 \cdot 0.4 \cdot 12 = 336 \text{ mEq}$$

Esto da un total de 2366 mEq, pero la MASA TOTAL de Na^+ (sodio corporal total) es mayor que la suma de estas masas de sodio disueltas en el EC y en el IC. El análisis de las cenizas de un cadaver indica que hay alrededor de 58 mEq de Na^+ por cada kilogramo de peso corporal (peso húmedo). Esto, para un hombre de 70 kg, da un Na^+ TOTAL de:

$$MASA_{Na+ \text{ total}} = 58 \text{ mEq/ kg} \cdot 70 \text{ kg} = 4060 \text{ mEq}$$

Por lo tanto, hay una masa de Na^+ que está en el cuerpo, pero que no se encuentra formando una SOLUCION LIBRE en el EC o en el IC. Esta masa de Na^+ es de 4060 mEq - (2030 mEq + 336 mEq) = 694 mEq de Na^+ y se encuentra, en su mayor parte, formando parte de la matriz de los huesos, en el cristal de hidroxiapatatita. Este SODIO OSEO no se encuentra disponible para, por ejemplo, cubrir el déficit de Na^+ en una hiponatremia brusca. Si bien es una reserva de Na^+, es un sodio que es llamado SODIO NO INTERCAMBIABLE, ya que no se mezcla, no se intercambia, al menos rápidamente, con el sodio extracelular. Hay otra fracción del sodio de los huesos que está sólo adherida a la superficie de la matriz ósea y que sí se intercambia, aunque lentamente, con el Na^+ y se llama SODIO INTERCAMBIABLE. La Tabla 3.II resume estas masas de sodio corporal. Cuando hay un desbalance entre las entradas y las salidas de Na^+ al compartimiento corporal, se afectará muy rápidamente el Na^+ extracelular y luego el Na^+ intercambiable del hueso. Muy difícilmente se afectará el Na^+

INGESTA DE SAL E HIPERTENSION ARTERIAL

Desde hace ya muchos años hay una preocupación generalizada acerca de cuánta sal come una persona. Si se piensa que el riñón tiene la capacidad de mantener el balance de Na+ en un estudiante, atiborrado de papas fritas y en un yanomami, qua ingiere menos de 10 mEq de Na+ por día, parecería qua no fuera muy importante, desde el punto de vista méd!co, saber con exactitud la ingesta, Sin embargo, en la historia de la Medicina hay, a este respecto, dos hechos claves: Primero, en 1948 Kempner mostraron que era posible tratar a los enfermos hipertensos con una dieta de arroz y frutas, SIN SAL. Luego, en 1954, Dahl y Love descubrieron qua los esquimales, que comen menos de 3 g de NaCl por dfa, son un pueblo sin hipertensos, mientras los habitantes del norte de Japón, qua ingieren más de 25 g de sal el día, tienen una altísima incidencia de hipertensión. Los yanomamis del sur de Venezuela y el norte de Brasil fueron calificados como una cultura sin sal... y sin hipertensos. Se siguió también a los miembros de los pueblos "desalados" que migraban hacia la civilización Occidental y se encontró qua el número de hipertensos aumentaba. La sal se convirtió, quizás antes que el "stress" y el colesterol, en una de las ABERRACIONES de la vida civilizada. Lo cierto es que hoy, muchos años más tarde, las evidencias de una causa-efecto entre la sal y la hipertensión son mucho más débiles y pocos aceptan qua la diferencias se deban SOLO a la sal que comemos. Queda en pie que, por lo general, los pacientes hipertensos se benefician con una dieta POBRE en sal, aunque se sabe que, por el hábito alimenticio, es prácticamente imposible que un paciente mantenga una dieta hiposódica estricta por más de un par de semanas. En 1980, Sir George Pickerig decía: "Las admoniciones para evitar el salero parecen ser bastante tontas ..." Sus drásticas conclusiones no son compartidas por todos los que investigan la hipertensión arterial como un problema de salud pública. No parece haber ninguna razón valedera para aceptar la enorme cantidad de sal qua los fabricantes de comidas enlatadas le agregan a sus productos y su reducción, en una población en su conjunto, junto con la disminución del consumo de grasas animales, parece haber significado, el menos en los Estados Unidos, una disminución de la incidencia de las enfermedades cardiovasculares. La ingesta de comidas supersaladas, por otra parte, disminuye la capacidad gustativa para apreciar el sabor de los alimentos correctamente sazonados, Io que, sí es imperdonable.

intracelular, ya que está mantenido en esa concentración por la bomba de sodio, o el sodio no intercambiable, fijado al hueso.

Egresos de sodio:

1) La principal vía de egreso del Na^+ es la **orina** y la regulación de la salida, para ajustarla a los ingresos, se hace por vía renal.

2) Por el **sudor** se pueden eliminar, como vimos, cantidades considerables de Na^+. Sin embargo, insistimos en eso, no se trata de un mecanismo de **regulación** sino, más bien, un EFECTO COLATERAL a la pérdida de agua que es necesaria para perder CALOR.

3) Por las **heces** se pierden cantidades variables de Na^+ , por lo general no mayores de 5 mEq/día. En condiciones patológicas, como en las diarreas, la excreción puede aumentar considerablemente.

Por eso:

> EN UN HOMBRE SANO, QUE NO ESTE SUDANDO, LA CANTIDAD DE SODIO QUE EXCRETA POR DIA EN LA ORINA ES IGUAL A LA CANTIDAD INGERIDA.

- Reabsorción y excreción de sodio por el riñón

Nuevamente, como hicimos con el caso del agua, podemos describir un MECANISMO GENERAL para la regulación de la cantidad de Na^+ que aparece en la orina por día. Una descripción más detallada se podrá encontrar en el capítulo 6.

A nivel de los GLOMERULOS se filtran, desde el plasma sanguíneo, agua, sustancias electrolíticas y no electrolíticas que están normalmente en el plasma, pero no glóbulos rojos o proteínas. El Na^+ tiene, en consecuencia, aproximadamente la misma concentración en el líquido filtrado que en el plasma y la cantidad que, por minuto entra los túbulos es (SODIO FILTRADO u OFERTA TUBULAR DE SODIO):

$Na^+_{filtrado}$ = Volumen $_{filtrado}$. $Na^+_{en\ plasma}$

= 0,120 L/ min . 140 mEq/L = 16,8 mEq/ min

y en 24 horas:

$Na^+_{filtrado}$ = 16,8 mEq/min . 1440 min = 24192 mEq/día

¿Cuánto de esa enorme cantidad de Na^+ filtrado aparece en la orina?

Como dijimos, la misma cantidad que el sujeto COMIO. Si comió 150 mEq de Na^+ en un día, excretará, por orina, 150 mEq de Na^+.

$Na^+_{excretado\ en\ orina}$ = 150 mEq/día

$Na^+_{filtrado}$ = 24192 mEq

$Na^+_{reabsorbido} = Na^+_{filtrado} - Na^+_{excretado}$ = 24042 mEq/ día

Este cálculo indica que en este hombre se ha reabsorbido el 99,3% de todo el sodio que se ha filtrado.

¿Cómo se **regula**, entonces, la excreción de Na^+? Pues, como en el caso del agua, REABSORBIENDO: reabsorbiendo más o reabsorbiendo menos, pero SIEMPRE reabsorbiendo.

Supongamos que nuestro hombre come pasapalos, queso y salami y su ingesta de Na^+ pasa de 150 mEq/día a 300 mEq/día. ¿Qué pasará con el Na^+ en la orina? Aumentará, por supuesto, para mantener el balance, lo que se logra disminuyendo la reabsorción.

En ese caso:

$Na^+_{excretado\ en\ la\ orina} = Na^+_{filtrado} - Na^+_{reabsorbido}$

$Na^+_{reabsorbido}$ = 24192 mEq/ día - 300 mEq/día = 23892 mEq/ día

Esto significa que la reabsorción de Na^+ ha pasado del 99,3% de lo filtrado, cuando comía 150 mEq/día, a ser el 98,7% de lo filtrado, cuando come 300 mEq/ día de Na^+.

3.6 SITUACIONES QUE DETERMINAN CAMBIOS EN EL BALANCE DE SODIO

En el curso de un día de una persona sana, aun haciendo una vida absolutamente normal, hay cambios en el balance de Na^+, en especial por modificaciones en la ingesta, que obligarán a los mecanismos homeostáticos renales a "arreglar" la situación. El "objetivo" del mecanismo de regulación será, antes que nada, mantener constante la concentración en el ***mar interior***, el extracelular. Para ello se pondrán en juego sistemas que tienen que ver no sólo con el Na^+ sino también con el agua.

Ante un aumento de la concentración de Na^+ EC (hipernatremia), lo más rápido será RETENER agua a nivel renal, aumentado la reabsorción. Luego vendrá, de ser necesario, el mecanismo que se encargará de excretar el Na^+ que se encuentre en exceso.

Aparte de las situaciones cotidianas de cambios en la ingesta de la Na^+, asociadas, como se dijo, a los hábitos alimenticios, hay situaciones que son bastante comunes en nuestro medio, como puede ser la toma de un diurético por recomendación de un amigo o vecino. Por último, ya en el campo estrictamente médico, es frecuente encontrar, en las salas de medicina o cirugía, pacientes que están recibiendo inyecciones endovenosas de soluciones acuosas. Esto introducirá modificaciones en el balance de Na^+ que debemos conocer.

En consecuencia, a modo de ejemplo, veremos 3 casos sencillos de modificaciones del balance de sodio, todos en personas sanas:

1) Una persona que come 200 g de queso "llanero".

2) Una persona que toma un comprimido de "furosemida", un poderoso diurético.

EL BALANCE DE SODIO Y EL SODIO EN LA ORINA

El hecho cierto que la casi totalidad del Na+ ingerido aparece en la orina de un hombre que no esté sudando, facilita enormemente los estudios de balance de Na+ . No hay necesidad de MEDIR el Na+ que una persona come, lo que puede ser complicado, sino simplemente medir la MASA de Na+ que en 1 día aparece en orina. Sin embargo, esto, en la práctica diaria, puede resultar algo no tan fácil de realizar. Lo primero qua se debe hacer es instruir al paciente sobre cómo recoger la orina de 24 horas. Deberá levantarse a la hora acostumbrada (supongamos a las 6:00 a.m.) y, entonces, vaciar a fondo su vejiga, descartando la orina. A partir de ese momento, juntará TODA la orina en un recipiente. Este recolección continuará hasta el Dl. siguiente, a las 6:00, momento en que nuevamente orinará a fondo, pero en el recipiente. Para evitar la descomposición bacteriana de la orina (y el olor desagradable que puede producir) se puede agregar el frasco de recolección un antiséptico, como el TIMOL. Aun cuando el paciente haya sido bien instruido, habrá dos hechos qua pueden arruinar la recolección: la orina: que en paciente, no tenga el cuidado de recoger la orina cuando evacua su intestino y, si está hospitalizado... las enfermeras, auxiliares y visitas!. Estas pocas veces pueden ver un recipiente lleno de orina sin dejarse llevar por la tentación de vaciarlo. Suponiendo qua la recolección haya sido exitosa, se debe medir el VOLUMEN TOTAL emitido en 24 horas en una probeta y, de allí tornar una muestra de unos pocos mililitros. En el laboratorio se medirá la CONCENTRACION de Na+ en la muestra usando un FOTOMETRO DE LLAMA. Si la concentración de Na+ en orina es, por ejemplo, de 94 mEq/ L el volumen de orina fue de 1,530 litros en 24 horas, la excreción urinaria de Na+ (y posiblemente la ingesta) fue de (1,530 L. 94 mEq/L) = 144 mEq/día.

3) Una persona que recibe, por vía endovenosa rápida, 1,5 litros de una solución de Dextrosa al 5%.

En cada caso se hará un análisis detallado de los cambios en los volúmenes y la composición de los fluidos corporales y de la respuesta renal. Otros ejemplos se pueden encontrar en los problemas del final del capítulo.

1) Una persona que come 200 g de queso "llanero".

Todos los tipos de QUESO tienen sal, aunque en cantidades variables. Así, por ejemplo, el queso "requesón" tiene unos 60 mg de NaCl por cada 100 g de sustancia mientras que el queso de Roquefort (Blue cheese) o el queso llanero de Venezuela puede tener más de 1000 mg por cada 100 g. Supongamos , en nuestro ejemplo, que una mujer de 50 kg de peso que come 200 gramos de esta última variedad de queso. Un análisis de una muestra del queso que comió indica que contenía 1,42 g de NaCl por cada 100 g.

- Análisis del cambio de concentración de Na^+ y la osmolaridad en el EC

El queso es digerido a nivel del tracto digestivo y su Na^+ es absorbido, junto con las otras sustancias que lo componen, a nivel del intestino. Dado que el volumen de queso que esta persona comió es relativamente pequeño, podemos despreciar el agua contenida en él y suponer que, simplemente, comió NaCl y que éste pasó al EC, donde se distribuyó uniformemente. Si el queso tenía 1,42 g de NaCl/ 100 g, Como comió 200 g y cada 58,5 g de NaCl representan 1000 mmol de NaCl:

INGESTA

58,5 g NaCl ..... 1000 mmol NaCl

2,84 g NaCl ..... x = 48,5 mmol NaCl

Esto corresponde a 48,5 mEq de Na^+ y 48,5 mEq de Cl^- y , aproximadamente:

CONTROL HORMONAL DEL VOLUMEN Y COMPOSICION DE LA ORINA

La forma COMO el riñón puede, en un momento dado, excretar más o menos agua, más o menos solutos, retener o perder sodio, es algo que se comprenderá al estudiar el funcionamiento del riñón, en el Cap. 6. Sin embargo, podemos señalar, aquí, muy esquemáticamente, que estos procesos se encuentran bajo el control de dos hormonas: la HORMONA ANTIDIURETICA (ADH), que se secreta en el hipotálamo[no y se almacena en la hipófisis y la ALDOSTERONA, que es secretada por la corteza suprarrenal. A la ADH le corresponde el control de la reabsorción de agua a nivel de los túbulos colectores renales. Cuando la osmolaridad extracelular es superior a las 285-290 mOsm/L, la secreción de ADH aumenta en forma proporcional al aumento de la osmolaridad y la reabsorción de agua también aumenta, por lo que la diéresis disminuye. Por debajo de esos valores, la secreción de ADH disminuye, la reabsorción de agua también disminuye y la excreción de agua aumenta. A la ALDOSTERONA le corresponde el control de la reabsorción de Na+ en el túbulo distal. Frente a situaciones que determinan una disminución de la masa de Na+ extracelular habria un aumento de la secreción de aidosterona y la bomba de Nal / K+ del distal bmbearia más Na+ de la luz tubular a la sangre y más K+ desde la sangre a la luz. La mayor reabsorción de Na+ determine que se excrete menos Na+ y mas K+ por orina. Aunque las cosas no son tan negro y blanco como se lo acaba de pintar, esta división de funciones de eada hormona puede servir de guia para comprender aigunos fenómenos. Un elemento clave es el tiempo que necesitan cada una de las hormonas para lograr su efecto máximo. La ADH logra su efecto en cuestión de minutos u horas, mientras que la aidosterona, frente a una expoliación de Na+ necesita dias para lograr el balance. Si se analiza con cuidado la Fig. 2.2 se podra ver que allí, al comenzar la dieta hiposódica, se pierde más Na+ que el que se ingiere, hasta que sólo al cuarto o quinto dia se llega la balance. Esto es debido a la aidosterona y sus mecanismos lentos para recuperar el Na+. Sin embargo, antes de alcanzar el balance de Na+, se pierde peso, indicando una pérdida de agua corporal, producto de la inhibición de la ADH. Asi puede mantenerse la concentración de Na+ y la osmolaridad extracelular constantes.

$$\text{MASA}_{\text{Osm NaCl}} = 48{,}5 \text{ mmol} \cdot 2 = 97 \text{ mOsm}$$

Estos 48,5 mEq de Na^+ y los 97 mOsm se distribuirá en el EC de modo que si la persona tenía 50 kg de peso, su SODIO EXTRACELULAR TOTAL será de:

$$\text{MASA}_{\text{Na+ EC total}} = Na^+_{\text{EC}} + Na^+_{\text{ingerido}}$$

$$= (50 \cdot 0{,}2 \cdot 140) + 48{,}5 = 1448{,}5 \text{ mEq}$$

$$\text{MASA}_{\text{Osm EC total}} = \text{MASA}_{\text{Osm EC}} + \text{MASA}_{\text{Osm ingerida}}$$

$$= (50 \cdot 0{,}2 \cdot 290) + 97 = 2997 \text{ mOsm}$$

Si aceptamos, no habiendo la persona tomado agua, que el VOLUMEN del extracelular no se modificó, la concentración de Na^+ extracelular será de:

$$Na^+_{\text{EC}} = \frac{1448{,}5 \text{ mEq}}{10 \text{ L}} = 144{,}85 \text{ mEq/L} \approx 145 \text{ mEq}$$

y la osmolaridad extracelular será de:

$$\text{OSM}_{\text{EC}} = \frac{2997 \text{ mOsm}}{10 \text{ L}} \approx 300 \text{ mOsm/ L}$$

- Movimiento de agua entre los compartimientos

Por el aumento de la osmolaridad EC, hay un flujo de agua del IC al EC, hasta igualar las osmolaridades. La osmolaridad de equilibrio se puede calcular como si hubiera un solo compartimiento, sin divisiones en EC e IC. Así:

$$\text{Osm}_{\text{eq}} = \frac{\text{MASA}_{\text{Osm EC + IC}}}{\text{Volumen}_{\text{EC + IC}}}$$

$$Osm_{eq} = \frac{(50\ kg\ .\ 0{,}6\ .\ 290\ mOsm/L) + 97\ mOsm}{(50\ kg\ .\ 0.6)} \approx 293\ mOsm/\ L$$

La llegada de NaCl al EC aumentó la osmolaridad EC lo que, inmediatamente, al crear un gradiente osmótico, determinó un flujo de agua del IC al EC. La osmolaridad EC, que hubiera llegado a 300 mOsm/L de no haber existido flujo de agua del IC al EC, se estabiliza en 293 mOsm/ L.

Este flujo de agua determina que el volumen IC disminuya y el volumen EC aumente. El volumen IC se puede calcular asumiendo que, en todo este proceso, no ha habido ni ganancia ni pérdida de osmoles intracelulares. Entonces:

$$MASA_{IC\ inicial} = MASA_{IC\ final}$$

$$C_i\ .\ V_i = C_f\ .\ V_f$$

$$V_{IC\ final} = \frac{290\ mOsm/\ L\ .\ 20\ L}{293\ mOsm/\ L} = 19{,}795\ L$$

Esto significa que el VOLUMEN INTRACELULAR, que era de 20 litros, ha perdido 0,205 L y el VOLUMEN EXTRACELULAR, que era de 10 litros, ha ganado ese volumen y ahora es de 10,205 litros.

- Representación de acuerdo al esquema de Darrow-Yannet

En la Fig. 3.11 se pueden seguir estos cambios en los compartimientos. Desde la condición inicial, mostrada en el panel a), hasta la condición de equilibrio, mostrada en c).

- Respuesta renal

En el equilibrio esta persona queda, después de haber ingerido 200 g de queso llanero, con un EC ligeramente expandido, un IC algo reducido y una osmolaridad tanto EC como IC aumentada. Esto último determina que sienta SED. El aumento de osmolaridad también

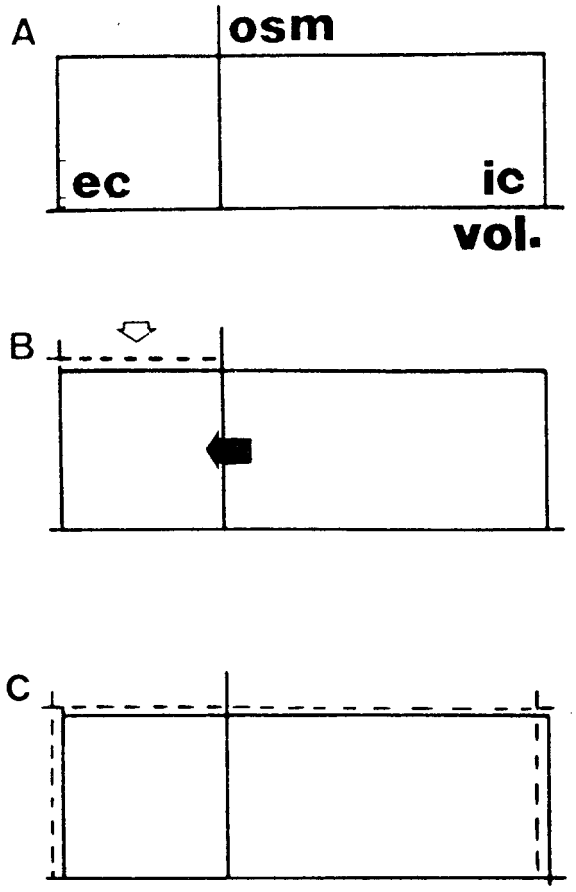


FIG 3.11 REPRESENTACION DE ACUERDO AL ESQUEMA DE DARROW-YANNET DE LOS CORPORALES DE UNA PERSONA QUE INGIERE UN ALIMENTO CON ALTO CONTENIDO DE SAL. A) SITUACION INICIAL; B) RECIBE (FLECHA CLARA) UNA MASA DE NaCl QUE LE AUMENTA LA MASA Y LA OSMOLARIDAD **ec**, SIN MODIFICAR EL VOLUMEN. ESO DETERMINA UN FLUJO (FLECHA NEGRA) DEL **ic** AL **ec**; C) SITUACION DE EQUILIBRIO, CON OSMOLARIDAD ec E ic AUMENTAD, VOLUMEN ic DISMINUIDO EL **ec** AUMENTADO

pondrá en marcha mecanismos renales que, en lo inmediato, tenderán a retener agua. Pera ello se comenzarán a producir orinas hipertónicas.

Si, por efecto de le sed, la persona bebe una cantidad de agua (¡o de cerveza!) exactamente igual al volumen que necesita para que la osmolaridad vuelva a los 290 mOsm/ L, cesará de producir orinas hipertónicas, aunque persiste la necesidad de eliminar el Na^+ ingerido. Si, por el contrario, y como es muy frecuente, la persona bebe más de lo estrictamente necesario pare llevar la osmolaridad al valor normal, la sensación de sed desaparece, la osmolaridad es inferior a los 290 mOsm/ L, y se empiezan a producir orinas hipotónicas.

Eso le permitirá seguir comiendo queso... y ¡bebiendo cerveza!. Esta situación fisiológica es conocida por todos los dueños de bares del mundo, que siempre disponen de pasapalos y picadas saladas ... ¡cerveza y baños!

2) Una persona que toma "Furosemida", un potente diurético

Un diurético sería, por definición, cualquier sustancia que aumente el volumen urinario. Son usados en Medicina para inducir una disminución del volumen y la masa osmolar extracelular, a partir, sobre todo, de un aumento en la excreción renal de agua y sodio. La Furosemida, dentro de ellos, se caracteriza por tener un efecto rapido, alcanzando su máximo en alrededor de una hora, por lo que es muy útil en situaciones de emergencia, como el edema agudo de pulmón Sin embargo, por su efecto espectacular, es un diurético muy usado entre los amantes de la automedicación. Sin la intervención de ningún médico, éste y otros diuréticos son usados para el hipotético tratamiento de la obesidad, la celulitis, la tensión premenstrual, las cefaleas, las ojeras. etc. Vale la pena, entonces, analizar cuáles son los cambios en los espacios corporales en una persona que ingiere, durante 2 días, 40 mg de Furosemida.

Para ilustrar mejor el ejemplo, tomaremos el balance de los ingresos y egresos de 3 días: 1 día ANTES de recibir el diurético (Día 0) y 2 días consecutivos DESPUES (Día 1 y Día 2)

DÍA 0: Peso corporal: 68 kg; diurétlco: no

BALANCE DE AGUA (ml/ día)				BALANCE DE SODIO (mEq / día)			
Ingresos		Egresos		Ingresos		Egresos	
Bebida	1200	Orina	1250	Dieta	130	Orina	130
Alimentos	850	P.Ins.	900				
Agua met.	300	Heces	200				
Total	2350		2350		130		130
BALANCE		**0**				**0**	

DÍA 1: Peso corporal: 68 kg; diurétlco: sí

BALANCE DE AGUA (ml/ día)				BALANCE DE SODIO (mEq / día)			
Ingresos		Egresos		Ingresos		Egresos	
Bebida	1100	Orina	2100	Dieta	120	Orina	220
Alimentos	910	P.Ins.	900				
Agua met.	300	Heces	200				
Total	2310		3200		120		220
BALANCE		**- 890 ml**				**- 100 mEq**	

DÍA 2: Peso corporal: 67 kg; diurétlco: sí

BALANCE DE AGUA (ml/ día)				BALANCE DE SODIO (mEq / día)			
Ingresos		Egresos		Ingresos		Egresos	
Bebida	1450	Orina	1900	Dieta	145	Orina	210
Alimentos	900	P.Ins.	900				
Agua met.	300	Heces	200				
Total	2650		2950		145		210
BALANCE	**-300 ml**				**- 65 mEq**		

Si ahora analizamos la situación de esta persona al final del día 2, veremos, basándonos en las pérdidas de los días anteriores:

Balance de agua: - (890 ml + 300 ml) = - 1190 ml

Balance de Na^+ = - (100 mEq + 65 mEq) = - 165 mEq

Peso corporal = PESO inicial - AGUA perdida =

= 68 kg - (0,890 kg + 0,300 kg) = 66,810 kg

- Cálculo del cambio de volumen del EC e IC

Como lo hemos hecho antes, consideremos, **por un momento**, que este volumen y esta masa perdidos han salido SOLO del EC. Haremos el cálculo para el fin del día 2.

$VOLUMEN_{EC\ fin\ dia\ 2} = VOLUMEN_{EC\ día\ 0} - VOLUMEN\ perdido$

= (68 . 0,2) - 1,190 = 12,410 litros

$MASA_{Na^+\ EC\ fin\ día\ 2} = MASA_{Na^+\ EC\ día\ 0} - MASA_{Na^+\ perdida}$

= (68 . 0.2 . 140) - 165 = 1739 mEq

Entonces, la CONCENTRACION de Na^+ EC sería de:

$$Na^+_{EC} = \frac{1739 \text{ mEq}}{12{,}410 \text{ L}} = 140 \text{ mEq/L}$$

Como se ve, la persona ha quedado, en este ejemplo, con un MASA de sodio EC disminuida, un VOLUMEN EC disminuido, pero con una concentración de Na^+ normal. Esto hace suponer que no habrá movimiento de agua entre el EC y el lC, ya que no hay gradiente de osmolaridad.

- Representación de acuerdo al esquema de Darrow-Yannet

La situación de equilibrio está representada en el panel b) de la Fig. 3.12

- Respuesta renal

No se puede hablar de una respuesta renal fisiológica, ya que muchos de los mecanismos renales están alterados por el diurético. Lo que se puede decir es que, frente a la pérdida de agua y sodio, los sistemas funcionan TRATANDO de retener agua y sodio, aumentando la reabsorción. Hay un aumento de la concentración plasmática de ALDOSTERONA, una hormona que aumenta la reabsorción de Na^+ en el túbulo distal, pero su ACCIÓN no se pondrá en evidencia mientras persista la acción del diurético. Una suspensión brusca de la toma del diurético puede provocar un ***efecto rebote*** y un brusco aumento de peso corporal. Esto lleva a muchos a seguir tomando, sin necesidad, el diurético, convirtíendose en verdaderos adictos.

- Hiponatremia por el uso prolongado de diuréticos

En el caso que acabamos de ver no hay cambios en la concentración EC de sodio. Sin embargo, y dependiendo de la respuesta individual, hay pacientes que presentan hiponatremia, en especial si han usado diuréticos asociado a una dieta hiposódica.

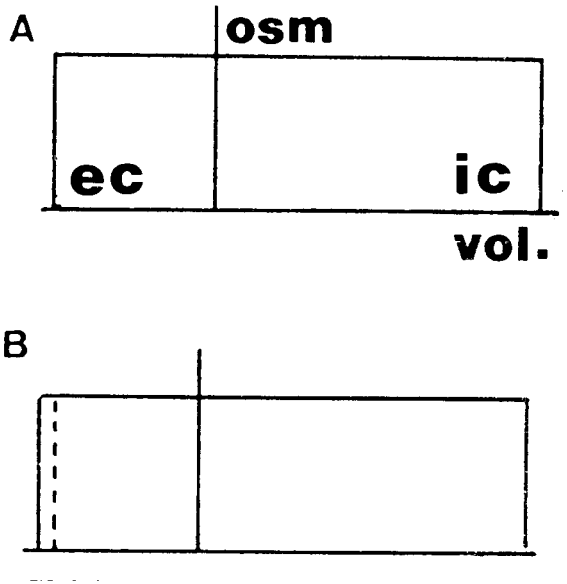


FIG 3.12 REPRESENTACION DE ACUERDO AL ESQUEMA DE DARROW-YANNET DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES DE UNA PERSONA QUE TOMA UN DIURETICO. A) CONDICION INICIAL; B) CONDICION DE EQUILIBRIO, CON MASA OSMOLAR ec DISMINUIDA, VOLUMEN EC DISMINUIDO Y OSMOLARIDAD **ic** NORMAL

Como hay una disminución de la MASA de sodio EC, todas las personas que toman diuréticos, al no poder manejar sus mecanismos renales, están más expuestas a desbalances serios. Es frecuente observar la aparición de calambres, debilidad, fatiga fácil e hipotensión. Cuando el que toma diurético va, por ejemplo, a la playa un día caluroso, la pérdida de Na^+ por el sudor y la habitual ingesta de grandes volúmenes de agua o cerveza pueden determinar una hiponatremia bastante importante.

3) Una persona que recibe, por vía endovenosa rápida, 1,5 litros de la solución de "Dextrosa al 5%".

Esta solución tiene 50 g/ L de D-Glucosa (pm 180) y es una de las soluciones llamadas ISOTONICAS, ya que tiene:

160 g/ L Glucosa ..... 1800 mmol/ L

50 g/ L Glucosa ..... x = 277,g mmol/ L ≈ 278 mmol/ L

Como es un solución no-electrolítica, la osmolaridad será igual a la molaridad, de donde:

$$OSM_{\text{glucosa 5\%}} = 278 \text{ mOsm/ L}$$

Esta solución se usa cuando se quiere dar **agua** por vía endovenosa, sin aportar sales. **No se puede inyectar agua sola**, ya que produciría una severa hipotonicidad plasmática y una hemólisis de los eritrocitos. La glucosa de la solución de glucosa al 5% rápidamente se metaboliza dando CALORIAS y AGUA. Como se sabe, 1 g de glucosa produce 4,3 kcal y 0,5 ml de agua. Por eso, al inyectar 1 litro de la solución lo que se consigue es inyectar 1,025 litros de agua.

Veamos, en una persona de 70 kg, qué cambios ocurren, a poco de inyectar 1,5 de la solución de glucosa al 5%:

$VOLUMEN_{\text{inyectado}} = 1,5 \text{ L}$

$MASA_{Na+ \text{ inyectada}} = 0$

$MASA_{\text{osmolar inyectada}} = 278 \text{ mOsm/ L} \cdot 1,5 \text{ L} = 417 \text{ mOsm}$

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE SER CAPAZ DE RESOLVER LA SITUACION DESCRIPTA EN EL PROBLEMA 3, QUE SE ENCUENTRA AL FINAL DEL CAPITULO . NO TRATE DE RECORDAR LAS CIFRAS O DATOS. RECURRA A LO ESCRITO EN ESTE CAPITULO Y LOS ANTERIORES

- Cálculo de la concentración de Na^+ EC

Como este volumen de solución va directamente a la sangre y de allí a todo el EC, se puede esperar que la concentración de Na^+ disminuya, ya que:

$$\text{CONC. }_{Na+\ EC} = \frac{\text{MASA }_{Na+\ EC}}{\text{VOLUMEN }_{EC} + \text{VOLUMEN }_{inyectado}}$$

$$= \frac{70 \,.\, 0{,}2 \,.\, 140 \text{ mEq}}{14 \text{ L} + 1{,}5 \text{ L}} = 126{,}4 \text{ mEq/ L}$$

Pese a que hay, **inicialmente**, un descenso de la concentración EC de Na^+, la OSMOLARIDAD EC no sigue, en este caso, a la concentración de Na^+, ya que la glucosa aporta osmoles. Así:

$$\text{OSM }_{EC} = \frac{\text{MASA }_{Osm\ EC} + \text{MASA }_{Osm\ inyectada}}{\text{VOLUMEN }_{EC} + \text{VOLUMEN inyectado}}$$

$$\text{OSM }_{EC} = \frac{(70 \,.\, 0{,}2 \,.\, 290 \text{ mOsm}) + 417 \text{ mOsm}}{14 \text{ L} + 1{,}5 \text{ L}} = 287 \text{ mOsm/ L}$$

Al no haber ***casi*** cambios en la osmolaridad EC, se puede aceptar que no salió ni entró agua al IC, lo que se corresponde con el carácter isotónico de la solución de glucosa al 5%

- Representación de acuerdo al esquema de Darrow-Yannet

No habiendo cambios en la osmolaridad EC, sólo habrá un aumento del volumen EC. Al metabolizarse la glucosa, la solución inyectada deja de ser isotónica, lentamente se hace hipotónica y empieza a pasar agua al IC

APROVECHE LOS ESPACIOS EN BLANCO PARA REPRESENTAR EL ESQUEMA DE DARROW-YANNET EN CADA UNO DE LOS MOMENTOS SEÑALADOS

- Cálculo de la concentración EC de glucosa

Si se acepta que la inyección de esta solución de glucosa se hizo lo suficientemente rápido como para que, prácticamente, no hubiera tiempo para metabolizarla, la concentración EC de glucosa habrá aumentado. Se la puede calcular, sabiendo que su concentración normal es de 1 g/ L.

Así:

$$\text{CONC.}_{\text{glucosa EC}} = \frac{\text{MASA}_{\text{glucosa EC}} + \text{MASA}_{\text{glucosa inyectada}}}{\text{VOLUMEN}_{\text{EC}} + \text{VOLUMEN}_{\text{inyectado}}}$$

$$\text{CONC.}_{\text{glucosa EC}} = \frac{(70 \,.\, 0{,}2 \,.\, 1\ \text{g}) + 75\ \text{g}}{14\ \text{L} + 1{,}5\ \text{L}} = 5{,}74\ \text{g/ L}$$

Una muestra de sangre de esta persona, tomada INMEDIATAMENTE después de la inyección, mostrará una hiperglucemia y una hiponatremia. Tiempo después, la hiperglucemia desaparecerá, porque la glucosa se metaboliza en el interior celular. Para que la glucosa ENTRE a la célula se necesita de la presencia de INSULINA, una hormona pancreática. En los DIABETICOS la concentración extracelular de insulina es baja y la glucosa no puede metabolizarse adecuadamente, por lo que las cifras altas de glucosa persisten por más tiempo.

- Respuesta renal

Como respuesta renal a esta inyección de glucosa al 5% habrá un aumento de la diuresis. Esto es debido, en parte, a que, una vez metabolizada la glucosa, queda un EC hipotónico. También contribuye a este aumento de la diuresis la imposibilidad inicial de reabsorber, a nivel tubular, la glucosa ofertada: hay una saturación de los transportadores de la glucosa del túbulo proximal renal (ver Cap. 6). Mientras que en los sujetos normales no hay glucosa en orina, en los diabéticos y en los que están recibiendo soluciones glucosadas por vía endovenosa, sí la hay.

HIPONATREMIA DE LOS ENFERMOS DIABETICOS

Los enfermos diabéticos no tratados tienen cifras de glucosa en sangre que están, aún en ayunas, por encima de]as cifras normales. Esta alta concentración de glucosa determinaría un aumento de la osmolaridad extracelular y un pasaje de agua del IC al EC. Las osmolaridades se equilibrarán, paro la concentración EC de Na+, principal catión en ese compartirniento, quedará disminuida. Es muy importante, en los diabéticos, saber si esa hiponatremia se debe SOLO al aumento de la glucosa o si está relacionada con otra causa. Basándose en las consideraciones hechas en esto capítulo, se puede estimar que hay una DISMINUCION de 1,5 a 2 mEq/L de Na+ en plasma por cada gramo por litro de AUMENTO en la glucemia. Así, un paciente diabético con 5 g/L de glucosa (normal = 1 g/L), puede tener entre 132 y 134 mEq/L de Na+ en plasma, en vez de los 140 mEq/L habituales.

NOTA: ¿SABE USTED LLEGAR A CALCULAR ESTA CIFRA DE 1,5 A 2 mEq/L de Na+ POR GRAMO/ LITRO EN EXCESO DE GLUCOSA? INTENTELO. Si NO, RECURRA, EN ULTIMA INSTANCIA, AL PROBLEMA 4 AL FINAL DE ESTE CAPITULO.

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAPITULO 3, CONTINUA PARTE 3

Capítulo 3 PARTE 3/3

PROBLEMAS Y PRUEBA DE AUTOEVALUACION

INDICE – PARTE 3	Pág
PROBLEMA 1	**1**
PROBLEMA 2	**5**
PROBLEMA 3	**7**
PROBLEMA 4	**9**
AUTOEVALUACION	**11**
RESPUESTAS	**16**
LECTURAS RECOMENDADAS	**16**

PROBLEMA 1

- Calcular si un paciente se encuentra en balance hidroelectrolítico.

- Estimar el volumen y composición de las soluciones de reemplazo.

En la vida habitual de un individuo sano hay, sin duda, cambios transitorios del balance hidroelectrolítico que son rápidamente compensadas por la ingesta de agua o por la formación de orinas hipo o hiperosmóticas. Una situación diferente es la de un sujeto enfermo en la que su balance debe ser MANTENIDO por medios artificiales. Esto es lo habitual en los casos de accidentados o personas que han sido sometidas a intervenciones quirúrgicas. No intentaremos aquí enseñar a los estudiantes estas técnicas, pero si señalarle los pasos a seguir para saber si el paciente está o no en balance y mostrarle cuales serían, en general, las medidas que se deberían adoptar. En el problema 1A, luego de la presentación del caso, iremos mostrando cómo obtener el resultado: lo único que se le pide es que complete los espacios en blanco. En el Problema 1B, todo quedará a cargo del estudiante.

1A Un paciente de 54 años de edad y 78 kg de peso sale de la sala de cirugía, donde fue operado de las vías biliares, quedando con un drenaje (un tubuladura que conecta su colédoco con el exterior, *drenando* bilis). El cirujano simplemente ordena:"Mantener balance hidrosalino. No agua o alimentos por vía oral en las primeras 24 horas". El médico residente indica inyectar 2 litros de NaCl 0,9% y 2 litros de solución de glucosa al 5% en 24 horas. En las primeras 24 horas se recoge lo siguiente:

1) Orina: volumen: 1520 mL

Na^+ : 80 mEq/ L K^+ : 17 mEq/ L

2) Líquido de drenaje: Volumen: 740 mL Na^+ : 123 mEq/ L K^+ : 17 mEq/ L

3) Sudor y pérdida

insensible (estimado): Volumen: 1200 mL Na^+: 0 K^+ : 0

En base a estos datos se puede hacer la siguiente tabla de balance:

EGRESOS

1) AGUA: (1+2+ 3) = ... mL

2) SODIO

2a) Na^+ orina: C_o . V_o = ... mEq

2b) Na^+ drenaje: C_d . V_d = ... mEq

2c) Na^+ total ..... mEq

3) POTASIO

3a) K^+: C_o . V_o = ... mEq

INGRESOS

4) Solución de NaCl 0,9%

4a) ..... mEq/ L de Na^+

4b) ..... mL inyectados

4c) .....mEq totales de Na^+

5) Solución de glucosa al 5%

5a) volumen inyectado: ..... mL

BALANCE

a) Volumen

negativo-positivo de ..... mL

b) Na^+:

negativo-positivo de ..... mEq

c) K^+

negativo-positivo de ..... mEq

Respuestas:

a)	3460 mL	4a)	154 mEq/L
2a)	121 mEq	4b)	2000 mL
2b)	91 mEq	4c)	308 mEq
2c)	212 mEq	5a)	200 mL
3a)	18,2 mEq	6a)	+540 mL
3b)	12,6 mEq	6b)	+96 mEq
3c)	30,8 mEq	6c)	-31 mEq

Comentario: Hay un exceso en el volumen de agua y la cantidad de Na^+ inyectados, pero esto no es muy im- portante si el paciente tiene buena función renal. Lo que hay, sí, es un déficit de K^+. El error estuvo en no dar, en alguna forma, soluciones con K^+.

1B Un hombre de 72 kg de peso comienza a trabajar en una fundición de acero, cerca de un horno. Como el ambiente tiene una temperatura cercana a los 40 ºC, se decide estudiar su balance de agua y de Na^+ durante un período de 3 horas. Durante ese lapso el obrero toma el volumen de agua que quiere y se mide el volumen perdido por perspiración y por sudor y su composición, así como el volumen y composición de la orina. Los datos obtenidos son:

EGRESOS

Perspiración: 370 mL/ 3horas

Agua de respiración: 100 mL/ 3 horas

Sudor:
- Volumen: 2900 mL/ 3 horas
- Na^+: 30 mEq/L

Orina:
- Volumen: 180 mL/ 3 horas
- Na^+ : 103 mEq/L

INGRESOS

Agua de bebida: 3,75 litros

En esas condiciones, el obrero ha tenido:

a) Un balance positivo-negativo de agua de ..... mL

b) Un balance positivo- negativo de Na^+ de ..... mEq

c) Para compensar Ia pérdida de sal se le podría recomendar que ingiera, durante el turno de 3 horas, sellos o cápsulas de NaCl. La cantidad de NaCl a ingerir es de ..... g de NaCl.

Respuestas

a) + 800 mL
b) - 88 mEq
c) 5,1 g Ω 5 g

PROBLEMA 2

Objetivo: Calcular los volúmenes y concentraciones de los compartimientos corporales luego de una situación que modifique el balance de agua.

En base a los 3 ejemplos que se han dado en el texto, usted debería poder resolver, dentro de los esquemas simples que hemos usado, la mayoría de las situaciones de desequilibrio hídroelectrolítico. En el Problema 2 A daremos un caso y señalaremos los pasos que ***podrían*** ser necesarios para llegar a los resultados. No es único camino para llegar a ellos, pero es uno de los tantos métodos a usar. En el Problema 2 B la resolución queda totalmente a su cargo.

2A A un hombre de 54 kg de peso se le solicita que done sangre para un familiar que será operado en el Hospital. En el Banco de Sangre se le extraen, de una vena del pliegue del codo, 400 mL de sangre. Poco después, el sujeto siente sed y bebe 500 mL de agua. Si sus volúmenes y las concentraciones en el EC e IC, antes de la extracción, eran normales, se pueden calcular 2 cosas: los volúmenes y concentraciones inmediatamente después de donar la sangre y los volúmenes y concentraciones después de tomar el agua.

Para ello se puede razonar en este orden:

1) ¿Cuál era el volumen EC original?
2) ¿Cuál es el volumen de agua EC extraído, considerando sólo el plasma (con 100% de agua) y un hematocrito del 45%?
3) ¿Cuál es la masa osmolar EC extraída, usando el mismo razonamiento que en 2?
4) ¿Cuál es el volumen de agua EC que queda?
5) ¿Cuál es la osmolaridad EC resultante?
6) ¿Qué volumen de agua se mueve del EC al lC o del IC al EC?
7) ¿Cuál es es volumen EC e IC luego de la extracción?
8) ¿Cuál es la osmolaridad EC e IC de equilibrio?
9) Al tomar el agua, ¿qué pasa con la osmolaridad EC e IC?
10) ¿Luego de tomar agua, qué volumen IC queda en el equilibrio?
11) ¿Luego de tomar agua, qué volumen EC queda en el equilibrio?

RESPUESTAS

1) 10,8 litros
2) 400 mL . 0,55 = 220 mL
3) 290 mOsm/ L. 0,220 L = 63,8 mOsm
4) 10,580 litros
5) 290 mOsm/ L, la misma que antes de la extracción, ya que se extrajo un líquido isotónico.
6) ninguno
7) 10,58 y 21,6 litros
8) 290 mOsm/L
9) baja a 286 mOsm/ L, ya que:

$$OSM_{EC\ e\ IC} = \frac{(54 \,.\, 0{,}6 \,.\, 290) - 63{,}8\ mOsm)}{(54 \,.\, 0{,}6) + (0{,}5 - 0{,}22\ L)} = 286\ mOsm/\ L$$

donde 0,6 es la fracción del peso corporal ocupada por agua. Se supone un primer paso en que la osmolaridad EC baja a menos de 286 mOsm/L, hay un movimiento de agua del EC al IC y se llega al equilibrio

10) 21,9 L, ya que:

$$MASA_{IC\ inicial} = MASA_{IC\ final}$$

$$V_f = V_i \,.\, C_i / C_f = (54.0{,}4) \,.\, 290/ 286 = 21{,}9\ L$$

Como el IC tenía (54 . 0,4) = 21,6 L, ha ganado 0,3 L

11) 10,28 L, ya que tenía, luego de la extracción (punto 4), 10,58 L, y se fueron al IC 0,3 L

2B Una paciente de 61 kg recibe, por vía endovenosa, 1 litro de solución de NaCl al 0,45% y 1 litro de solución de glucosa al 5%. Calcule:

a) la masa osmolar inyectada, suponiendo que en el tiempo que duró la infusión la glucosa no se ha metabolizado.

b) La osmolaridad EC e IC de equilibrio, en esas mismas condiciones.

c) El volumen EC e IC de equilibrio, en esas mismas condiciones

Respuestas:

a) 422 mOsm
b) 286 mOsm/L (usando g = 0,94
c) 13,84 litros y 24,757 litros

PROBLEMA 3

Objetivo:

- Determinar los volúmenes y con-centraciones de los compartimientos corporales luego de una situación que modifique el balance de agua y de electrolitos.

ESTE PROBLEMA ESTA PLANTEADO DE UNA FORMA DIFERENTE A LOS ANTERIORES: NO SE DARAN LOS DATOS DE PESO, VOLUMENES, CONCENTRACIONES, ETC. HABITUALES, SINO QUE SIMPLEMENTE SE INDICARA LA SITUACION EN QUE SE ENCUENTRA LA PERSONA Y SERA USTED MISMO QUIEN COMPLETE LA INFORMACION, PREFERIBLEMENTE CON SUS DATOS PERSONALES.

3A Un estudiante de Fisiología sale a navegar por el Mar Caribe en una pequeño bote a motor. El mar está calmo y aleja varias millas de la costa. Ya casi al mediodía, el motor se detiene y no hay modo de volverlo a poner en marcha. Bastante preocupado, mira alrededor y sólo ve agua. Como ha dejado familiares y amigos en la playa sabe que, tarde o temprano, lo saldrán a buscar. Lo cierto es que se hace de noche y no lo han rescatado. A la mañana siguiente, 24 horas después de haber salido a pasear, sigue en su bote, muy angustiado y sediento. Recordando lo que le enseñaron en Fisiología, razona:

a) Yo, ayer, cuando salí en el bote, pesaba ..... kg

b) Hacía bastante calor, así que debo haber sudado unos ..... litros.

c) El sudor debe haber tenido una osmolaridad de ..... mOsm/L .

d) Por lon tanto, perdí ..... mOsm por el sudor.

e) Oriné cerca de ..... litros

f) Esa orina no era muy concentrada, de modo que debe haber tenido una osmolaridad de ..... mOm/L

g) Por orina, debo haber perdido unos ..... mOsm

h) Pongamos que por respiración perdí ..... mL

i) Imaginemos que por perspiración perdí .. . mL

j) Entonces, he tenido un balance negativo de agua de ..... litros!!

k) Y un balance negativo de solutos de ..... mOsm !!

l) Entonces, mi EC se ha concentrado, ha pasado agua del IC al EC y mi osmolaridad intra y extracelular, en este momento, debe ser de unos ..... mOsm/ L. ¡¡Con razón tengo sed!!

m) Mientras sigue esperando, trata de recordar lo que leyó, alguna vez, sobre beber o no agua de mar. Razona: si no bebo, me sigo concentrando, pero si bebo, como el agua de mar tiene una osmolaridad de 1000 mOsm/ L, mi osmolaridad aumentará más todavía. ¿Cuánto más? ¿Mucho? Quizas no... Supongamos que me tomo nada más que medio litro. Mi osmolaridad EC e IC (en equilibrio. como decían en clase)

será de ..... mosm/ L. ¡ Mejor me mojo la CABEZA con agua !!

n) Ya casi convencido de que morirá deshidratado, promete que la próxima vez no saldrá sin agua, motor auxiliar, remos y bengalas. Una voz lo saca de su depresión. Es su hermano, que desde otro bote la dice: "¡Eh...! ¿no quieres una cerveza? No pudiendo creer lo que oye, piensa: lo que yo ahora necesito no es una cerveza sino ..... litros! Si me tomo todo eso, mi osmolaridad plasmática bajaría de ..... mOsm/L, que es la tengo ahora, a ..... mOsm/L. Si.....

Los familiares y amigos, convencidos que el sol "le afectó la cabeza", lo trasladan a la Medicatura, mientras nuestro héroe sigue calculando, .. calculando ...

PROBLEMA 4

Objetivo

- Verificar que los pacientes diabéticos, con hiperglucemia, presentan hiponatremia.

En la Nota Aparte "Hiponatremia de los enfermos diabéticos" se señaló que un aumento de la concentración de glucosa en el EC puede determinar una hiponatremia. Estos es debido a que la glucosa, máxime en estos casos, puede considerarse un soluto extracelular. En ausencia de INSULINA, la hormona que falta en los diabéticos (en especial en los tipo I o insulino-dependientes), la glucosa se acumula en el EC y su osmolaridad aumenta. Por gradiente osmótico pasa agua del IC al EC y todos los componentes normales del EC se diluyen, entre ellos el Na^+· En el problema siguiente se hará un cálculo APROXIMADO de en CUANTO disminuye la concen-tración de Na^+ en un diabético.

4A Un paciente de 67 años y 70 kg de peso ingresa al hospital para ser tratado por su diabetes. Un análisis de sangre muestra los siguientes elementos significativos:

Glucosa: 500 mg/dL

Na^+ = 129 mEq/ L

La **pregunta** es: ¿la hiponatremia es por la diabetes o por otra causa? Para decidir esto se calcula que:

a) El volumen EC, para ese peso, debe ser de .....litros.

b) Si la osmolaridad fuera de 290 mOsm/L la masa osmolar EC sería de ..... mOsm.

c) Como la cifra de glucosa EC normal es de 1 g/L y el paciente tiene ..... g/ L, tiene un exceso de ..... mOsm por cada litro EC.

d) Entonces, hay una masa osmolar EC, debida a la glucosa de .... mOsm, que se agrega a la masa osmolar EC normal, por lo que la masa osmolar TOTAL EC será de .... mOsm.

e) Entonces, si no hubiera MOVIMIENTO DE AGUA ENTRE lC e EC, la osmolaridad EC sería de ..... mOsm.

f) Eso determinaría un movimiento de agua desde el lC al EC, hasta llegar a una osmolaridad de equilibrio de .... mOsm/L.

g) Para llegar a ese equilibrio, el volumen EC debe ser ahora de .... litros.

h) Con ese volumen, la concentración de Na^+ tiene que ser de ..... mEq/ L.

Respuestas

a) 14 litros; b) 4060 mOsm
c) 5g/L y 22,2 mOsm; d) 311 mOsm y 4371 mOsm
e) 312 mOsm/L; f) 297 mOsm/ L
g) 14,7 litros ; h) 133 mEq/ L.

NOTA: *es un cálculo aproximado ya que el aumento de masa EC de glucosa no es brusco, como ocurría en la inyección de la solución glucosada al 5% y hay siempre una regulación de volumen celular. De todos modos, se comprueba que decir que por cada 1 g/ L de exceso de glucosa en plasma hay una disminución de 1,5 a 2 mEq / L de* Na^+ *es correcto.*

AUTOEVALUACION

*LOS **PROBLEMAS** QUE HEMOS VENIDO RESOLVIENDO HASTA AQUI SON, COMO SE COMPRENDE, LA PARTE MAS IMPORTANTE DE CUALQUIER EXAMEN. SIN EMBARGO, LAS **PREGUNTAS** SIGUIENTES TRATARAN DE EVALUAR ALGUNOS ASPECTOS EN UNA FORMA NO NUMERICA. SON TEMAS DE LOS TRES PRIMEROS CAPITULOS Y SE HA PREFERIDO NO PONERLOS EN UN ORDEN DETERMINADO.*

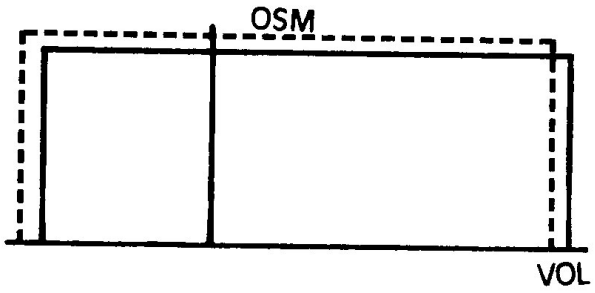
PREGUNTA 1 Un obrero se encuentra trabajando al sol y suda profusamente. Una análisis de los compartimientos corporales, efectuado después de varias horas de trabajo y sin haber bebido agua, mostraría (el signo (+) significa aumento, el signo (-) disminución y el signo (=) que no hubo cambio) (señale la línea donde TODAS las opciones son correctas).

	Osmolaridad EC	Volumen EC	Osmolaridad IC	Volumen IC
a)	+	+	+	+
b)	-	-	+	-
c)	+	+	-	+
d)	-	+	-	+
e)	-	+	=	-

PREGUNTA 2 La concentración de proteínas plasmáticas y el hematocrito pueden ser tomados, hasta cierto punto, como indicadores del estado de hidratación de un individuo. Supongamos que a una persona, sin ninguna alteración hidroelectrolítica previa, se le inyectan 3 litros de una solución isotónica de NaCl. Un análisis de sangre efectuado inmediatamente después mostrará (señale la línea con las opciones correctas).

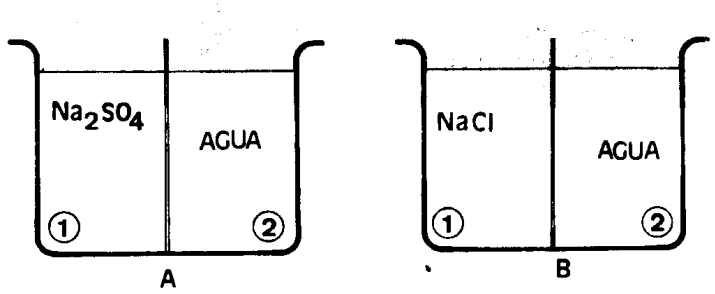
	Proteínas	Hematocrito
a)	+	+
b)	+	=
c)	=	=
d)	-	-
e)	-	=

PREGUNTA 3 Este esquema de Darrow-Yannet corresponde, muy posiblemente, al cuadro hidroelectrolítico de un paciente que señale lo correcto).



a) Recibió una inyección endovenosa de una solución hipertónica
b) Bebió rápidamente un gran volumen de agua
c) Perdió solutos y agua en una proporción similar a la existente en el E(
d) Perdió Na^+ sin perder agua.
e) sufrió una hemorragia.

PREGUNTA 4 En el recipiente A de la figura siguiente se ha puesto, en el lado 1, una solución de Na_2SO_4 50 mmol/ L y en el lado 2, agua. En el recipiente B se ha puesto, del lado 1, una solución de NaCl 100 mmol/ L y en el lado 2, también agua.



La membrana, que es la misma en ambos recipientes, tiene un coeficiente de reflexión de 1 para el $SO_4^=$, de 0,55 para el Na^+ y de 0,55 para el Cl^- . Tomando coeficientes **g** como iguales a 1 para ambas sales, se puede razonar que el descenso crioscópico (Δtc) de la solución que se encuentra en el lado 1, la diferencia de presión osmótica efectiva (Πef) y el flujo de agua de 2 hacia 1 (**J21**) son:

	Δt_c	Π_{ef}	J_{21}
a)	A > B	A > B	A > B
b)	A < B	A < B	A < B
c)	A < B	A > B	A > B
d)	A < B	A > B	A < B
e)	A > B	A < B	A < B

PREGUNTA 5 El potencial eléctrico de una célula se encuentra próximo siempre al potencial del ion (señale la correcta)

a) Que es transportado activamente
b) Al que la célula es impermeable
c) Que presenta la mayor permeabilidad
d) Que tiene la mayor diferencia de concentración entre el IC y el EC.
e) Que se encuentra en mayor concentración en el IC.

PREGUNTA 6 El mecanismo más importante de salida de Na^+ de la célula es (señal la respuesta correcta)

a) pasivo, en el que la sustancia atraviesa la membrana por poros y en el que el flujo tiende a un máximo al aumentar la concentración
b) activo, en el que la sustancia atraviesa la membrana utilizando transportadores y en el que el flujo aumenta linealmente con la concentración
c) pasivo, en el que las sustancia atraviesa la membrana a través de poros y el que el flujo aumenta linealmente con la concentración
d) pasivo, en el que la sustancia atraviesa la membrana utilizando transportadores y en el cual el flujo tiende a un máximo al aumentar la concentración
e) activo, en el cual la sustancia atraviesa la membrana utilizando transportadores y el flujo tiende a un máximo al aumentarse la concentración

Pregunta 7 La ouabaina determine que la diferencia de potencial **(AV),** la concentración de Na+ intracelular **(Na' IC),** el flujo de Na+ de adentro hacia afuera **(Jio) y** el flujo de Na+ de afuera hacia adentro **(Joi)** sufra las siguientes modificaciones (señale la linea en que todas las opciones son correctas)

	ΔV	Na+ IC	Joi	Jio
a)	**=**	**+**	**+**	**-**
b)	**-**	**+**	**-**	**=**
c)	**-**	**=**	**+**	**-**
d)	**+**	**-**	**-**	**=**
e)	**-**	**+**	**-**	**-**

PREGUNTA 8 Un hombre esrá recibiendo, en su dieta habitual, unos 150 mEq de Na+ por dia. Por razones médicas es colocado en una dieta de 20 mEq de Na+ por dia. En los primeros dias de esta dieta el paciente nota una pérdida de peso. Esto es debida a (señale la correcta)

a) Adelgazamiento, ya que el Na+ contdbuye a fijar las grasas.
b) A un balance negativo de agua, ya que al ingerir menos Na+ bebe menos agua.
c) A un balance negativo de agua, tendiente a compensar el aumento de osmolaridad plasmática.
d) Adelgazamiento, ya que al comer con poca sal, lo insipido de los alimentos le hace comer menos.
e) A un balance negativo de agua, tendiente a compensar la disminución de la osrnolaridad plasmática.

PREGUNTA 9 En una célula determinada, sabiendo las concentraciones intra y extracelulares, se puede establecer, parara cada uno de los iones, el potencial eléctrico de equilibno **(Vion)** y, comparándolo con el potencial de membrana **(Vm),** saber si el ion está en equilibdo **(eq)** o no, si tiende a salir **(S)** o a entrar en la célula **(E)** y si necesita una bomba y en qué sentido, si haciendo salir **(S)** o entrar **(E)** el ion. En el siguiente cuadro, analice todas las lineas ***y*** en la última columna señale si todas las opciones son correctas **(C)** o incorrectas (**I**)

	ion	Vion (mV)	Vm (mV)	eq	Tiende a	bomba	C ó I
a)	Na+	+61	-70	no	E	S	
b)	Cl-	-85	-85	sí	0	no	
c)	Na+	+23	-23	sí	0	no	
d)	Cl-	-85	-90	no	E	S	
e)	HCO_3-	-32	-90	no	E	S	
f)	HCO_3-	-60	-40	no	E	S	
g)	HCO_3-	-32	-90	sí	E	E	
h)	K+	-80	-89	sí	E	S	
i)	K+	-85	-90	no	E	S	
j)	K+	-92	-90	no	sí	E	

Pregunta 10 En una persona que tiene, por alguna razón, una osmolaridad EC de 310 mOsm/L, ocurren cambios en la secreción de **ADH**, en la reabsorción de agua en los túbulos renales **(Ragua),** en el volumen (**V**) de orina y en su osmolaridad (**Osm orina**) Señale la línea que contiene todas las opciones correctas.

	ADH	Ragua	V	Osm orina
a)	-	-	=	+
b)	+	+	-	+
c)	+	-	-	-
d)	-	+	-	+
e)	+	+	+	-

Respuestas prueba de autoevaluación

1) b	**2) d**	**3) a**	**4) c**	**5) e**
6) e	**7) e**	**8) e**	**9a) C**	**9b) C**
9c) I	**9d) I**	**9e) I**	**9f) C**	**9g) C**
9h) I	**9i) C**	**9j) C**	**10) b**	

LECTURAS RECOMENDADAS

Dos clásicos:

- **Fisiología del Riñón y los fluidos corporales**
  RF Pitts, Editorial Panamericana, S.A. 1976

- **Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism**
  MH Maxwell y CR Kleeman
  McGraw Hill Book Co, New York, 1976

Manual de Fisiología y Biofísica para estudiantes de medicina
R. Montoreano – Edición electrónica 2002

FIN DEL CAPITULO 3

Capítulo 4 PARTE 1/3

4.1 LAS CELULAS LOS EPITELIOS Y LA REGULACION DE LOS FLUJOS DE AGUA, DE SOLUTOS Y DE LOS PRODUCTOS DE SECRECION

En la parte final del Capítulo 2 se señaló que los epitelios son algo más que un conjunto de células y que presentan características muy notables, en especial por la **polaridad** de las caras de las células que los componen. Lo que nos corresponde decir ahora es que estos epitelios no sólo nos **proteguen** de mezclarnos con el medio ambiente, sino que **regulan** qué y cuánto incorporamos a nuestro medio interno. Así, un sapo metido en su charco no bebe agua por la boca, sino que incorpora por la piel, un epitelio, agua y sales. De cuánta agua agua y sal entre depende si el sapo logra su **balance** y depende, en este caso, de la acción de dos **hormonas**: la antidiurética y la aldosterona. Un hombre bebe litros de cerveza y al poco tiempo los ha eliminado, porque unas hormonas han actuado sobre el epitelio de sus túbulos renales, haciendo que se produzca un gran volumen de orina. Si suda, llora, segrega jugo gástrico, reabsorbe Na^+, etc. es porque las hormonas y las moléculas liberadas por las terminales nerviosas han actuado sobre los epitelios.

- ¿Qué es un epitelio?

Pero, bueno es reconocerlo, todavía no hemos respondido a la pregunta más elemental... ¿QUE ES UN EPITELIO? El nombre EPITELIO sólo quiere decir "el tejido que está arriba", el que ***"recubre"*** los órganos. El epitelio intestinal es el conjunto de células que recubren, por la cara interna, al intestino y SEPARA el contenido intestinal del compartimiento corporal, el epitelio de los túbulos renales SEPARA el fluido tubular de la sangre de los capilares peritubulares, el epitelio de los canalículos biliares separa la bilis de la sangre, el epitelio del estómago separa el contenido estomacal de la sangre y el compartimiento corporal, etc., etc. (Fig. 4.1)

Por debajo de la capa de **células epiteliales** se ubican, por lo general, la **lámina densa**, las **capas musculares** y la **capa serosa**, con sus capilares. ¿Se puede decir, entonces, simplemente, que los

INDICE - Parte 1 — Pág

4.1 LAS CELULAS, LOS EPITELIOS Y LA REGULACION DE LOS FLUJOS DE AGUA, DE SOLUTOS Y DE LOS PRODUCTOS DE SECRECION	1
4.2 EPITELIOS SECRETORIOS Y EPITELIOS DE REVESTIMIENTO	2
4.3 LA CAMARA DE USSING Y EL ESTUDIO DE LOS EPITELIOS	2
4.4 EL TRANSPORTE ACTIVO DE Na^+ Y LAS FUERZAS IMPULSORAS	4
4.5 LA POLARIDAD DE LAS MEMBRANAS DE LAS CELULADS EPITELIALES	4
4.6 EL CIRCUITO EQUIVALENTE DE UN EPITELIO	6
4.7 EPITELIOS CERRADOS Y ABIERTOS	7
4.8 REGULACION DE LOS FLUJOS	9
4.9 MOLECULAS Y RECEPTORES	11

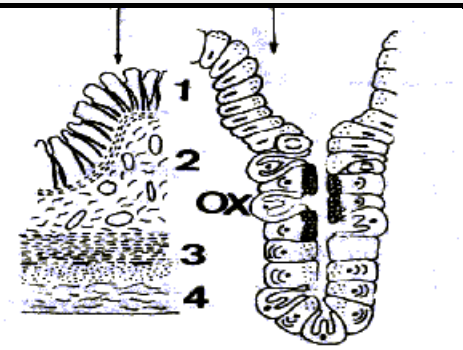


FIG. 4.1 A LA IZQUIERDA: CORTE DE LA PARED DEL ESTOMAGO CON **1**: GLANDULAS MUCOSAS; **2**: SUBMUCOSA; **3**: CAPA MUSCULAR; **4**: SEROSA. A LA DERECHA: DETALLE DE UNA GLANDULA MUCOSA CON LAS CELULAS PARIETALES. **OX**: CELULAS PARIETALES U OXINTICAS, SECRETORAS DE ACIDO CLOHIDRICO

epitelios son BARRERAS que separan 2 compartimientos? No, los epitelios son algo más que barreras en la medida que participan en el volumen y la composición de uno o de los dos compartimientos que ellos separan. Así, el epitelio del estómago es una poderosa barrera que impiden que el contenido ácido del estomago, de pH 1,0, se mezcle con la sangre de pH 7,4. Pero, este medio ACIDO no es sólo mantenido por el epitelio sino que es CREADO por ese mismo epitelio, a traves de la SECRECION de las celulas oxínticas. En el caso del intestino, por ejemplo, la cosa se complica aún más: funciona como BARRERA para ciertas sustancias, como las proteínas; tiene SECRECION, produciendo el jugo intestinal y tiene ABSORCION de sustancias como aminoácidos, monosacáridos y ácidos grasos. Participa, entonces, en la formación de un compartimiento, el del contenido intestinal y, al mismo tiempo, contribuye, con otros epitelios, en la formación, conservación y mantenimiento de otro compartimiento, el extracelular.

4.2 EPITELIOS SECRETORIOS Y EPITELIOS DE EVESTIMIENTO.

A pesar que todos los epitelios combinan, en mayor o menor grado, las funciones descritas, hay epitelios a los que se les reconoce funciones claramente secretorias, como el epitelio de los folículos de la glándula tiroidea, el de la suprarrenal, el de los acinos pancreáticos, etc. (Fig. 4.2) No regulan, al menos por el volumen y composición de sus secreciones, el compartimiento corporal. Segregan, sí, desde las células, un producto de secreción que puede ser una enzima, como las digestivas, una solución como las glándulas sudoríparas o una hormona. En cambio, los epitelios de revestimiento son los que reunen todas las características de separar y regular la composición de 2 compartimientos. Son los que recubren la superficie de los alvéolos, los túbulos renales, el intestino, etc.

4.3 LA CAMARA DE USSING Y EL ESTUDIO DE LOS EPITELIOS

Para pasar de una descripción histológica de los epitelios a otra biofísica o fisiológíca, fue una gran ventaja disponer de un sistema que permite medir, CON FACILIDAD, cosas tales como la diferencia de potencial eléctrico, la resistencia eléctrica, los flujos de agua y de solutos y cómo estos son modificados por los agentes físicos, las drogas y las hormonas. En 1949 H.H. Ussing (Acta Physiol Scand, 17: 1 y Acta Physiol Sand 23: 110-127, 1951)) usó una cámara como la que muestra la Fig. 4.3

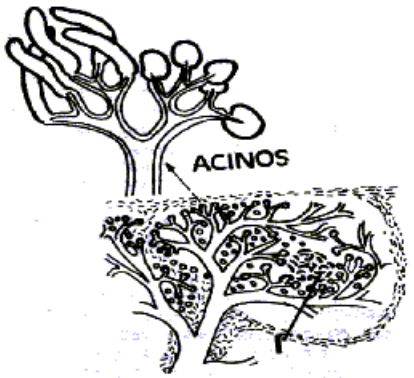


FIG. 4.2 PANCREAS: ESQUEMA DE UN LOBILILLO CON MULTIPLES ACINOS. LAS CELULAS ACINARES SEGREGAN JUGO PANCREATICO A LA LUZ INTESTINAL. I: UN ISLOTE DE LANGERHANS: SEGREGA HORMONAS HACIA LA SANGRE

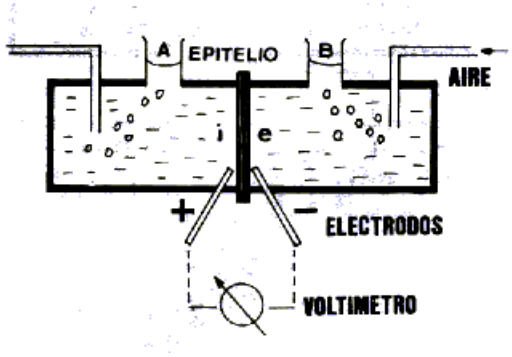


FIG. 4.3 CAMARA DE USSING. LAS DOS PIEZAS SON MANTENIDAS EN POSICION POR UN SOPORTE. LOS ELECTRODOS PERMITEN CONECTAR UN VOLTIMETYRO Y MEDIR LA DIFERENCIA DE POTENCIAL ENTRE LA CARA INTERNA (**i**) Y LA EXTERNA (**e**) DE UN EPITELIO. EL AIRE ES PARA MANTENER EL TEJIDO OXIGENADO Y MEZCLAR LA SOLUCION

.

Se trata de dos piezas plásticas separadas que permiten colocar, entre ambas, un epitelio aislado y crear dos compartimientos. Por medio de los electrodos se puede medir la diferencia de potencial entre ambas caras y por los agujeros (A y B) introducir sustancias y retirar muestras. Originalmente, como membrana se usó un trozo de PIEL DE RANA, un tejido que, se sabía, tenía una diferencia de potencial electrico entre sus caras y que transportaba Na^+ desde la cara externa a la interna (Ver Nota Aparte: LAS RANAS EN EL ESTUDIO DE LA FISIOLOGIA).

Los hallazgos básicos de y de todos los que, luego, usaron esta preparación, fueron los siguientes:

a) Existe una **diferencia de potencial** de 60 o más milivoltios (mV) entre el lado interno de la piel (el que está en contacto con la cavidad peritoneal de la rana) y el lado externo, siendo positivo el lado interno.

b) Esta diferencia de potencial no es un potencial de difusión ya que se la encuentra en ausencia de gradiente de concentración, como cuando las soluciones que bañan la cara externa e interna son las mismas.

c) Hay un **flujo neto de Na^+ del lado externo al interno**, aun en ausencia de gradiente de concentración y de potencial eléctrico.

Este flujo neto de Na^+ se mide utilizando, (Fig. 4.4) simultäneamente, dos isótopos radiactivos del Na^+: el $^{22}Na^+$ y el $^{24}Na^+$, de los que ya hablamos en el Cap. 2. Si C_e, la concentración de Na^+ del lado de afuera, es igual a C_i, la concentración de Na^+ del lado de adentro y ΔV, la diferencia de potencial, se logra (ver Nota Aparte: LA CORRIENTE DE CORTOCIRCUITO) que sea cero, no hay, en esas condiciones, fuerzas impulsoras para el Na^+ en las soluciones. Entonces, el INFLUJO de Na^+ (J_{ei}) debería ser igual al EFLUJO de Na^+ (J_{ie}) y el flujo neto igual a cero. Si, pese a esa ausencia de gradiente electroquímico, sigue existiendo un flujo neto trasepitelial de Na^+, eso es evidencia que hay un TRANSPORTE ACTIVO DE SODIO.

d) Bajando la temperatura o agregando inhibidores metabólicos desaparece el flujo neto de iones y el potencial eléctrico.

e) La resistencia eléctrica de este tejido es del orden de los 1500-3000 ohms.cm^2 (Ver la Nota Aparte: VOLTAJE, INTENSIDAD Y RESISTENCIA EN EPITELIOS AISLADOS)

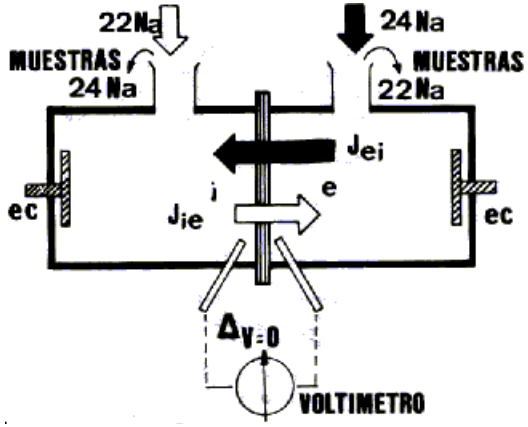


FIG. 4.4 EL FLUJO NETO DE Na+ SE DETERMINA EN LA CAMARA DE USSING MIDIENDO SIMULTANEAMENTE LOS FLUJOS UNIDIRECCIONALES (INFLUJO JeI – EFLUJO Jie) USANDO 2 ISOTOPOS DEL SODIO. EL Jneto SERÁ Jneto = Jei – Jie. PARA ELLO SE AGREGA EL ISOTOPO DE UN LADO Y SE RECOGEN, CADA CIERTO TIEMPO, MUESTRAS DEL OTRO LADO. LA ACTIVIDAD RADIACTIVA SE MIDE Y PARA EVITAR LA PRESENCIA DE FUERZAS IMPULSORAS PASIVAS LAS CONCENTRACIONES DE Na+ SON IG\UALES EN AMBOS LADOS Y LA DIFERENCIA DE POTENCIAL SE ANULA HACIENDO PASAR UNA CORRIENTE POR LOS ELECTRODOS (CORRIENTE DE CORTO CIRCUITO – CCC)

Hans H. Ussing (1911-2000)

Los trabajos de H.H. Ussing significaron un tremenda avance en el conocimiento sobre el funcionamiento de los epitelios y por eso es considerado el padre de todos los "epiteliólogos" . Desde su laboratorio en Copenhagen desarrolló, con K. Zerahn, la camara que conocemos y, al mismo tiempo, concibió el modelo de las dos membranas que fue ampliamente aceptado y usado para explicar el funcionameinto de los epitelios. Un número del Journal of Membrane Biology (184: No. 3, 2001) está dedicado a su memoria con artículos que reflejan la evolución de los conocimiemtos en este campo en los 50 años que han pasado desde la primera publicación

4.4 EL TRANSPORTE ACTIVO DE Na^+ Y SUS FUERZAS IMPULSORAS.

Las conclusiones que se pueden sacar de los hallazgos anteriores ya han sido adelantadas: la piel de rana tiene un transporte activo de Na^+ desde el lado externo al interno. Pero, no nos precipitemos, y analicemos TODOS los factores y fuerzas impulsoras que **pueden** estar en juego.

Posibilidad 1) El Na^+ pasa de la cara externa a la interna por difusión. Falso: el Na^+, ya se dijo, tiene un flujo neto hacia la cara interna aun cuando $C_i = C_e$. Es más, está demostrado que el Na^+ sigue pasando hacia adentro aun cuando la concentración en la cara externa sea de 20 mEq/L y de 120 mEq/L en la interna: hay un flujo en contra de un gradiente de concentración.

Posibilidad 2) Hay un flujo de Na^+ por fuerzas eléctricas (electrodifusión) Falso: el potencial de la cara interna es positivo y es hacia allí donde va el Na^+. Hay que pensar que es el pasaje de Na^+ el que determina la aparición del potencial y no al revés.

Posibilidad 3) Hay un flujo de agua que arrastra Na^+. Falso: El flujo neto de Na^+ puede ocurrir en su ausencia.

Otra vez, entonces, SOSPECHAMOS que hay transporte activo PORQUE las fuerzas pasivas no pueden explicar cómo es que se mueve Na^+ de la cara externa a la interna. Lo comprobamos con las pruebas de inhibicion.

4.5 POLARIDAD DE LAS MEMBRANAS DE LAS CELULAS EPITELIALES.

Decir que HAY un transporte ACTIVO transepitelial de Na^+ en la piel de rana o en cualquier otro epitelio, no soluciona nuestro problema. Piénsese en una celula aislada: el transporte es activo de Na^+ y de K^+, a traves de la bomba y, por lo tanto, (Fig. 4.5) la célula bombeará Na^+ del IC al EC y K^+ del EC al IC **por toda su superficie**. ¿Por qué, entonces, si ponemos esas celulas formando un epitelio (Fig. 4.6) aparece un potencial que es positivo en la cara interna y negativo en la externa y un flujo transepitelial neto de Na^+?

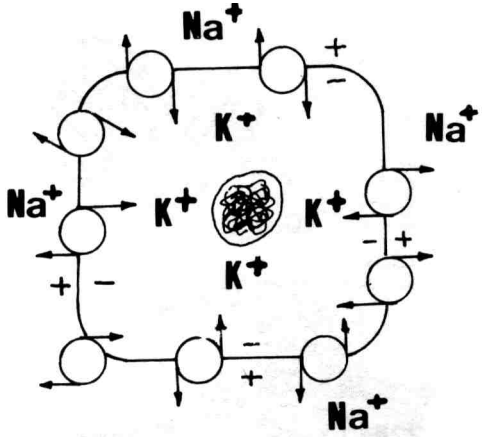


FIG. 4.5 EN UNA CELULA AISLADA, LAS BOMBAS DE SACAN Na+ Y METEN K+ POR TODA LA SUPERFICIE. LAS PERMEABILIDADES SON LAS MISMAS EN TODAS LAS CARAS Y SOLO SE PUEDE VER UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL ENTRE EL INTERIOR (-) Y EL EXTERIOR CELULAR (+)

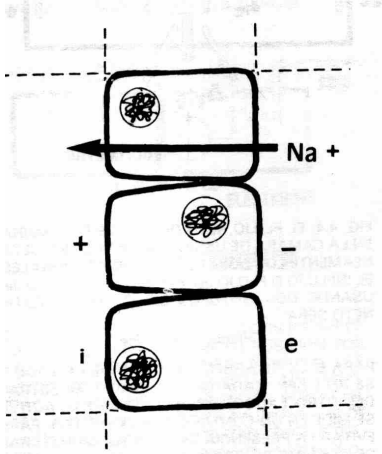


FIG. 4.6 EN LAS CELULAS ORGANIZADAS EN EPITELIO PUEDE APARECER UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRICO ENTRE LAS DOS CARAS DEL EPITELIO Y HAY UN FLUJO IONICO (POR LO GENERAL, SODIO)

Para entender esto midamos ya no sólo el potencial de la cara externa e interna de la piel sino también el potencial intracelular. La Fig. 4.7 muestra que en la solución **i** el potencial es de 60 mV, que en la solucion **e** el potencial es cero (es la que se toma como referencia) y que el interior celular es de -90 mV. Midamos ahora la CONCENTRACION de Na^+ en el interior de las células de este epitelio. Es, como en todas las celulas, muy bajo, cerca de los 10 mEq/L. Conclusión: hay, a través de la membrana de la cara externa, un gradiente electroquímico que tiende a meter Na^+ a la celula.

Localizemos, con métodos histoquímicos, la ATPasa Na^+/ K^+ dependiente, las bombas de Na^+. Veremos que están ubicadas, en su gran mayoría, en la cara de las células que mira hacia el interior de la piel (Fig. 4.7). Conclusión: las celulas sacan Na^+ y meten K^+, POR TRANSPORTE ACTIVO, sólo por la cara interna.

Se puede ahora arman un MODELO (Fig. 4.8) que funcione de este modo: el Na^+ entra a la célula por su **cara externa a favor de fuerzas pasivas** y sale por su **cara interna por fuerzas activas**. Resultado: un flujo neto de Na^+ desde la cara externa de la piel de rana a su cara interna. Pensando en una rana entera, moviéndose en la charca en que vive, hay un flujo neto de Na^+ desde afuera hacia adentro (Fig. 4.9)

La PERMEABILIDAD al Na^+, para que este modelo, funcione, también debe ser diferente. La cara externa debe ser permeable al Na^+ para permitir su difusión, mientras que la membrana interna debe ser poco permeable al Na^+, de modo que el Na^+ que se bombee no vuelva a entrar. Estas permeabilidades diferentes existen y han sido comprobadas haciendo vesículas aisladas de membrana interna o externa.

- El flujo transepitelial de cloruro

La descripción que hemos hecho del transporte de Na+ a través de un epitelio puede aplicarse, con las adaptaciones necesarias, a una variedad de epitelios y eso lo veremos cuando tratemos los epitelios digestivos y renales. Para el cloruro, y volviendo a la rana, lo cierto es que ésta no absorbe, desde la charca, Na^+ solo sino que incorpora, a su medio interno, NaCl. ¿Por qué mecanismo pasa el Cl^- de afuera hacia adentro? Lo más sencillo de pensar es que el Cl^- es arrastrado por gradiente eléctrico (Fig. 4.9): el flujo neto de Na^+ ha creado una diferencia de potencial en la cual el lado interno tiene signo (+) .

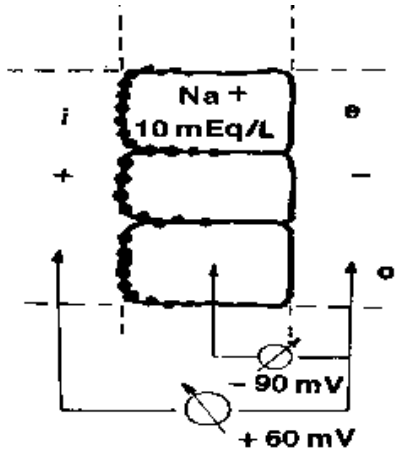
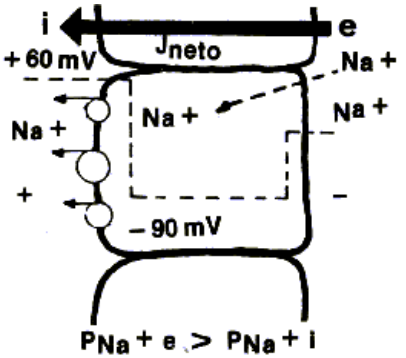


FIG. 4.7 EN ESTE EPITELIO LAS BOMBAS DE Na+ / K+ ESTAN LOCALIZADAS (PUNTOS NEGROS) PREFERENTEMENTE EN UNA DE LAS CARAS DE LAS CELULAS. LA DIFERENCIA DE POTENCIAL ENTRE EL INTERIOR Y EXTERIOR CELULAR NO ES MISMA ENTRE **i** Y EL IC QUE ENTRE EL **e** Y EL IC, POR LO QUE APARECE UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL ENTRE EL LADO DE AFUERA Y EL LADO DE AFUERA DEL EPITELIO.

FIG. 4.8 EL MODELO DE TRANSPORTE DE Na+ EN UN



EPITELIO. EL Na+ ENTRA POR LA CARA **(e)** A FAVOR DE SU GRADIENTE ELECTROQUIMICO Y A TRAVES DE UNA MEMBRANA DE ALTA PERMEABILIDAD. SALE POR LA CARA (**i**) POR TRANPORTE ACTIVO. LA LINEA PUNTEADA MARCA EL PERFIL DE POTENCIAL, NOTESE QUE EL INTERIOR CELULAR ES NEGATIVO CON RESPECTO A **(e)** Y A (i), PERO ES POSIITIVO CON RESPECTO A (**i**)

Si pasa **por las células** (vía celular) o **entre las células** (vía paracelular) (Fig. 4.9), si utiliza o no un transportador ubicado en la membrana, si en algún epitelio hay un transporte activo de Cl^-, son otros problemas que tendremos que ir resolviendo. Por ahora digamos que, **en este modelo**, el Cl^- se mueve por FUERZAS PASIVAS.

4.6 EL CIRCUITO ELECTRICO EQUIVALENTE DE UN EPITELIO

Nótese que, al referirnos a epitelios aislados en cámaras de Ussing, hemos hablado de potenciales eléctricos (ΔV) y de flujos de iones. Como un ion es una carga, un flujo de iones puede equiparase a una corriente (**i**). También se ha señalado que los tejidos tienen resistencia (**R**). Como todos estos son parámetros de los circuitos eléctricos, resulta útil construir lo que se llama un CIRCUITO EQUIVALENTE, que no es más que el epitelio, pero "hecho" con pilas, ables y resistencias.

En la Fig. 4.10 hay un circuito equivalente muy sencillo. La pila **P**, crea la diferencia de potencial y tiene, **en serie**, las resistencias **R_e,** que corresponde a la membrana externa de la célula y **Ri**, que corresponde a la membrana interna. **En paralelo**, se encuentra una resistencia **Rp**, que seriá la vía pasiva para el pasaje de iones. En nuestro ejemplo, para el pasaje de Cl^-.

Recuérdese que:

En serie:

$$R_{total} = R_t = R_1 + R_2$$

En paralelo:

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{R_t} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2}$$

y en nuestro caso:

$$\frac{1}{R_t} = \frac{1}{(R_e + R_i)} + \frac{1}{R_p} = \frac{(R_e + R_i) \cdot R_p}{R_e + R_i + R_p}$$

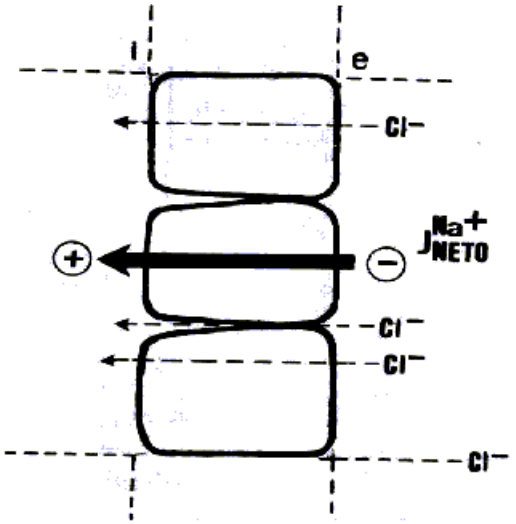
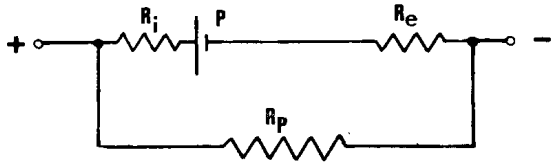


FIG. 4.9 EL CLORURO ATRAVIESA MUCHOS EPITELIOS A FAVOR DE UN GRADIENTE ELECTRICO CREADO POR EL FLUJO NETO DE Na+, PASANDO POR UNA VIA CELULAR O PARACELULAR



Si

Ri = 4000 ohms
Re = 5000 ohms Rt = 4500 ohms
Rp = 9000 ohms

Si

Ri = 2200 ohms
Re = 4400 ohms Rt = 286 ohms
Rp = 300 OHMS

FIG. 4.10 CIRCUITO EQUIVALENTE DE UN EPITELIO. Y COMO LA RESISTENCIA EN PARALELO AFECTA EL VALOR DE LA RESISTENCIA TOTAL

Así, cuanto más bajo sea el valor de R_p, la resistencia que ofrece el epitelio al pasaje del cloruro, más baja será a resistencia total R_t. La Fig. 4.10 muestra como variando el valor de R_p se logra variaciones importantes de la resistencia total.

Con estos sencillos elementos de un circuito equivalente, podemos hacernos algunas preguntas de importancia fisiológica y hallar sus respuestas.

1) ¿Qué pasa si la solución que baña la cara externa del epitelio se la prepara sin Cl^-, reemplazando, por ejemplo, el NaCl por Na_2SO_4,siendo el SO_4= un ion poco permeable en los epitelios?. ***Respuesta***: La bomba de Na^+ sigue funcionando, pero R_p aumenta, R_t aumenta y, como resultado, la diferencia de potencial DV también aumenta.

2) ¿Qué pasa si a la solución que baña la cara externa se la prepara sin Na+? ***Respuesta:*** El influjo de Na^+ desaparece, las cargas que pasaban por R_e y R_i ya no existen y la diferencia de potencial se hará igual a cero. ¿Se puede hacer ese experimento? Si, simplemente reemplazando el NaCl por cloruro de colina o una sustancia similar.

2) ¿Qué pasa si se agrega, en la cara externa, una sustancia que aumenta R_e? ***Respuesta:*** R_e es la vía de pasaje del Na^+ hacia la bomba, representada por la pila, de modo que el "influjo" de Na^+ caerá y la diferencia de potencial se hará rapidamente cero. ¿Existe esa sustancia? Si, es el diurético AMILORIDE, que bloquea selecti-vamente la permeabilidad al Na^+.

3) ¿Qué pasa si se agrega una sustancia que aumenta el valor de R_p? ***Respuesta:*** Ocurre lo mismo que en caso 1): aumenta R_t y la diferencia de potencial transepitelial. ¿Existe esa sustancia? Si, es el diurético FURSEMIDA, que bloquea selectivamente la permeabilidad al Cl^-.

4) ¿Qué pasa si se agrega cianuro a la preparación? ***Respuesta:*** Deja de funcionar la bomba, cesa el flujo neto de Na, desaparece la diferencia de potencial y también el flujo neto de Cl-.

4.7 EPITELIOS CERRADOS Y EPITELIOS ABIERTOS: DOS TIPOS EXTREMOS DE EPITELIOS.

Desde los trabajos de Ussing y Zerahn, el número de tejidos colocados, por distintos investigadores, entre las dos piezas de la

VOLTAJE, INTENSIOAD Y RESISTENCIA EN EPITELIOS AISLADOS

En este capftulo estamos usando muy frecuentemente los términos VOLTAJE, INTENSIDAD y RESISTENCIA. No son otros que los de la Ley de Ohm, pero vale la pena examinarlos con cuidado. El VOLTAJE sem define como el TRABAJO ELECTRICO POR UNIDAD DE CARGA y se simboliza.

$$V = \frac{E}{q} = \frac{\text{Joule}}{\text{Coulomb}} = \text{Volt}$$

La INTENSIDAD es la cantidad de cargas qua pasa por un conductor on la unidad de tiempo y es

$$I = \frac{q}{t} = \frac{\text{Coulomb}}{\text{segundo}} = \text{Ampere}$$

En los epitelios y membranas la cantidad de cargas qua pasan, en un tiempo dado, depende del AREA de membrane que se esté considerando, por lo qua la IN- TENSIDAD se suele expresar por cm2. De ese modo:

$$\frac{I}{cm2} = \text{Ampere/ cm2}$$

La RESISTENCIA de un epitelio o de una rrembrana es, de acuerdo a la ley de Ohm, el cociente entre el vol taje y la intensidad. De ese modo:

$$R = \frac{V}{I/cm2} = \text{Ohm . cm2}$$

En un spitelio montado en una cámara de Ussing, hay un voltaje qua se mide a través de los electrodes que están más próximos el tejido y una corriente que se pasa por los electrodes más alejados. Si esta corriente es tal que V se hace cero, a la corriente se la liarna corriente de cortocirculto (CCC o Iccc). El cociente entre ambas es la RESISTENCIA del tejido

$$R = \frac{V}{1/cm2} \qquad \text{y el voltaje será: } V = R.\ I\ occ$$

Si sabernos qua Iccc es proporcional, por ejemplo, el flujo neto de Na+, podemos ver que en un determinado tsjido, CON BAJA RESISTENCIA, puede haber un flujo iónico alto y el voltaje ser bajo. lnversamente, en tejidos de ALTA RESISTENCIA, bastará un paquemo flujo iónico pare qua aparazca un V alto. La PERMEABILIDAD (P) de un tejido, con el sentido qua le dimos en el Cap. 2, está en relacón directa con la inversa de la resistencia (conductancia)

$$P = \frac{Iccc}{Volt} = \frac{mho}{cm2} = \frac{siemens}{cm2}$$

cámara, es enorme. Por supuesto que los que trabajan con túbulos renales, túbulos de Malpighi de insectos, glándulas sudoríparas, etc. tuvieron que seguir usando micropipetas, microelectrodos y otras sistemas, ya que no hay posibilidades de abrir al medio un túbulo de 50 µm de diámetro y ponerlo en una cámara de Ussing. La piel de rana se convirtió, sin embargo, por su éxito, en algo así como el patrón de comparación para todas los epitelios. Una estructura que, por ejemplo, no tuviera más de 20 mV de diferencia de potencial, comparado con los 60 o más milivoltios de la piel de rana, podía ser considerada, por muchos, como una preparación dañada. Las evidencias, pese a todo, se fueron acumulando y llevaron a los fisiológos a aceptar que había muchos epitelios con diferencias de potencial de cero o muy próximos a cero y que, sin embargo, tenían una buena capacidad de transportar iones, agua y otras sustancias. Lo que se observó, sí, fue que los epitelios con bajo potencial tenían una resistencia transepitelial (Rt) mucho más baja .

Al mismo tiempo estos epitelios no podían mantener, a su través, diferencias de concentración importantes. Esto quiere decir que si una piel de rana (un epitelio de alta resistencia) se le coloca, del lado interno una solución de 260 mOsm/l y afuera otra de 20 mOsm/L, esta diferencia se mantiene por bastante tiempo, indicando que los solutos y el agua pasan lentamente, PORQUE LA PERMEABILIDAD ES BAJA. Por el contrario, en epitelios como el de la vesícula biliar o el túbulo proximal renal, con baja resistencia, las concentraciones se equilibran rápidamente, PORQUE LA PERMEABILIDAD ES ALTA.

En base a esas diferencia se estableció una clasificación de los epitelios:

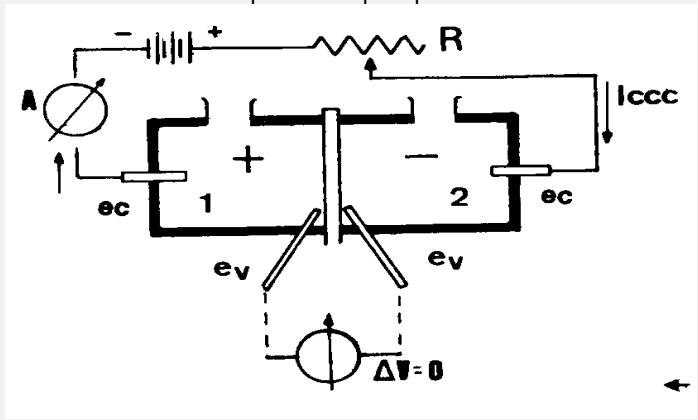
a) **ABIERTOS:** los de baja resistencia, alta permeabilidad, bajo potencial y poca capacidad de mantener gradientes. En inglés se los llama ***"EPITELIOS LEAKY"***, un nombre muy significativo, ya que significa "epitelios que tienen pérdida".

b) **CERRADOS**: los de alta resistencia, baja permeabilidad, alto potencial y con buena capacidad de mantener gradientes. En ingles se los llama ***"EPITELIOS TIGHT"*** (estrechos, apretados).

Por supuesto que ésta es una clasificación arbitraria: ¿cuándo un epitelio "abierto" pasa a ser "cerrado"? Un criterio está basado en la Rt: si tiene menos de 1000 ohm.cm2 es abierto y si tiene más de 1000 ohms.cm^2 es cerrado. En la tabla 4.I hay una pequeña lista de los epitelios. Como se puede ver, la diferencia entre la piel de rana y el túbulo proximal es enorme y son los ejemplos clásicos de cerrado y

LA CORRIENTE DE CORTOCIRCUITO: UNA MANERA DE LOGRAR, EN UN EPITELIO AISLADO, UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL DE CERO Y DE MEDIR EL FLUJO NETO DE IONES.

Experimentalmente se puede saber si una sustancia se mueve o no por transporte activo eliminando TODAS las fuerzas que puedan determinar un flujo pasivo (Ci - Ce y $\Delta V = 0$) ¿Cómo anular la diferencia de potencial que aparezca?.



Aparte de la cámara, que ya conocemos, hay una pila o fuente de corriente continua conectada a las soluciones interne y externa a través de otro par de electrodos (ec), distintos a los que se usan para medir voltaje (ev). La resistencia variable R permite modificar el voltaje que se aplica. Nótese que la pila está conectada en SERIE, de modo que el (+) de pila está unido el lado (-) del epitelio y el lado (-) del epitelio el polo (+) de la pila. Se establece así una corriente eléctrica en el sentido de la flecha. A medida que se aumenta el voltaje de la fuente externa y, por consiguiente, la corriente a través de la preparación, el potencial espontáneo del epitelio DISMINUYE. ¿Por que? Imagínese que, por transporte activo de Na+, pase, de 2 a 1, una unidad de carga (+). Si, por los cables, están llegando a 2 también cargas positivas, la diferencia de potencial entre 1 y 2 debe disminuir. Hay un momento en que ΔV se hace cero: el número de cargos transferidas de 2 a I a través del epitelio es igual número de cargas que llegan a 2 por el cable. Con un amperímetro podemos medir ahora la corriente que pasa y que recibe el nombre de CORRIENTE DE CORTOCIRCUITO (CCC). Podernos ver, que, aparte de eliminar la fuerza impulsora, tenemos un dato más: el valor de la CCC es proporcional al flujo neto de iones a través del epitelio. Si sólo se transporta activamente Na+, la CCC representará el flujo neto de Na+.

abierto, respectivamente. Todos los demás ocupan posiciones intermedias.

Un elemento importante es que los epitelios ABIERTOS tiene mucho mayor capacidad de mover AGUA, aun en ausencia de gradiente osmótico entre las soluciones externas e internas, que los epitelios CERRADOS. Algo parecido puede decirse para los solutos: por lo general los flujos de Na+, por ejemplo, son mayores en los abiertos que en los cerrados, pero estos no pueden mantener ni crear gradientes y, entonces, reabsorben isotónicamente.

- La vía paracelular en epitelios abiertos y cerrados.

Los epitelios de revestimiento pueden estar dispuestos en una o varias capas, pero siempre, en una de las caras presentan una unión o sello entre célula y célula. En la Fig. 4.11 está representada lo que los microscopistas electrónicos conocen como una ZONULA OCCLUDENS. Allí las membranas de dos células contiguas aparecen fusionadas, con una desaparición total de espacio extracelular. Por allí, se pensó, no puede pasar nada y se la llamó UNION ESTRECHA (en ingles: *tight juntions*). Si anatómicamente todo parece indicar que es así, funcionalmente se encontraron evidencias que indican que, en especial en los epitelios abiertos, las uniones estrechas no son tan strechas. Por allí podría pasar iones, agua y aún moléculas de mayor tamaño. Se trató de estimar, ambién, la resistencia de esta VÍA PARACELULAR y la Fig. 4.12 muestra un circuito equivalente sobreimpuesto sobre un epitelio. La hipótesis sería que los epitelios abiertos tienen una resistencia total baja porque la vía paracelular tiene una resistencia muy baja y por allí se "colarían" iones y agua. La hipótesis alternativa sería que, en los epitelios abiertos, la membrana de las células mismas tendrían una permeabilidad más alta (y una resistencia más baja) que la membrana de las células de los epitelios cerrados.

4.8 REGULACION DE LOS FLUJOS A TRAVES DE CÉLULAS Y EPITELIOS POR ACCION NERVIOSA U HORMONAL

Las células y epitelios, ya sean de baja o alta permeabilidad, abiertos o cerrados, no podrían nunca cumplir sus funciones si no existieran fmecanismos que REGULARAN sus propiedades y características. Supongamos que una persona toma un cierto volumen de agua. El volumen de sus compartimientos intra y extracelulares aumenta, la osmolaridad baja. ¿Cuál es la respuesta renal? Producir orinas hipotónicas. ¿Cómo? Reabsorbiendo menos agua. Y esto lo logra el túbulo colector disminuyendo su permeabilidad al agua. Un sujeto comeTABLA 4.I CARACTERISTICAS DE ALGUNOS EPITELIOS

Epitelio	Rt ohm.cm^2	ΔV	Cs/Cl	Os m	ME
túbulo proximal (rata)	10	0	1,3	1	abierto
vesicula biliar (conejo)	30	0	12	1	abiero
intestino (conejo)	100	4	1,6	1	abierto
túbulo distal (rata)	300	45	10	> 1	intermedio
estómago (rana)	500	30	106	> 1	cerrado
túbulo colector (conejo)	860	25	7	> 1	cerrado
vejiga urinaria (sapo)	1500	60	600	> 1	cerrado
piel (rana)	3600	90	104	> 1	cerrado

Rt; resistencia total transepitelial; ΔV diferencia de potemncial; Cs/Ce = relación máxima de concentracionres compatibles con transporte activo (Cs; lado seroso – Cl: lado luminal) Osm: osmolaridad relativa del líquido transportado. ME: tipo de epitelio al microscopio electónico

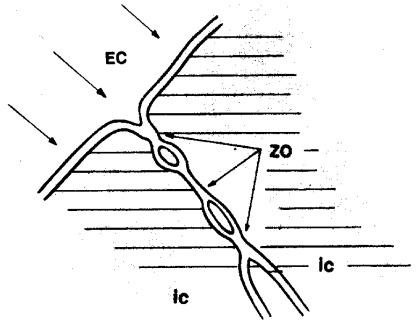


FIG. 4.11 EN MUCHOS EPITELIOS EL CONTACTO ENTRE 2 CELULAS CONTIGUAS DETERMINA LA FUSION DE LAS MEMBRANAS, CREANDO LAS LLAMADAS UNIONES ESTRECAHAS O ZONULA OCCLUDENS

sin sal. La respuesta renal es, a nivel del túbulo distal, reabsorber más Na+. ¿Quién le informó al riñón que tenía que eliminar agua o ahorrar sodio? A algún SENSOR, ubicado en alguna parte del organismo, le llegó la señal de que la osmolaridad estaba bajando o la masa de Na+ extracelular estaba disminuyendo. De allí salió la ORDEN al epitelio correspondiente para que, modificando sus propiedades, procurase restablecer la constancia del medio interno.

Hasta aquí esto no es más que una descripción de los mecanismos homeostáticos, de los que ya hemos hablado en el Cap. 2. La pregunta es: ¿cómo viaja la orden y cómo la recibe una célula?. Lo habitual es decir que células y tejidos están bajo control:

a) Hormonal

b) Nervioso

- ¿Qué es una hormona?: El término HORMONA sólo designa a una sustancia que ***"mueve o excita"***, pero en fisiología humana se la toma como una molécula que es secretada por una glándula (GLANDULA ENDOCRINA) y ejerce su acción sobre otras células y tejidos alejados. La acción de una hormona es ESPECIFICA. Así, por ejemplo, la ACTH (hormona adrecorticotrópica) es segregada por la hipófisis y actúa sobre las células de la corteza suprarrenal y no sobre otras células. La ADH (hormona antidiurética) es liberada del lóbulo posterior de la hipófisis y actúa especificamente sobre las células del túbulo colector renal (Fig. 4.13). Al órgano y la célula sobre los que especificamente actúa una hormona se los llama ORGANO BLANCO y CELULA BLANCO, por analogía con el "tiro al blanco".

¿Cómo viajó la hormona desde la glándula al órgano blanco? Por vía sanguínea. El EFECTO de la hormona será proporcional a la concentración que la hormona tenga, en un momento dado, en el líquido intersticial que baña la célula efectora.

- ¿Qué es un control nervioso?: En la vecindad de casi todos las células y epitelios hay terminales nerviosas. A través de ella llegarán impulsos nerviosos que modifican alguna de las características del órgano inervado. La **especificidad** está dada, en este caso, por una conexión, a través de la sinapsis, entre el nervio y el tejido (Fig. 4.14). Pero, ¿es, en realidad, el "nervio" el que cambia las propiedades de las células inervadas? No, generalmente hay moléculas que son liberadas por la terminal nerviosa (NEUROTRANSMISOR). Es la acción de esas moléculas sobre la célula la que produce el efecto. Así, en un determinado órgano hay, por ejemplo, terminales nerviosas que liberan ADRENALINA.

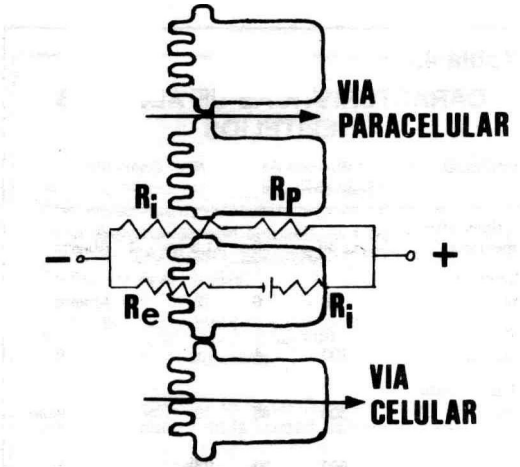


FIG. 4.12 EL CIRCUITO EQUIVALENTE DE UN EPITELIO EN EL QUE SE HA INCLUIDO LA VIA PARA CELULAR

Ahora bien, si tomamos ese órgano, lo aislamos, le quitamos la inervación y agregamos adrenalina al medio que lo rodea, obtendremos un efecto similar al que teníamos por estimulación directa del nervio.

4.9 MOLECULAS y RECEPTORES

Visto de esa manera, la diferencia entre control hormonal y control nervioso se hace mucho menor y ambos pueden reducirse a la INTERACCION entre moléculas y células. Si la ACTH es específica para las células suprarrenales es porque las células, de alguna manera RECONOCEN a la ACTH como la sustancia que la estimulará. Para que exista este reconocimiento tiene que existir un RECEPTOR y producirse una unión entre la hormona y el receptor. El receptor de ADH, por ejemplo, está en la superficie de la membrana externa (que está en contacto con la sangre) de las células del colector. La comparación habitual es entre la llave y la cerradura (Fig. 4.15). Para que una llave abra una cerradura tienen que ser estructuras complementarias. Para moléculas y receptores se habla de **estereocomplementariedad**. ¿Ocurre lo mismo para las hormonas y para sustancias como la adrenalina, la noradrenalina, la acetilcolina, etc., de claro origen nervioso? Si, hay receptores específicos y hay unión entre moléculas y receptores. Es por eso que, al hablar de moléculas y receptores es puede hacer una descripción general, hablando de AGONISTA (**A**) y RECEPTOR (**R**).

Para que esta idea de A y R funcione, la unión entre ambos tiene que ser reversible. Esto quiere decir que A puede estar asociado a R, formando un COMPLEJO AR, por fuerzas electroestáticas, de Var der Waals, puentes hidrógeno, etc., pero no por uniones covalentes. En pocas palabras, que A se "pegue" a R, pero que constantemente se esté pegando y despegando, en función de la concentración de A en el medio. Esto no es más que una reacción reversible del tipo:

$$A + R \leftrightarrow AR$$

- Las curvas dosis - respuesta

Supongamos que tenemos, en condiciones muy controladas, un cierto órgano aislado y que, al agregarle al medio que lo rodea un cierto agonista, obtenemos una respuesta que podemos **medir**. No interesa, para esta explicación, cuál es la respuesta: puede ser la secreción de una sustancia, un cambio de permeabilidad, un aumento del transporte, o cualquier otra respuesta, pero tenemos que medirla. Le pregunta es: ¿qué relación hay entre la concentración de A y la magnitud de la respuesta?. En la Fig. 4.16 está la relación entre concentración de adrenalina y la

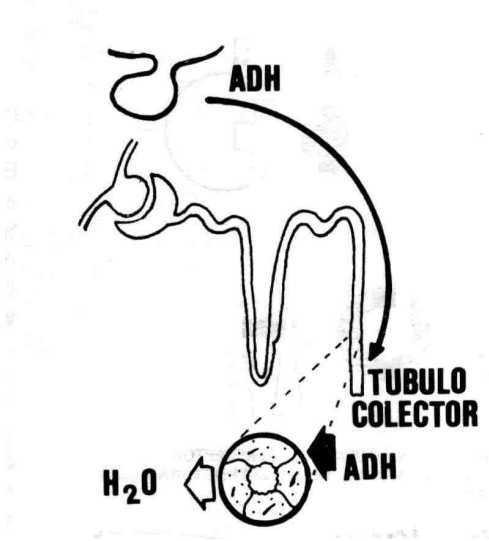


FIG. 4.13 LA HORMONA ANTIDIURETICA ES LIBERADA DEL LOBULO POSTERIOR DE LA HIPOFISIS, VIAJA POR VIA SANGUINEA HASTA SUS CELULAS BLANCO, DONDE INDUCE UN AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD AL AGUA

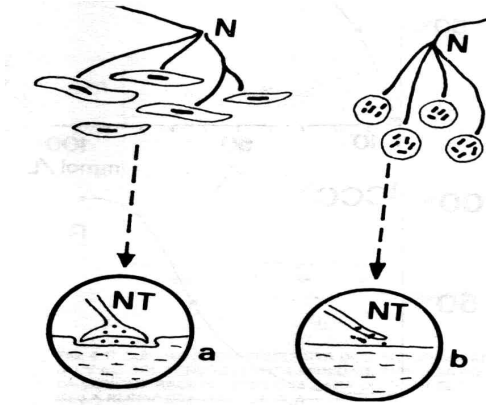


FIG. 4.14 LA ACCION NERVIOSA DEPENDE DE LA LIBERACION DE UN NEUROTRANSMISOR. EN a) LOS IMPULSOS NERVIOSOS LLEGAN POR EL NERVIO (N) , LIBERAN EL NEUROTRANSMISOR (NT) QUE PRODUCE UNA CONTRACCION AL ACTUAR SOBRE UNA CELULA MUSCULAR. EN b) EL NERVIO ACTUA SOBRE UNA GLANDULA , PRODUCIENDO LA SECRECION ESPECIFICA.

corriente de cortocircuito en una piel de rana. Nótese que es una CURVA DE SATURACION. El gráfico a) se ha hecho usando escalas uniformes en ambos ejes (gráfico cartesiano) y la curva es una HIPERBOLE. Ahora bien, con los mismos datos, pero usando una escala logarítmica en el eje de las abcisas, se obtiene el gráfico b), una curva SIGMOIDE. Las dos indican lo mismo: la existencia de un fenómeno de saturación.

En base a estos resultados, obtenidos para muy diversos órganos y agonistas, se desarrolló la **teoría de los sitios ocupados.**

- Sitios, receptores y agonistas

Esta teoría indica que en la célula, ya sea en su membrana o en citoplasma, hay un número limitado, FINITO, de receptores. Cada uno es un **sitio** que puede ser ocupado por una molécula de agonista. El efecto es mayor a medida que aumenta el número de sitios ocupados y la "ocupación" es función de la concentración (en moles/litro, por supuesto) de agonista en el medio. Cuando todos los sitios están ocupados, el efecto es máximo y por más que se aumente la DOSIS (concentración) de agonista, no se puede obtener más efecto: hay saturación.

- Afinidad

Obsérvese ahora con cuidado las dos curvas de la Fig. 4.17. Una es la curva dosis-respuesta del agonista **A1** y la otra la del agonista **A2**. En la dos el efecto máximo es el mismo, pero A2 necesita más concentración para lograr el mismo efecto. Es como si A2 se "pegara menos" al receptor que A1 . Para describir este fenómeno correctamente es que se habla de AFINIDAD. La afinidad de A2 por el receptor es menor que la afinidad de A1 por ese mismo receptor.

Corresponde ahora definir la AFINIDAD en términos cuantitativos. Miremos otra vez la Fig. 4.17. ¿Cuál es, en cada una de las curvas, la concentración necesaria para obtener el 50% de la respuesta máxima? Se necesitan unos 7 µmol/mL con A1 y unos unos 150 µmol/mL con A2. A este valor de concentración se lo llama **Kd**. Cuanto MAYOR sea Kd MENOR será la afinidad y, por lo tanto:

LA AFINIDAD ENTRE UN AGONISTA Y UN RECEPTOR SE DEFINE COMO LA INVERSA DE LA CONCENTRACION DE AGONISTA NECESARIA PARA ALCANZAR LA MITAD DEL EFECTO MAXIMO.

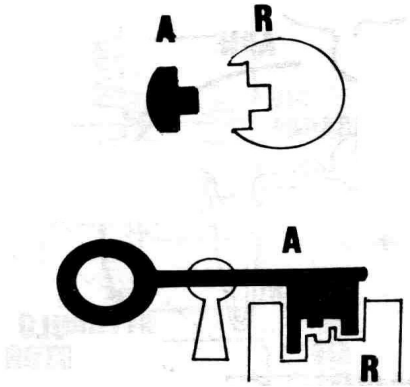


FIG. 4.15 UN AGONISTA Y UN RECEPTOR, COMO LA LLAVE Y LA CERRADURA, TIENEN ESTRUCTURAS COMPLEMENTARIAS

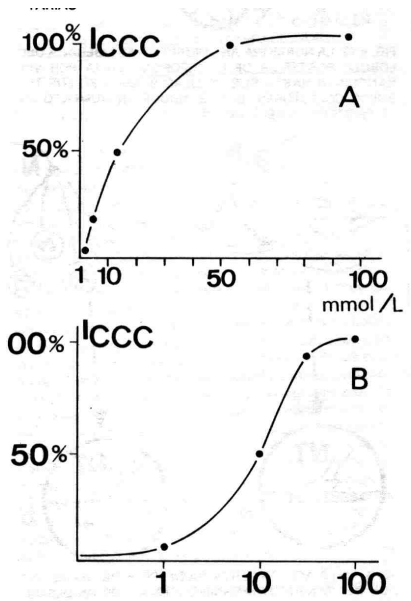


FIG. 4.16 A) REPRESENTACION DE UNA CURVA DOSIS RESPUESTA EN UN GRAFICO CARTESIANO: ES UNA HIPERBOLE; B) LA MISMA CURVA PERO EN ESCALA LOGARITMIC EN EL EJE X: ES UNA SIGMOIDE

En el ejemplo

Afinidad de A1 = 1/7 = 0,14

Afinidad de A2 = 1/150 = 0,0066

Entonces, la afinidad de A1 es 21 veces mayor que la de A2 por el mismo receptor

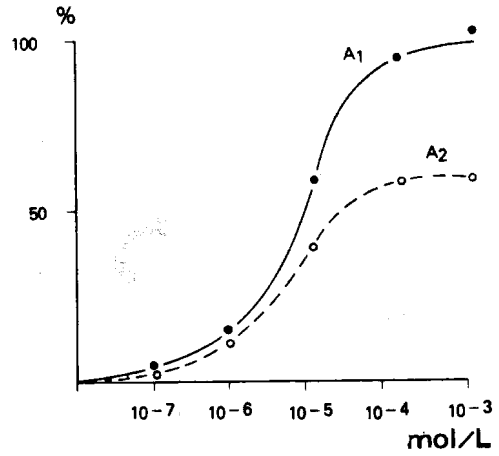
Las moléculas adrenérgicas (las segregadas por la médula suprarrenal, las terminales simpáticas y sus análogos sintéticos) tienen todas efectos parecidos, pero, sobre un determinado órgano se necesitará, por ejemplo, más dosis de noradrenalina que de adrenalina y en otro será al revés. Se lo explicará diciendo que la **adrenalina** y le **noradrenalina** tienen **afinidades diferentes** por los receptores de las células de ese órgano.

- Actividad intrínseca,

Veamos ahora la Fig. 4.18. El agonista A2 no es que tenga menor afinidad: no llega a alcanzar el mismo efecto máximo. Se dirá, entonces, que la ACTIVIDAD INTRINSECA del agonista A2 es menor que la de A1.

- Receptores verdaderos y receptores funcionales

Para explicar la diferente afinidad y/o actividad intrínseca que pueda haber entre dos agonistas y un receptor, se podrían invocar palabras como complementariedad, conformación, estructura, etc..., pero ellas, en la práctica, nos ayudaran muy poco y, por la naturaleza de este libro, es mejor que nos quedemos con esta DESCRIPCION. Lo que sí vale la pena destacar es que hemos estado hablando de receptores sin ***"verlos"***. Como le curva dosis-respuesta es así, TIENE, que haber receptores, etc... ¿Qué hay que hacer pare **ver** los receptores? Una posibilidad es marcar, con un isótopo radiactivo, un determinado agonista. Luego ponerlo en
contacto con les células y ver cuánto y dónde se "pega". Ya no estamos midiendo efectos sino cantidad de sustancia LIGADA a los receptores. De allí que muchas veces se llame **ligandos** a las sustancias que hemos venido llamando agonistas. Más adelante, habrá que intentar aislar el receptor, separándolo de la estructura en que se encuentre. Así, por ejemplo, fue posible aislar el receptor de la insulina, que resultó ser una proteína de unos 30000 daltons, ubicado en la membrana celular. Por supuesto, el paso siguiente, ya logrado, es clonar el receptor.



IG. 4.17 CURVAS DOSIS-RESPUESTA DE 2 AGONISTAS (A1 Y A2) QUE TIENEN DISTINTA AFINIDAD, INDICADA POR LA CONCENTRACION NECESARIA PARA OBTENER EL 50% DE LA RESPUESTA MAXIMA

Sin hacer éstas identificaciones y aislamientos, ¿no habría, acaso, posibilidad de que dos agonistas tuvieran, APARENTEMENTE, afinidades
o actividades intrínsecas diferentes simplemente porque producen el mismo tipo de efecto, pero actuando sobre receptores diferentes? Si no se conocen estos detalles, sólo podremos decir que tal tejido o célula es comporta "como si tuviera receptores". Son **receptores funcionales**, para diferenciarlos de los verdaderos, los determinados por fijación de ligandos.

- Inhibición competitiva, inhibición no competitiva y agonistas parciales

Como se comprenderá, en la medida que hemos hablado de "sitios" y afinidades, los conceptos de inhibición competitiva y no competitiva, que señaláramos en la página 77, al hablar de difusión facilitada, son perfectamente aplicables aquí. En términos muy sencillos, un agonista **X** competirá con otro **Y** siempre que sus afinidades sean parecidas. Si, por el contrario, la afinidad de X es mucho mayor que la afinidad de Y, la inhibición es no-competitiva.

Para poner un ejemplo farmacológico, la sustancia FENTOLAMINA es un inhibidor competitivo de las sustancias adrenérgicas y fue usada en el diagnóstico del "feocromocitoma", un tumor de la médula suprarrenal secretor de catecolaminas. Los pacientes con este tumor, tienen, aparte de otros síntomas, hipertensión arterial. La "PRUEBA DE LA REGITINA" (nombre comercial de la fentolamina) consistía en inyectar al paciente en el que se sospecha el tumor, una dosis de la droga y observar la caída de la presión arterial. Una baja en la presión más pronunciada y sostenida que la observable en personas sanas o en hipertensos por otra causa, hacía presumir la presencia del tumor. A los pocos minutos de inyectada la fentolamina, la presión arterial volvía a sus cifras habituales. ¿Por qué? Porque las catecolaminas circulantes desplazaban de los receptores a la fentolamina, volviendo a ejercer su acción vasoconstrictora e hipertensiva.

La inyección, en cambio, de FENOXIBENZAMINA, hubiera producido una baja muy prolongada, de hasta días de duración. ¿Por qué? La fenoxibenzamina está actuando como inhibidor no-competitivo, el bloqueo no es reversible y las catecolaminas circulantes no la pueden desplazar. Habrá que esperar su destrucción metabólica.

Actualmente la prueba de la Regitina ha caído en desuso, ya que es más confiable el dosaje de catecolaminas en orina o en sangre misma.

DE **PORQUE LA CURVA DOSIS-RESPUESTA ES IUNA HIPERBOLA**

. La manera en que un AGONISTA (A), ya sea una hormona a cualquier otra sustancia de aceión especifica, interactúa con un RECEPTOR (R), ha sido descrita a través de varios modelos. El mis sencillo es el que hemos explicado on el texto y qua está basado en la idea de que A y R forman un complejo AR, de acuerdo a la LEY DE ACCION DE MASAS (ver Cap. 8).

$$A + R \underset{K_{-1}}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} AR$$

donde A es la concentración de agonista, R es la concentración de receptores libres, AR es la concentración del complejo aganiste-receptor, KI es la constante de asociación y K -1 es la constante de disociación. Si aceptamos qua la cantidad de receptores es un número finito, al aumentar la concentración de A disminuirá la concentración de R y aumentaró la de AR, de modo que

$$r = R + AR$$

donde r es el nómero total de receptores. Dentro de eate razonamiento, se puede incorporar otra constants muy útil

$$Kd = K_{-1} / K_1$$

KI que ya fue utilizada pera definir la AFINIDAD y qua no es otra cosa qua la velocidad con qua se disocia el complejo con respecto a la velocidad con que se asocia. Algebráicamente se puede llegar a la expresión.

$$\frac{AR}{r} = \frac{1}{1 + Kd/A}$$

donde **AR**/**r** expresa la fracción de receptores OCUPADOS con respecto al TOTAL de receptores. Como la hipótesis es que el EFECTO de la hormona o de la sustancia agonista está en función de AR/r, el efecto tiene una relación con la concentración de A como la que mostró la Fig. 4.16: hiperbólica. Esta hipótesis de los sitios ocupados tiene dos "parientes" muy cercanos: la isoterma de adsorción de Langmuir y la ecuación de Michaelis-Menten. La primera se refiere a la adsorción, sabre la superficia de un sólido, de las moléculas de un gas y la segunda a la cinética de la reacciones catalizadas par enzimas. Esta última muy bien tratada en todos los buenos libros de Bioquímica, lo que nos permite dejar aqui este tema.

Un efecto interesante es el de un agonista A_2 cuyo efecto máximo sea menor que el de A_1. Supóngase que se inyecta primero A_2. Tiene efecto, pero menor que el que tendría A_1. Inyectamos ahora A_1, pero cuando todavía está haciendo efecto A_2. Si ambos actúan sobre el mismo receptor, A_1 no podrá ejercer su efecto máximo y A_2 se habrá convertido, pese a ser un agonista, en un antagonista de A_1: es un agonista parcial.

FIN DE LA PARTE 1 DEL CAPITULO 4 CONTINUA PARTE 2

Capítulo 4 PARTE 2/3

INDICE – Parte 2	Pág
4.10 EL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS POLIPEPTIDICAS Y LAS AMINAS ES DIFERENTE AL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES	1
- ¿Qué es y cómo actúa una hormona polipeptídica?	2
- La insulina: una hormona polipeptídica muy especial	2
- Qué es y cómo actúa una amina neurotransmisora	4
- ¿Qué es y cómo actúa una hormona esteroide?	5

4.10 EL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS POLIPEPTIDICAS Y LAS AMINAS ES DIFERENTE AL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES.

La descripción que hemos hecho de la interacción agonista-receptor y de la relación dosis-efecto, es lo que se llama un tratamiento de "CAJA NEGRA". Allí (Fig. 4.19) lo único que hay es algo que "llega", el agonista y algo que "sale", el efecto. Esta explicación no responde a las siguientes preguntas básicas:

a) ¿Dónde está ubicado el receptor?

b) ¿Qué ocurre luego que se ha formado el complejo AR?

c) ¿Por qué una célula determinada responde, frente a un cierto agonista, aumentando, por ejemplo, el flujo de Cl^- y otra, frente al mismo agonista, produciendo contracción de miofibrillas?

No se puede aquí hacer una descripción válida para TODOS los agonistas, pero si se puede intentar explicaciones basadas a la siguientes clasificación:

AGONISTAS CON RECEPTORES EN LA SUPERFICIE DE LA CELULA
- Hormonas polipeptídicas
- Aminas neurotransmisoras

AGONISTAS CON RECEPTORES EN EL CITOPLASMA O EL NUCLEO DE LA CELULA
- hormonas esteroideas
- Hormona tiroidea (aminoácido iodado)

4.II CARACTERISTICAS Y ORGANOS BLANCO DE ALGUNAS HORMONAS PEPTIDICAS

Segregada por	**Hormona**	**p.m.**	**AA**	**Organo blanco**
Hipofisis anterior	tirotrópica	28300	220	tiroides
	luteínica	28500	200	ovario
	folículo estimulante	34000	200	ovario
	adreno-corticotrópica	4700	39	supra-rrenal
Hipotálamo	antidiurética	1000	9	riñón
Paratiroides	paratiroidea	9500	84	hueso
Pancreas	insulina	5500	51	músculo hígado

p.m. peso molecular; AA aminoácidos

- ¿Qué es y cómo actúa una hormona polipeptídica?

En la Tabla 4.II hay una lista de hormonas cuya molécula es un polipéptido. Son todas de un peso molecular relativamente alto y con un número de aminoácidos desde 9 hasta 220. Estas hormonas no atraviesan la membrana celular y los receptores están EN la membrana celular. Producido el complejo AR, este activaría la ADENILCICLASA, una enzima ubicada también en la membrana. La acción de esta enzima sería, a su vez (Fig. 4.20), la de promover, a partir del ATP, la formación de 3':5' monofosfato de adenosina o, más sencillamente, ADENILMONO-FOSFATO CICLICO (AMPc),

- El AMPc, un segundo mensajero

Lo interesante es que, por ejemplo, cualquiera de las hormonas hipofisarias, el prototipo de las hormonas polipeptídicas, al actuar sobre SU "célula blanco", determina un aumento de la concentración del AMPc intracelular. Así, la hormona tirotrópica (TSH) determina la secreción, por la tiroides, de la hormona tiroidea. El agregado de AMPc a células tiroideas aisladas también determina la secreción de hormona tiroidea, aun en ausencia de TSH (Fig. 4.21). Del mismo modo, la hormona antidiurética (ADH) determina una aumento de la permeabilidad al agua en el túbulo colector y este efecto también se logra agregando AMPc. Ni la TSH actúa sobre el túbulo ni la ADH actúa sobre las células tiroideas, pero el AMPc actúa sobre ambos. Es por ello que el AMPc es considerado un SEGUNDO MENSAJERO hormonal. El "primer mensajero" sería la hormona y el segundo el AMPc. El primero tendrá especificidad ya que tendrá que se reconocido por el receptor de la membrana mientras que el AMPc actúa sobre una cantidad de células diferentes.

El 3':5'AMPc formado es constantemente degradado por la acción de un grupo de enzimas celulares conocidas como FOSFO-DIESTERASAS, que lo convertirán en 5' AMP + fosfato inorgánico, a partir del cual se reconstituirá el ATP. Esta degradación asegura que la concentración de AMPc (y el efecto hormonal) esté en relación con la concentración de hormona en el medio extracelular

- **La insulina: una hormona polipeptídica muy especial**

La diabetes tipo 2 (anteriormente llamada no-insulino dependiente) se ha convertido en una real epidemia a nivel mundial y la explicación más sencilla es que habría una resistencia a la insulina y por ello el

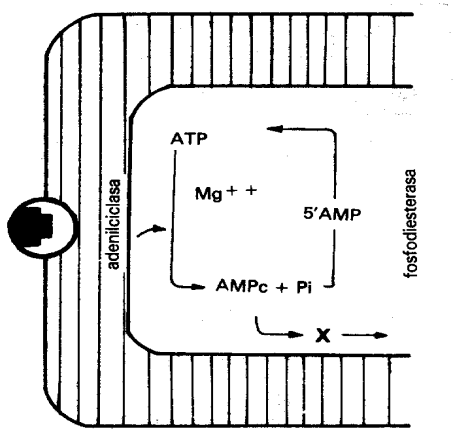


FIG.4.20 MUCHAS DE LAS HORMONAS POLIPEPTIDICAS Y AGENTES ADRENERGICOS ACTUAN ACTIVANDO LA ADENILCICLASA DE LA MEMBRANA CELULAR. EL PASO X INDICA LA FORMACION DE ALGUN COMPUESTO, GENETICAMENTE DETERMINADO, RESPONSABLE DE LA RESPUESTA CELULAR ESPECIFICA

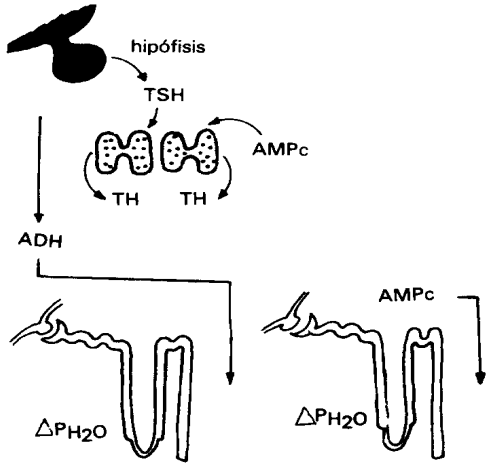


FIG. 4.21 LA TSH Y EL AMPc PRODUCEN LIBERACIÓN DE LA HORMONA TIROIDEA (TH) DE LA TIROIDES. LA ADH Y EL AMPc AUMENTAN LA PERMEABILIDAD AL AGUA DEL TUBULO COLECTOR

receptor de la insulina y sus mecanismos de acción han sido muy studiados. La INSULINA es una hormona pancreática que interactua con un receptor de membrana que tiene 4 subunidades (2 alfa hacia el exterior y 2 beta hacia el interior) y esta principalmente localizado en las células musculares y del tejido adiposo. Se piensa que el complejo insulina-receptor se internaliza, dando inicio a una serie de pasos intracelulares que daran como resultado la fusión a la membrana celular del GLUT-4, un transportador de glucosa, que entra a la celula por difusión facilitada a favor de su gradiente de concentración. Es interesante saber que entre la insulina y el receptor hay una "cooperatividad negativa" ya que la union de una molécula de glucosa con el receptor dificulta la unión con la segunda. Como veremos en el Cap. 7, entre el oxígeno y la hemoglobina hay una cooperatividad positiva (la unión de la primera molecula facilita la union de la segunda)

- Otros segundos mensajeros.

Si bien el AMPc es el más "popular" de los segundos mensajeros, hay otras sustancias que cumplen ese papel y cuyo número va en aumento. Así, el CALCIO es un ***segundo mensajero*** ya que su concentración IC aumenta por acción de numerosos ***primeros mensajeros***, siendo el ejemplo clásico el efecto de la acetilcolina sobre el músculo (ver Tomo 2, Cap.12). El aumento del Ca^{2+} intracelular se debe, por lo general, a dos mecanismos: aumento de la entrada de Ca^{2+} a favor de su gradiente electroquímico y liberación del Ca^{2+} de los depósitos intracelulares (retículo sarcoplásmico en el músculo). La pregunta sería ahora: ¿cómo se libera el calcio? Intervendría un nuevo segundo mensajero o, mejor dicho, una cadena de ellos, los **fosfoinosítidos.**

En la membrana de las células existe un grupo relativamente pequeño de fosfolípidos llamados fosfoinosítodos. El primero es el fosfatidilinositol (**PI**) que es fosforilado a fosfatidilinositol 4-fosfato (**PIP**) y fosfatidil 4,5, difosfato ($\mathbf{PIP_2}$). Por acción de la fosfopilasa C, de este último compuesto se forma inositol trifosfato (IP_3) y diacilglicerol. El IP_3 sería el segundo mensajero al difundir al citosol y liberar Ca^{2+} de los depósitos

- El paso final: la respuesta

Lo que queda por responder es por qué, **frente a un mismo agonista**, la respuesta de dos células distintas es diferente. Si en las

PORQUE LA INSULINA AUMENTA LA ENTRADA DE LA GLUCOSA EN LAS CELULAS

En el hombre todas las células utilizan, en mayor o menor grado, glucosa como fuente de energía, pero es el cerebro el principal consumidor (80%). La glucosa se absorbe en el intestino, es depositada en el hígado y distribuida a todas las celulas del organismo. La entrada a las células esta facilitada por una familia de proteínas (13 han sido identificadas hasta la fecha) llamadas GLUT (por glucosa transportador). Las células cerebrales tienen GLUTs permanentes en su membranas mientras que las células musculares y adiposas tienen transportadores que están en el citoplasma y que se insertan en la membrana sólo cuando la hormona insulina es segregada por el pancreas. El transportador, en este caso, es el GLUT4, que permitiría aumentar 100 veces, por difusión facilitada, el flujo basal de glucosa. La idea es que los GLU4 estarían unidos a los endosomas en ausencia de insulina y se moverían e insertarían en la membrana celular cuando insulina aumenta. Otro mecanismo que favorece el movimiento del GLUT4 y la translocación de la glucosa sería el ejercicio. De este modo es posible mantener una concentración extracelular constante de glucosa que en personas sanas debe estar entre lo 85 y 110 mg/dL, Se considera que la persona tiene "glucosa alterada en ayunas" cuando la concentración está entre 110 y 125 mg/dL y diabético cuando sobrepasa esa cifra en ayunas. En el individuo sano, 2 horas despues de una comida o una sobrecarga de glucosa, las glucemia no debe sobrepasar los 140 mg/dL. Debe recordarse que el movimiento de glucosa es a favor de su gradiente de concentración ya que la concentración intracelular es siempre muy baja debido al rápido consumo y, por el mecanismo descripto, la insulina logra un rápido secuestro de la glucosa extracelular, asegurando una concentración EC constante. Para más detalles del comportamiento del GLUT4 se puede ver una excelente revisón: Regulated transport of the glucosa transport GLUT4. Bryant NJ, Govers R, James DE Nature Review, 3: 267-277, 2002

dos actuó, el AMPc, el GMPc, el calcio u otros segundo mensajero, hay que aceptar que dentro de la célula hay un paso específico y genéticamente determinado que hace que ESA célula, frente al aumento de concentración del segundo mensajero, responda con aumento de permeabilidad y OTRA célula, por ejemplo, con secreción de una nueva hormona. Este paso es mucho más complicado que el de la formación de AMPc o la formación del complejo AR. Sin embargo, para algunas hormonas, se conocen algunos detalles de la compleja maquinaria intracelular (Ver las Notas Aparte PORQUE LA INSULINA AUMENTA LA ENTRADA DE LA GLUCOSA EN LAS CELULAS y al final de este capítulo : PORQUE LA ADH AUMENTA LA PERMEABILIDAD AL AGUA)

- Qué es y cómo actúa una amina neurotransmisora?

Con el nombre genérico de AMINAS NEUROTRANSMISORAS se describe un grupo de sustancias que son liberadas por las terminales nerviosas del sistema simpático y la médula de la glándula suprarrenal. Hay otras que, sin ser naturales, producen el mismo efecto, por lo que a todas ellas, en farmacología, se las conoce como "drogas simpaticomiméticas". La sustancia tipo de este grupo es la ADRENALINA, donde se reconoce un anillo bencénico (catecol) y una porción alifática. De allí que a este grupo de sustancias se la conozca también como CATECOLAMINAS. Otra sustancia muy importante de este grupo es la NORADRENALINA

Las catecolaminas actúan, como las hormonas polipeptídicas, a través de la interacción con receptores específicos ubicados en la membrana celular y utilizando al AMPc, generalmente, como segundo mensajero. Sin embargo, la ESPECIFICIDAD de las sustancias de este grupo por un tipo o tipos de células es mucho menor que la especificidad que tienen las hormonas por sus órganos y células blanco. En la Tabla 4.III están resumidas algunas de las acciones de estimulación simpática o, lo que es lo mismo, de la acción directa de la adrenalina o la noradrenalina.

Desde los trabajos de Alquist, en 1948, se suele dividir a los **receptores adrenérgicos** en α y β, según la respuesta que aparezca ante un mismo agonista. Así, la vasoconstricción que produce la adrenalina en las arteriolas periféricas estaría mediada por la interacción con receptores α, mientras que la dilatación de los bronquios, inducida también por la adrenalina, estaría mediada por los receptores β. Con el hallazgo del AMPc como segundo mensajero, esta división cobró fuerza al demostrarse que, POR LO GENERAL, la

TABLA 4.III EFECTOS DE LA ESTIMULACION SIMPATICA Y DE LAS AMINAS SIMPATICOADRENERGICAS

Vasos sanguíneos	piel	constricción
	coronarios	dilatación (β)
	coronarios	constricción (α)
	musculares	dilatación (β)
	musculares	constricción (α)
Corazón	frecuencia	aumento
	fuerza contractil	aumento
Hígado	glucosa	liberación
Intestino	peristaltismo	aumento
Esfínteres intestinales	ton	aumento
Pulmón	bronquios	dilatación
Ojo	pupila	dilatación

TABLA 4. IV ORIGEN Y ACCION DE ALGUNAS HORMONAS ESTEROIDES

Organo secretor	**Hormona**	**Organo blanco**	**Efecto principal**
Corteza suprarrenal	aldosterona	riñón	+ reabsorción Na+
	cortisol	hígado	+ gluconeogénesis
		células	- ulización glucosa
			- síntesis Pr
Ovarios	progeste-rona	útero	cambios secretorios
	β- estradiol	órganos sexuales	desarrollo
Testículos	testoste-rona	órganos sexuales	desarrollo
Placenta	progeste-rona	útero	- contracción
	estrógenos	útero mamas	crecimiento desarrollo

estimulación de los receptores • • determina una disminución de la concentración de AMPc y la estimulación de los receptores β, un aumento de la concentración intracelular de este nucleótido. Hay numerosas excepciones a esta regla, de modo que esto debe tomarse sólo como idea orientadora y no como norma fija.

¿Qué es y cómo actúa una hormona esteroide?

Se llaman HORMONAS ESTEROIDES a todas las hormonas derivada del perhidropentanofenantreno, un hidrocarburo tetracíclico. Son segregadas por la corteza suprarrenal y por las glándulas sexuales (ovario y testículo). La Tabla 4.IV resume las principales hormonas esteroides, su origen y función.

La ALDOSTERONA, por ejemplo, es una hormona de origen suprarrenal y cuya función principal es, actuado sobre las células del túbulo distal del riñón, aumentar el flujo de Na+ desde la luz tubular hacia la sangre. Entre el flujo de Na+ y la concentración de aldosterona en plasma hay una relación sigmoidea, (usando una escala logarítmica en el eje Y) indica la presencia de **receptores** y la formación de **complejos hormona-receptor**. Lo llamativo y que diferencia a esta hormona (a todas la de su grupo), de las hormonas polipeptídicas, es el tiempo que pasa entre que se coloca la hormona en el medio y empieza a aparecer la respuesta. Aun en tejidos aislados, hay que esperar de 45 a 60 minutos para ver un resultado.

Las hormonas esteroides son liposolubles y atraviesan con facilidad la membrana celular. Utilizando hormonas marcadas con isótopos radiactivos se encontró que se fijan a RECEPTORES CITOPLASMATICOS, que son proteínas específicas. (Fig. 4.22) El complejo hormona-receptor migra ahora hacia el núcleo de la célula, donde se fijan a la cromatina. El siguiente paso sería, aparentemente, una supresión de la inhibición de la síntesis de ARN - mensajero. Aunque hay otras teorias acerca de esto, lo cierto es que los ribosomas reciben la "orden" de comenzar a sintetizar un proteína específica. Será la aparición de esta proteína la que determine, en última instancia, el comienzo del efecto hormonal.

La **hormona tiroidea**, en especial la T_3, y quizás otras hormonas, tienen sus receptores en el mismo núcleo, uniéndose de manera similar a como lo hacen las hormonas esteroideas.

La secuencia hormona → receptor → síntesis es la que permite explicar dos característica notables de las hormonas esteroides y la

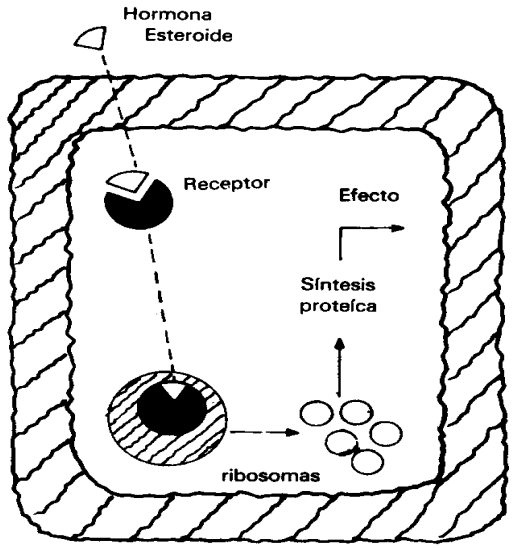


FIG. 4.22 LAS HORMONAS ESTEROIDES ATRAVIESAN LA MEMBRANA CELULAR Y ACTUAN SOBRE RECEPTORES CITOPLASMATICOS. EL EFECTO HORMONAL OCURRE DESPUES DE QUE LOS RIBOSOMAS FORMAN LAS PROTEINAS ESPECOFICAS

hormona tiroidea: el tiempo que necesitan para empezar a actuar y que su efecto continúa por algún tiempo luego que la hormona ha desaparecido del medio.

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAPITULO 4. CONTINUA PARTE 3

Capítulo 4 PARTE 3/3

INDICE – Parte 3	Pág
PROBLEMAS	1
PRUEBA DE AUTOEVALUACION	3
LAS RANAS EN EL ESTUDIO DE LA FISIOLOGIA	7
PORQUE LA ADH AUMENTA LA PERMEABILIDAD AL AGUA	8
RESULTADOS	9
LECTURAS RECOMENDADAS	10

PROBLEMAS Y PRUEBA DE AUTOEVALUACION

a) De acuerdo a lo que acabamos de ver sobre la corriente de cortocircuito (I_{ccc}), ésta puede servir para medir el flujo neto de un ion siempre y cuando se demuestre que hay una coincidencia entre la I_{ccc} y el J_{neto}, medido éste con radioisótopos. Pero, las unidades de uno y otra son diferentes. Así, en un determinado experimento, midiendo el influjo y el eflujo de Na^+ y I_{ccc} se encontró lo siguiente:

$$J_{ei} = 0{,}12 \ \frac{\text{nmol}}{\text{s . cm}^2}$$

$$J_{ie} = 0{,}8 \ \frac{\text{nmol}}{\text{s . cm}^2}$$

$I_{ccc} = 63\ \mu A/cm^2$

La pregunta es: EN ESTE CASO, ¿la I_{ccc} representa, SI o NO, el flujo neto de sodio?

Respuesta: Lo primero que hay que hacer es calcular el flujo neto e igualar las unidades.

$J_{neto} = J_{ie} - J_{ei} = 0{,}68$ nmol. s^{-1} .cm^{-2}

y como 1 nmol (nanomol) = 10^{-9} mol

y la constante de Faraday es igual a: F = 96500 coulomb/mol de iones monovalentes

1 mol.s^{-1}.cm^{-2} ..... 96500 Coulomb.s^{-1}.cm^{-2}

$6{,}8 \ \ 10^{-10}$ mol.s^{-1}.cm^{-2} .. x = $6{,}56 \cdot 10^{-5}$ Coulomb.s^{-1}.cm^{-2}

x = $6{,}56 \cdot 10^{-5}$ Ampere/cm^2 = 65,6 µA/ cm^2

Esto quiere decir que si el flujo neto de Na^+, medido con radioisótopos, se lo expresara en unidades de corriente, el valor sería de 65,6 µA/cm^2. Como se MIDIO una I_{ccc} de 63 µA/cm^2, la coincidencia es muy buena y en este epitelio y usando estas soluciones, la I_{ccc} **sí** es una buena medida del flujo neto de Na^+

B) Un investigador trabaja con la vejiga aislada de sapo, una preparación que transporta activamente Na^+ del lado mucoso al seroso y en la que la I_{ccc} representa el 100 % del flujo neto de este ion. La monta en una cámara de Ussing, coloca soluciones idénticas a ambos lados y mide la I_{ccc}. Luego de un periodo, agrega del lado mucoso, la sustancia amiloride, un bloqueador de la permeabilidad al Na^+. Los resultados son los siguientes:

Antes del Amiloride: I_{ccc} = 125 µA/cm^2

Después del Amiloride: Iccc = 8 µA/cm^2

En base a esos datos calcula que el flujo neto de Na^+ y encuentra que:

J_{neto} de Na^+ ANTES: ..... nmol.s^{-1}·cm^{-2}
J_{neto} de Na^+ DESPUES: ..... nmol.s^{-1}.cm^{-2}

(Las respuestas correctas están con los resultados de la Prueba de Autoevaluacion)

PRUEBA DE AUTOEVALUACION

1) En un epitelio montado en una cámara de Ussing, con soluciones iguales en el lado 1 y en el 2, "cortocircuitada" de modo que DV sea cero, usted pensaría que hay transporte activo de Na^+ si (señale la correcta)

a) $J_{12} = J_{21}$ b) $J_{12} \neq J_{21}$

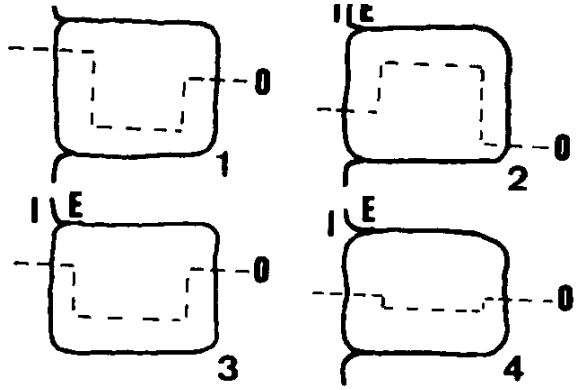
c) $I_{ccc} > J_{neto}$ d) $I_{ccc} < J_{neto}$

2) El modelo para el transporte de Na^+ en epitelios, derivado de los experimentos con piel de rana, tiene las siguientes características (ME: membrana externa; MI: membrana interna)

	Ubicación bombas	**Permeabilidad al sodio**	**Potencial IC**	**Entrada de Na+ a la célula**	**Salida de Na+ de la célula**
a)	MI	Pi < Pe	(+)	pasiva	activa
b)	ME	Pi > Pe	(-)	activa	pasiva
c)	uniforme	Pi = Pe	(-)	pasiva	activa
d)	MI	Pi < Pe	(-)	pasiva	activa
e)	Mi	Pi < Pe	0	pasiva	activa

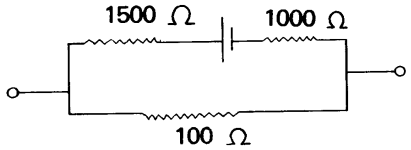
3) De los diagramas siguientes, señale cuál es el que corresponderia al perfil de potencial de una celula epitelial de un epitelio cerrado y cuál al de uno abierto.

	CERRADO	ABIERTO
a)	1	2
b)	1	3
c)	2	4
d)	2	3
e)	3	4



4) El siguiente es un circuito equivalente de un epitelio. En él, la resistencia total R_t será, en ohm.cm^2, de:

a) 2500
b) 2600
c) 0,01
d) 104
e) 96



5) En un epitelio se mide una I_{ccc} de 120 µA/cm^2. Eso equivaldría a un flujo neto de iones monovalentes, expresado en nmol . s^{-1}. cm^{-2}, de:

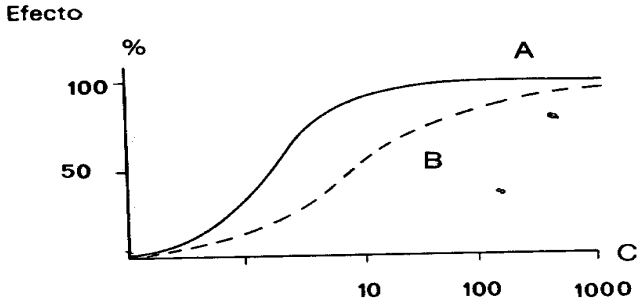
a) 8,04
b) 80
c) 1,24
d) 12,4
e) 1240

6) En la pregunta anterior, el investigador, acostumbrado a la nomenclatura clásica, quiere expresar el resultado en µEq. h^{-1}. cm^{-2} (microequivalentes por hora y por centímetro cuadrado). El resultado correcto será:

a) 2,24
b) 4,46
c) 4464
d) 2240
e) 224

7) La siguiente figura muestra dos curvas dosis-respuesta, una con la droga A y otra con la droga B, actuando sobre el mismo órgano. De allí se puede calcular que la afinidad de A es, con respecto a la de B:

a) 2 veces mayor
b) 10 veces menor
c) igual
d) 10 veces mayor
e) 100 veces menor



8) El AMPc actúa como segundo mensajero, como parte del siguiente ciclo (señale la secuencia correcta)

a) A → R → AMPc → adenilciclasa → ATP → 5'AMP
fosfodiesterasa

b) A → R → adenilciclasa → AMPc → ATP → 5'AMP
fosfodiesteraas

c) A → R → adenilciclasa → ATP → AMPc → 5'AMP
fosfodiesterasa

d) A → R → ATP → adenilciclasa → AMPc → 5'AMP
fosfodiesterasa

e) A → R → AMPc → adenilciclasa → ATP → 5'AMP
fosfodiesterasa

2(

9) La inyección de TEOFILINA (un inhibidor de la fosfodiesterasa) puede ser beneficiosa en un asmático ya que (señale la explicación correcta)

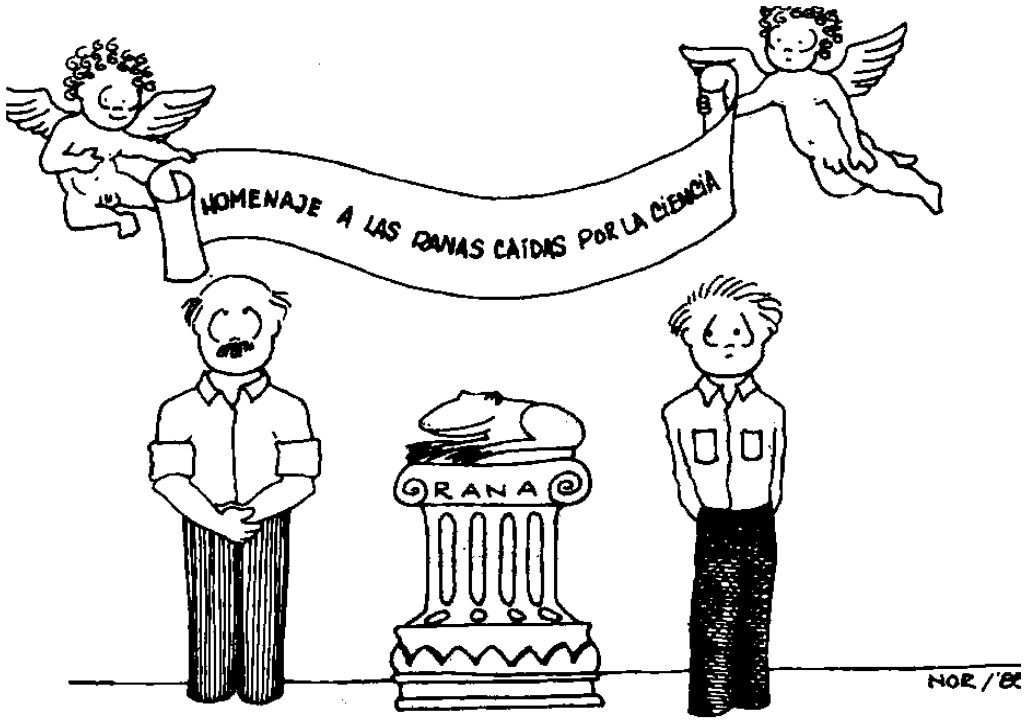
a) disminuye la concentración intracelular de AMPc, como lo hace la adrenalina, dilatando los bronquios.
b) aumenta la concentración intracelular de ATP, que aumenta el transporte de Na+
c) activa la adenilciclasa, como lo hace la adrenalina, aumentando la concentración de AMPc, que dilata los bronquios
d) inhibe la adenilciclasa, por lo que disminuye la concentración intracelular de AMPc, que dilata los bronquios
e) aumenta la concentración intracelular de AMPc, como lo hace la adrenalina, dilatando los bronquios.

10) Aunque hay excepciones, la mayoría de hormonas polipeptidicas (P) y esteroides (E) se distinguen por tener modos y sitios de acción diferentes. En el cuadro siguiente, seleccione la linea que contiene todos las opciones correctas.

	Permeabilidad en la membrana	**Receptor**	**Efecto mediado por**	**Tiempo de latencia**
a)	P alta E baja	Intracelular superficie	síntesis Pr AMPc	sí no
b)	P baja E alta	intracelular superficie	AMPc síntesis Pr	no sí
c)	P baja E alta	superficie intracelular	síntesis Pr AMPc	sí no
d)	P baja P alta	superficie intracelular	AMPc síntesis Pr	no sí
e)	P alta P baja	superficie intracelular	AMPc síntesis Pr	no sí

LAS RANAS EN EL ESTUDIO DE LA FISIOLOGIA

Los estudiantes de Medicine de esta época están muy acostumbrados recibir su enseñanza a través de modelos anatómicos de plástico, información por cintas de video e Internet o a estudiar, en el papel, complejos sistemas moleculares y están poco habituados a realizar o, simplemente analizar, experimentos en los que hay un "animal de experimentación" de por medio. Quizás por eso a muchos les sorprenda que los estudios sobre epitelios se hagan con piel de rana, vejiga de sapo, intestino de conejo, túbulos de rata, etcétera y no llegan a comprender que los fisiólogos que trabajan en este campo no están en realidad, interesados en la rata, el sapo o el conejo, sino en obtener de los preparados una información que permita construir un modelo. Si este modelo puede o no extenderse a otros animales, incluido el hombre, será un paso posterior. Dentro de esta idea, las ranas y los sapos han tenido un papel fundamental, ya que es un animal fácil de obtener, se reproduce en cantidad, no necesita de cuidados especiales, no come en cautiverio y los experimentos se pueden hacer temperatura ambiente, pues son poiquilotermos.



Quizás el experimento más popular, usando ranas, sea el de Galvani, en 1791, en el que estimuló los nervios de las patas con corriente eléctrica. Desde entonces, nervios, músculos, estómagos, pieles, vejigas, intestinos, ovarios y muchas otras partes de ranas y sapos han ido a parar a las manos de los investigadores. sin olvidar el más reciente uso de sus oocitos para injertarles canales iónicos o de agua. De ellos se ha obtenido, sin duda una información valiosa y por eso nuestro reconocimiento.

PORQUE LA ADH AUMENTA LA PERMEABILIDAD AL AGUA

El descubrimiento del AMPc como segundo mensajero permitió saber algo más sobre qué pasa dentro de las células blanco de las hormonas polipeptídicas pero, para el caso de la ADH, de ningún modo se podía decir que la ADH aumenta **directamente** la permeabilidad al agua. Independientemente de los pasos intermedios, conocidos por estudios bioquímicos, la gran pregunta fue: ¿dónde y cómo cambia la permeabilidad del epitelio? Primero se supo que el cambio ocurría en la membrana apical, pero sólo en 1974 se pudo pasar de la descripción de un fenómeno a una hipótesis. J. Chevallier, J. Bourget y J. S. Hugon (Cell Tiss. Res. 152: 129-140) encontraron que, por acción de la ADH, dentro de la membrana apical aparecían lo que se llamaron "*agregados de partículas intramembrana*" ¿Cómo es eso que dentro de la membrana? La técnica de criofractura permite separar las dos hojas de la bicapa que conforman la membrana celular. Vistas al microscopio electrónico, en ausencia de hormona hay partículas, granitos, distribuidas por toda la superficie. En presencia de ADH, las partículas se agrupan, formando agregados. Lo decisivo es que, retirando la hormona, los agregados desaparecen. Hay una buena correlación entre la superficie ocupada por los agregados y el cambio de permeabilidad al agua. Más tarde se identificó a los agregados como proteínas - canales de agua. Así se los llamó WCH-DC (water channel-collecting duct), para formar parte más tarde de la familia de las **aquoporinas** (ver Cap. 6). Ya no son “granitos” sino verdaderas proteínas-canales de agua sensibles a la ADH. ¿Dónde estaban los canales antes de la ADH? La idea es que las proteínas-canales estarían ya preformados en el citoplasma de las células sensibles a la ADH, y que el ADH, el AMPc y otras sustancias determinarían que los canales viajen hacia la membrana apical y se coloquen en ella, usando como sistema de guía a los microtúbulos y microfilamentos. Este sistema permitiría poner y sacar los canales rápida y repetídamente de la membrana, por lo que J. B. Wade propuso designar a este sistema como de "*shuttle*" o transbordador, por su similitud con la nave espacial.

RESULTADOS

PROBLEMA 1 B) Antes: 1,29; Después: 0,062

PRUEBA DE AUTOEVALUACION

1) b	6) b
2) d	7) d
3) b	8) c
4) e	9) e
5) c	10) d

LECTURAS RECOMENDADAS

- Fisiología Humana
  P. Meyer
  Salvat Editores, S.A., Barcelona, 1985

- Bioquímica
  A. H. Lehninger

- Endocrinología Molecular
  Coord.: R. S. Calandra y A. F. de Nicola
  El Ateneo, Buenos Aires, 1980

FIN DEL CAPITULO 4

Capítulo 5 PARTE 1/2

5.1 EL EPITELIO DEL TUBO DIGESTIVO: UN AREA DE ABSORCION Y UN LIMITE DEL COMPARTIMIENTO CORPORAL.

Todo la superficie interna del tubo digestivo está cubierta por epitelios de revestimiento que, muy diferentes unos de otros, poseen células con funciones ABSORTIVAS y células con funciones SECRETORAS. Por encima de cualquier otra propiedad, el epitelio digestivo actúa como BARRERA, impidiendo que el contenido del tracto digestivo se MEZCLE con el extracelular. Los mecanismos de absorción determinarán la aparición de flujos netos, desde la luz intestinal a la sangre, de ALGUNAS de las sustancias que, a diario, comemos. Antes de ir más allá, debemos responder una pregunta elemental: ¿POR QUE COME UN HOMBRE?

Es fácil responder a esa pregunta diciendo que, siendo el hombre un organismo HETEROTROFO, debe obtener sus NUTRIENTES de otros animales y plantas. Hay que entender, sin embargo, que el hombre COME por la boca, pero lo que ingiere sólo será ALIMENTO si lo que se tragó se incorpora a su compartimiento corporal a través del epitelio intestinal y allí cumple alguna de las siguientes funciones:

a) ser una fuente de energía

b) ser utilizado para el crecimiento o reparación de los tejidos

c) ser necesario para la conservación de las funciones corporales

Esta definición estaría de acuerdo con lo que el diccionario llama la acepción "figurada" de la palabra alimento: ***"lo que sirve para mantener la existencia de una cosa".*** Así. el agua y las vitaminas son necesarios para la conservación de las funciones corporales y podrían ser ubicados como alimentos. Sin embargo, tradicionalmente se llama alimentos a las sustancias que proveen energía y, claro, "el agua no alimenta ni engorda" y tampoco lo hacen las vitaminas. ¿Quién provee energía? En el hombre, los **carbohidratos**, las **grasas** y las **proteínas**. Pero, y para citar un ejemplo, las grasas que comemos no sólo aportan calorías sino que también se necesitan para la síntesis de algunas hormonas, de modo que son sustancias con la función a) y también la función c)

INDICE	Päg
5.1 EL EPITELIO DEL TUBO DIGESTIVO: UN AREA DE ABSORCION Y UN LIMITE DEL COMPARTIMIENTO CORPORAL	1
5.2 ¿QUÉ COME EL HOMBRE?	2
5.3 FUNCIONES DEL TUBO DIGESTIVO	
5.4 MODELOS PARA LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE EN EL INTESTINO DELGADO	3
5.4 MODELOS PARA LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE EN EL INTESTINO DELGADO	5
5.5 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE SODIO	7
5.6 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE AGUA	8
5.7 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE GLUCOSA	10
5.8 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE GALACTOSA	11
5.9 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE FRUCTOSA	12
5.10 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE AMINOACIDOS	12
5.11 MODELO PARA LA ABSEORCION DE ACIDOS GRASOS	14
5.12 REABSORCION DE AGUA Y SALES EN EL INTESTINO GRUESO Y LA FORMACION DE LAS HECES	17

Obviaremos este problema de definiciones diciendo que el hombre mantiene su existencia incorporando, a través de su tracto digestivo:

- Agua
- Sustancias minerales
- Carbohidratos
- Grasas
- Proteínas
- Vitaminas

5.2 ¿QUE COME UN HOMBRE?

Pero, esto lo sabemos todos, el hombre no come carbohidratos, proteínas o grasas. Come carne, arroz, pan, huevos, leche, lechuga, tomates, naranjas, etc., etc. Es sencillo decir que un trozo de carne de pollo es una FUENTE de proteínas, pero en realidad es sólo un trozo de músculo esquelético, con su colágeno, su grasa, sus venas, nervios y arterias y donde las proteínas contráctiles están más o menos desnaturalizadas por el proceso de cocción. Será función del APARATO DIGESTIVO transformar este tejido en compuestos que puedan ser incorporados.

- ¿Cuáles son los compuestos que pueden ser incorporados?

En la dieta habitual del hombre hay 4 tipos principales de CARBOHIDRATOS: la SACAROSA, un disacárido presente en el azúcar de caña, la LACTOSA, un disacárido de la leche, el ALMIDON, un polisacárido presente en todos los granos, tubérculos y raíces y la CELULOSA, el polisacárido que forma las paredes de las células vegetales.

Sólo se ABSORBEN los carbohidratos que llegan al intestino como MONOSACARIDOS, en especial GLUCOSA, GALACTOSA y FRUCTOSA. De su trasformación a partir de los compuestos que están en las comidas deben encargase las **enzimas digestivas** (Fig. 5.1). No hay, en el aparato digestivo del hombre, ninguna enzima que transforme la celulosa en algún monosacárido absorbible, por lo que aparecerá, sin modificación, en las materias fecales. Es la llamada FIBRA de los granos.

El 60 % de los monosacáridos que se absorben, siempre hablando de una dieta mixta, está formado por glucosa, por lo que es habitual

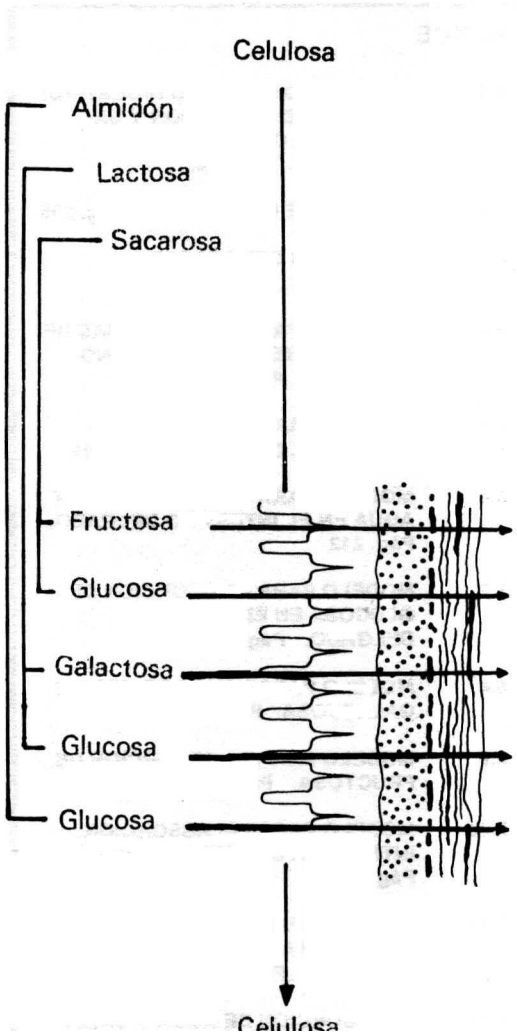


FIG. 5.1 LOS CARBOHIDRATOS (ALMIDON, LACTOSA, SACAROSA) DE LA DIETA SE ABSORBEN EN EL INTESTINO DELGADO COMO MONOSACARIDOS. LA CELULOSA (FIBRA) NO SE ABSORBE PORQUE EL HOMBRE NO TIENE NINGUN SISTEMA QUE LA DIGIERA

hablar de su absorción como sinónimo de la absorción de carbohidratos. Hay también absorción intestinal de otras sustancias relacionadas, como el ACIDO LACTICO y el ALCOHOL, pero su importancia nutricional es mínima, en comparación con la de los carbohidratos como tales.

Las GRASAS de le dieta están formados por TRIGLICERIDOS o **grasas neutras**, formados por 3 moléculas de ácidos grasos y 1 de glicerol y lo habitual es encontrarlas formando grandes glóbulos, También hay, en menor proporción, **colesterol** y **fosfolípidos**. Están presentes en todas las comidas, ya sean de origen animal o vegetal.

Las grasas se absorben como ACIDOS GRASOS, por lo que se requiere que el sistema digestivo primero las EMULSIONE (divida en gotas más pequeñas) para que sean luego hidrolizadas por las enzimas (Fig. 5.2)

Las PROTEINAS de los alimentos son largas cadenas de AMINOACIDOS y provienen de las carnes, la leche, los huevos y los vegetales. La absorción es de aminoácidos, por lo que es necesario un proceso previo de hidrólisis. Para las carnes, es también necesaria la ruptura de la cubierta colágena.

5.3 FUNCIONES DEL APARATO DIGESTIVO

El aparato digestivo, como se comprende, tiene une sola y única función: **absorber**, con la mayor eficiencia posible, las sustancias necesarias para la nutrición. Absorber quiere decir aquí ESTABLECER UN FLUJO NETO DESDE LA LUZ INTESTINAL A LA SANGRE. Para ello, a nivel del epitelio intestinal, se han desarrollado una serie de mecanismos específicos encargados de transportar, a través de los epitelios, el agua, el Na^+, el Cl^- , el K^+, el Ca^{2+}, las monosacáridos, los ácidos grasos, los aminoácidos, las vitaminas y todos los otros elementos necesarios para la vida.

Para poder cumplir con este ***"fin último"***, la absorción, el aparato digestivo debe tener:

- Secreción
- Motilidad
- Regulación de la motilidad y la secreción

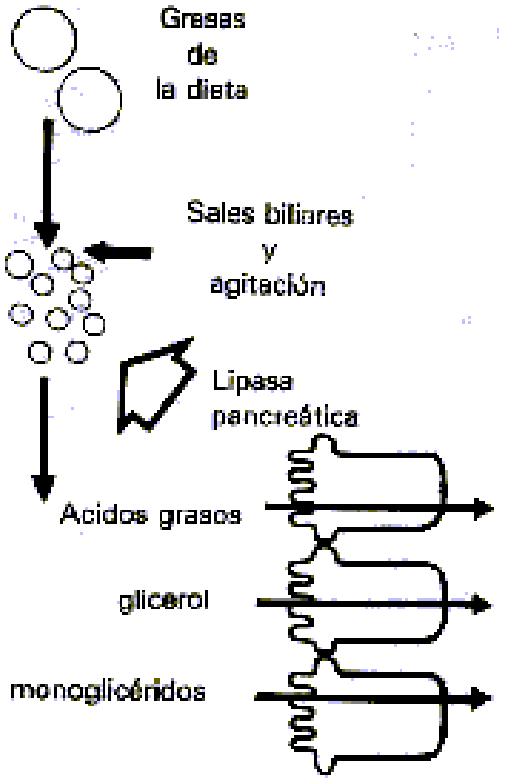


FIG. 5.2 LAS GRASAS DE LOS ALIMENTOS ESTAN FORMADAS, EN SU MAYORIA, POR TRIGLICERIDOS, QUE SON EMULSIONADOS CON LA AYUDA DE LAS SALES BILIARES E HIDROLIZADOS EN EL INTESTINO POR LAS LIPASAS

- **SECRECION**, que le permitirá poner en la luz intestinal las sustancias que se encargan de la transformación de los alimentos en sustancias absorbibles y crear el medio líquido donde esas transformaciones puedan llevarse a cabo.

Las características de estas secreciones fueron detalladas en la Tabla 3.I y aparecen nuevamente resumidas en la Tabla 5.I. Nótese que, por la concentración de Na^+ , la única secreción hipotónica es la saliva, siendo todas las demás aproximadamente isotónicas con el plasma. Si sumamos el volumen de secreción salival con la del estómago, la pancreática, la biliar y la del propio intestino, nos encontraremos que un sujeto sano secreta, hacia la luz del tubo digestivo, más de 7 litros de líquido por día. Si a eso sumamos el agua que bebe por día y el agua de los alimentos, podemos fácilmente ver que al intestino delgado están **entrando** más de 9 litros de agua por día. Para que el sujeto mantenga su balance de agua y sales deberá, entonces, no sólo absorber el agua de bebida y de los alimentos, sino también lo producido por sus jugos digestivos. Un enfermo con DIARREA puede morir deshidratado por el agua que deja de absorber y de eso, el agua que ingiere es apenas una parte

TABLA 5.I COMPOSICION DE DRENAJES GASTROINTESTINALES Y LAS SOLUCIONES DE REEMPLAZO

ORIGEN	mEq/L					mL/día	
	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	pH	Vol	Sol
Saliva	25	20	30	15	7,0	1500	1
Estómago	40-90	5-10	60-130	0	1-4	2500	2
Bilis	120-140	5-15	90-100	15-30	7,4-7,6	500	3
Páncreas o yeyuno	120-140	5-15	60-90	15-30	7,4-7,6	1000	3
Ileon bajo	120-140	5-15	90-100	15-30	7,4-7,6	1250	3

Solución 1: polielectrolítica + glucosada al 5%Solución 2: NaCl 0,85%
Solución 2: NaCl 0,85%
Solución 3: Ringer Lactato (Hartmann)
Tomado de Berk, JL y col. Handbook of Critical Care, Little, Brown & Co., Boston, 1976

¿Dónde se produce la absorción de ese volumen? El flujo de volumen a través de la válvula íleo-cecal, lo que **sale** del intestino delgado, es de unos 1,5 a 2 litros por día, de donde se puede calcular que si al yeyuno entraron 9 litros y salieron 1,5 a 2, se ha producido una **reabsorción** en el intestino delgado de 7-7,5 litros por día, aproximadamente el 75% del volumen que entró. El volumen normal de las heces es de unos 200 mL, lo que indica una reabsorción de agua, en el intestino grueso, de un porcentaje un poco más elevado: cerca del 90% del líquido que se le ofrece. Pese a ser el intestino grueso porcentualmente más eficiente, el intestino delgado, en VOLUMEN, absorbe mucho más (Fig. 5.3).

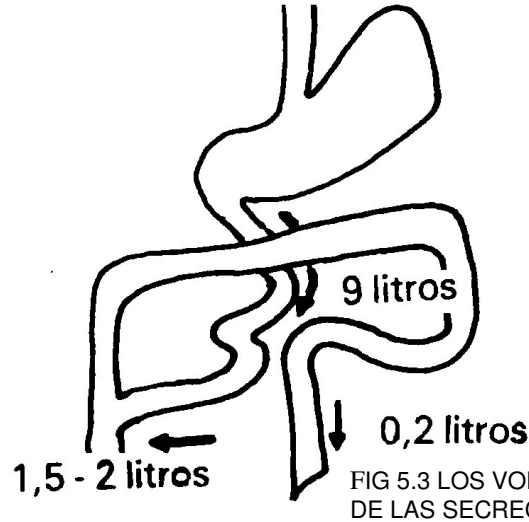


FIG 5.3 LOS VOLUMENES DE LA SALIVA, DE LAS SECRECIONES DEL ESTOMAGO, BILIAR, INYESTINAL, PANCREATICA E INTESTINAL SUMAN 9 L, DE LOS CUALES LLEGAN 1,5-2 AL CIEGO Y 0,2 DE AGUA SALEN POR EL RECTO

- MOTILIDAD, que le permitir transportar, a lo largo de todos el tubo digestivo, a los alimentos y sus productos de transformación. Eso permitirá mezclarlos con los jugos digestivos y exponerlos a las uperficies absortivas. La motilidad también determinará la expulsión de las heces.

- REGULACION DE LA MOTILIDAD Y DE LA SECRECION. Estos procesos se encuentran bajo el control del sistema nervioso y de sustancias hormonales.

5.4 MODELOS PARA LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE EN EI INTESTINO DELGADO

Los mecanismos por los cuales las distintas sustancias son absorbidas no son otros que los ya descritos en el Cap. 2 como DIFUSION, OSMOSIS. TRANSPORTE ACTIVO, etc. y los analizados, en el Cap. 4 al hablar de transporte en epitelios. Ahora hay que ponerlos a funcionar en un epitelio: el intestinal.

- Características anatómicas de la superficie absortiva del intestino delgado.

Si bien la mayor parte de la absorción de sustancias en el tubo digestivo ocurre a nivel del INTESTINO DELGADO, éste no tiene, ni funcional ni anatómicamente, una estructura uniforme y se lo suele dividir en 3 porciones, desde el píloro a la válvula ileocecal: DUODENO, YEYUNO e ILEON. Es fácil precisar los límites del duodeno, pero no hay ninguna indicación clara, viéndolo desde el exterior, de la separación entre yeyuno y el íleon. Ahora sí, desde el interior, por la presencia de PLIEGUES Y VELLOSIDADES (FIg. 5.4), que alcanzan su máximo a nivel del yeyuno, la distinción es posible. Estas estructuras aumentan unas 30 veces la superficie de intercambio del intestino. Estos vellos intestinales están tapizados por las CELULAS ABSORTIVAS que presentan varias caras o superficies diferentes, las cuales se las designan como:

a) **MEMBRANA APICAL**, que mira hacia la luz intestinal, y que presenta MICROVELLOS. Estos determinan que la superficie de intercambio aumente aún más, hasta hacer una total de 20 a 40 m^2. Corresponde a la **cara mucosa** del epitelio.

b) **MEMBRANA BASAL**, que mira hacia el espacio intesticial y los capilares sanguíneos y linfáticos. Corresponde a la **cara serosa** del epitelio.

c) **MEMBRANA LATERAL**, que mira hacia el espacio intercelular. Las características funcionales de la membrana basal y la membrana lateral son muy similares, por lo que se puede hablar de una MEMBRANA BASOLATERAL.

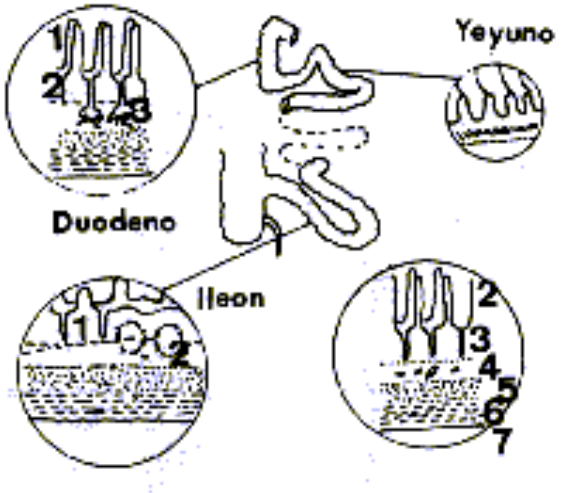


FIG 5.4 LAS DISTINTAS PORCIONES DEL INTESTINO DELGADO. **Duodeno**: VELLOSIDADES; 2) CRIPTAS; 3) GLANDULAS DUODENALES. **Yeyuno**: 1) PLIEGES CIRCULARES; 2) VELLOSIDADES LARGAS; 3) GLANDULAS INTESTINALES; 4) SUBMUCOSA; 5) PLEXO SUBMUCOSO; 6) PLEXO MESENTERICO; 7) SEROSA. **Ileon**: 1) VELLOS CORTOS; 2) NODULOS LINFATICOS. (*Redibujado de Passmore R y Robson JS. "A Companion of Medical Studies", Blackwell Sc. Ed. 2da. Edición. Londres, 1976)*

Las células absortivas intestinales están adheridas unas con otras a nivel de su borde apical por medio de COMPLEJOS DE UNION del tipo conocido como UNIONES ESTRECHAS (***tight junction***) o ZONULA OCCLUDES (ver Cap. 4). En base a esas características, se puede hacer un esquema del epitelio del intestino delgado como el que muestra la Fig. 5.5.

- Características biofísicas del epitelio del intestino delgado

Si bien las características de este epitelio varían con las zonas del intestino y con la sustancia que, en ese momento, se esté absorbiendo, se puede dar una descripción general diciendo:

a) es una epitelio con **baja resistencia eléctrica**, del orden de los 100 ohm. cm^2

b) tiene **alta permeabilidad al agua**, no pudiendo mantener gradientes osmóticos de importancia

c) hay una **baja diferencia de potencial eléctrico** entre su cara serosa y mucosa, no siendo mayor, por lo general, a los 5 mV.

Por lo tanto, puede ser definido, como ya vimos en el Cap. 4, como un **epitelio abierto**, preparado para la absorción ISOTONICA de grandes volúmenes.

Con ese epitelio, ¿qué pasa, por ejemplo, si bebemos un volumen grande de agua? El agua bebida se mezclará con los jugos digestivos y como estos, en su mayoría, son isotónicos, la solución contenida en la luz intestinal se hará hipotónica. Al ser el intestino muy permeable al agua, habrá un pasaje de agua desde la luz a la sangre, hasta que el líquido intestinal quede isotónico. Por el contrario, si lo que comemos es sal, el líquido intestinal se hará hipertónico y el flujo osmótico será de sangre a la luz (Fig. 5.6).

Establecida, como primer paso, la isotonía del contenido intestinal con el plasma y el líquido extracelular, vendrán ahora los mecanismos de transporte que llevarán al Na^+, al agua, a la glucosa, los aminoácidos, a los ácidos grasos y todas las otras sustancias desde la luz a la sangre.

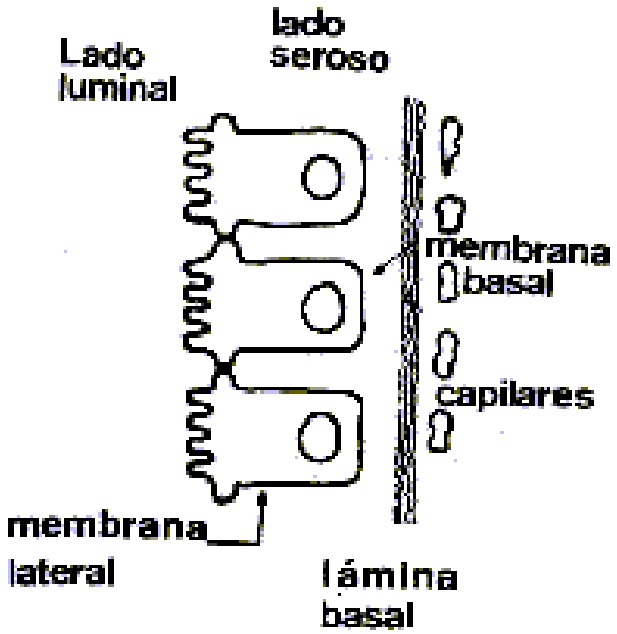


FIG. 5.5 REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL EPITELIO ABSORTIVO DEL INTESTINO FDELGADO

NOMBRES DE LOS MECANISMOS DE TRANSPORTE.

El significado de términos tales como COTRANSPORTE (Cotransport), SYMPORT, TRANSPORTE DE INTERCAMBIO o contratransporte (Exchange transport) ELECTROGENICO (electrogenic), etcetera, se pueden encontrar en la Pág. 19 de esta capítulo

5.5 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE SODIO

Diariamente el intestino absorbe una masa de Na^+ igual al Na^+ la dieta más el Na^+ contenido en las secreciones del tubo digestivo. En las heces, normalmente hay una concentración de Na^+ de unos 10 mEq/L. Como el volumen de AGUA de las heces es de unos 200 mL/día, por allí se eliminarán solamente unos 2 mEq de Na^+ al día. Esto, en promedio, significa un FLUJO de Na^+ , desde la luz a la sangre EN TODO EL INTESTINO, tanto delgado como grueso, de más de 1800 mEq por día, correspondiéndole al delgado la mayor parte de la absorción.

Para explicar COMO esta absorción ocurre, en 1964 Schultz y Zalusky (Journal of General Physiology, 47: 1043-1056) desarrollaron un modelo, que, actualizado en 1977 (American Journal of Physiolgy, 233: E249-E254) está basado en las siguientes evidencias experimentales:

a) El transporte transepitelial de Na+ es inhibido por ouabaína y esta sustancia determina un aumento de la concentración intracelular Na^+.

b) El interior de las células intestinales tiene una potencial NEGATIVO de alrededor de -40 mV con respecto a la luz intestinal.

c) La concentración intracelular de Na^+ es del orden de los 15 mmol/L, aun cuando el medio tanto mucoso como seroso sea mantenido con una concentración de Na^+ de 140 mmol/L.

d) La distribución de la ATPasa Na^+ / K^+ dependiente no es homogénea en todo el perímetro de la célula, predominando en la membrana basolateral y estando casi ausente en la cara apical, por lo que se supone que las bombas de Na^+ / K^+ se encuentran localizadas, en su mayor parte, en la membrana basolateral.

e) La presencia de GLUCOSA en la cara apical aumenta el flujo transepitelial de Na^+, de acuerdo a la relación que se muestra en la Fig 5.7. Esto daría pie a dos hipótesis: que la glucosa es necesaria como dador energético del transporte de Na^+, o que el Na^+ y la glucosa comparten un transportador en la membrana. La primera suposición queda descartada porque la relación entre flujo de Na^+ y glucosa también puede ser obtenida usando 3-O-metil-d-glucosa, una sustancia que no se metaboliza y, claro, no da energía.

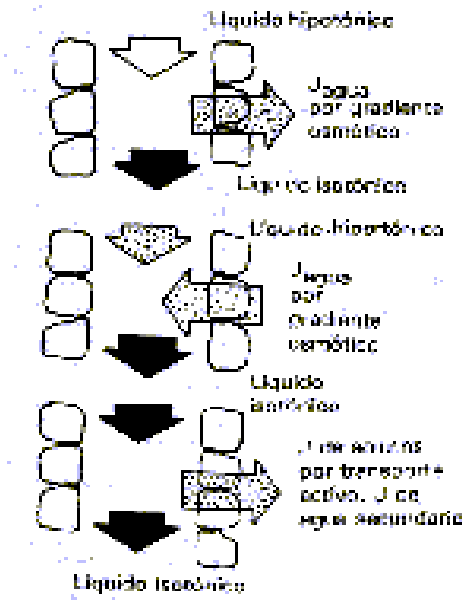


FIG. 5.6 LA PERMEABILIDAD AL AGUA DEL INTESTINO ES ALTA, PERMITIENDO QUE FORME SIEMPRE UN LIQUIDO ISOTONICO

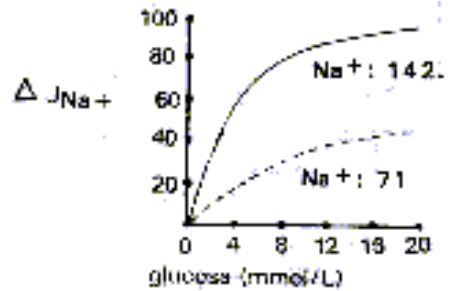


FIG. 5.7 REPRESENTACION DEL FLUJO NETO DE Na+ (ABSORCION) EN FUNCION DE LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN LA LUZ INTESTINAL: CON 142 mmol/L DE Na+ , LA ABSORCION ES MAXIMA POR ENCIMA DE 15-20 mmol/L DE GLUCOSA.. LA ABSORCION NO LLEGA AL 50% CON 71 mmol/L de Na+, PERO EN AMBOS CASOS LA PRESENCIA DE GLUCOSA FAVORECE LA ABSORCION DE GLUCOSA

Con estas evidencias, el MODELO sería el que se muestra en la Fig 5.8. El Na^+ entraría desde la luz intestinal, a través de la membrana apical, por un mecanismo de DIFUSION FACILITADA, usando un transportador común con la glucosa. La fuerza impulsora sería el GRADIENTE ELECTROQUIMICO para el Na^+, determinado por el gradiente de concentración y el potencial eléctrico. La salida del Na^+ de la célula, por el contrario, sería un MECANISMO ACTIVO, que "bombearía" sodio hacia la sangre a través de la membrana basolateral.

5.6 MODELO PARA LA ABSORCION DE AGUA EN EL INTESTINO DELGADO.

Como ya vimos, en condiciones normales, el intestino delgado reabsorbe más de 7 litros de agua por día. La alta permeabilidad al agua del epitelio intestinal permitiría explicar, sin mayores problemas, la reabsorción de agua cuando el fluido de la luz intestinal es **hipotonico**. Esta es una condición posible, pero lo habitual es que fluido sea **isotonico**. En esas condiciones, la idea de un flujo de agua por gradiente osmótico entre las superficies serosa y mucosa, no es, en la mayoría de los casos, aplicable.

Para explicar como se efectúa esta absorción isotónica de agua, 1962 Curran y MacIntosh (Nature, 193: 347-348) desarrollaron un modelo basado en las siguientes evidencias experimentales, obtenidas en su mayoría en preparaciones de intestino aislado:

a) Durante la reabsorción isotónica de agua, en el intestino, no se pueden detectar, dentro de los errores de la medida, diferencias de osmolaridad entre las soluciones serosa y mucosa.

b) En ausencia de gradiente de concentración, existe una correlación lineal entre el flujo neto transepitelial de Na^+ y el flujo de agua. Esto plantea dos hipótesis: el soluto es transportado activamente y el agua lo sigue o, alternativamente, el agua es transportada activamente y el soluto la sigue.

c) Si se reemplaza, sin modificar la osmolaridad, el NaCl de la solución mucosa por manitol (un azúcar no reabsorbible), el flujo de agua cae cero, lo que prueba que el intestino no tiene un mecanismo de transporte de agua independiente del de NaCl.

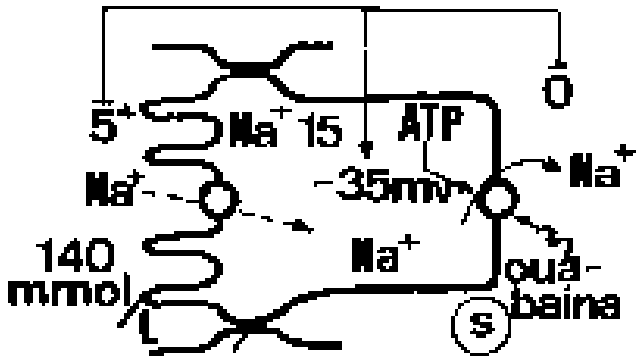


FIG. 5.8 MODELO PARA EXPLICAR LA ABSORCION DE SODIO EN UNA CELULA INTESTINAL. LA ENTRADA DESDE LA LUZ INTESTINAL ES PASIVA Y LA SALIDA HACIA EL LADO SEROSO (S) ES ACTIVA

d) En preparaciones de intestino *in vitro*, el flujo neto de agua de la mucosa a la serosa persiste, dentro de ciertos límites, aun cuando la osmolaridad de la solución mucosa sea mayor que la serosa.

Con estas evidencias, se desarrolló un muy ingenioso modelo construido con un tubo de plástico, con dos membranas en serie, cada una con distintos **coeficientes de reflexión σ** (Cap. 2) y distintos **coeficientes de permeabilidad Lp**, delimitando un compartimiento cerrado, como muestra la Fig. 5.9.

~

La primera membrana, entre los compartimientos A y B es de celofán y es relativamente impermeable al soluto ($\sigma \sim 1$), pero permeable al agua. La segunda, entre los compartimientos B y C, es de vidrio poroso y es MUY permeable al soluto y al agua ($\sigma = 0$). De ese modo:

$$\sigma AB > \sigma BC$$

$$L_p\ AB < L_p\ BC$$

Sí ahora se coloca una solución de igual osmolaridad en los tres compartimientos, por supuesto que no ocurrirá nada, no aparecerá ningún flujo NETO. Ahora bien, si en el compartimiento B se agrega una cierta cantidad de soluto, de modo que la solución B sea HIPERTONICA con respecto a A y C, aparecerá un flujo de agua de A hacia B, al mismo tiempo que el soluto de B comienza a difundir hacia C. Como el compartimiento B está cerrado, se puede ver que, al entrar agua desde A, la presión hidrostática P aumenta. Eso determina un FLUJO POR FILTRACION desde B hacia C, a través de la membrana con mayor L_p, por lo que el volumen que sale por el extremo abierto de C aumenta.

¿Qué tiene que ver esto con un epitelio intestinal? La idea es que bastaría que las bombas de Na^+ crearan, **en un ambiente cerrado** (compartimiento B), una zona hiperosmótica para que apareciese un flujo de agua, aun cuando A y B fueran isosmóticos.

La pregunta es: ¿dónde están, en el intestino, ese compartimiento cerrado y las dos membranas de características tan especiales? El candidato elegido fue el espacio lateral ENTRE dos células contiguas. En 1967, Diamond y Bossert (Journal of General Physiology, 50: 2061-2083) propusieron, basándose en el modelo de Curran, su modelo del GRADIENTE SOSTENIDO (***standing-gradient***), que está representado en la Fig. 5.10.

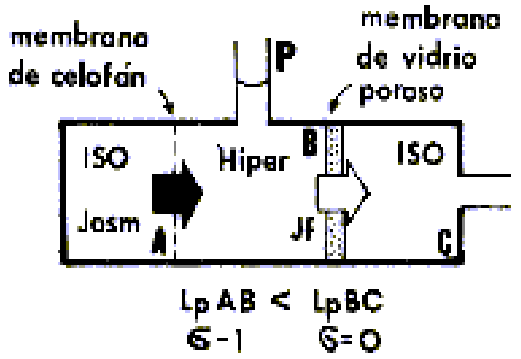


FIG. 5.9 MODELO DE CURRAN Y MACINTOSH PARA EXPLICAR EL FLUJO NETO DE AGUA ENTRE DOS COMPARTIMIENTOS (A Y C) QUE TIENE IGUAL OSMOLARIDAD

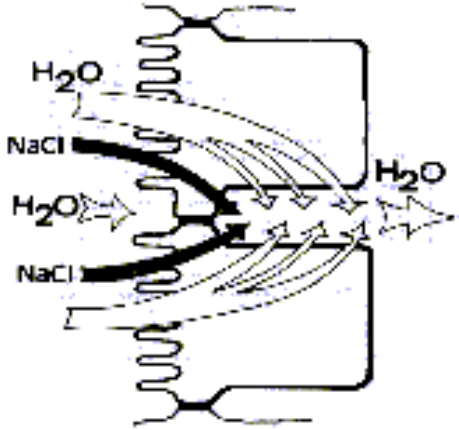


FIG. 5.10 MODELO DE DIAMOND Y BOSSER PARA EXPLICAR LA REABSORCION ISOTONICA DE AGUA. LAS BOMBAS DE Na+ CREARIAN UNA ZONA HIPEROSMOTICA EN EL ESPACIO INTERCELULAR (EQUIVALDRIA AL COMPARTIMIENTO B DE LA Fl. 5.9)

Las bombas de Na^+ llevarían NaCl hacia el interespacio, creando una zona hiperosmótica. La membrana apical y la lateral se comportarían como la membrana A del modelo de Curran, mientras que la "boca" del interespacio, sólo cerrada por la lámina basal del epitelio, se comportaría como la membrana B. El flujo de agua ocurriría a través de la membrana apical, la membrana lateral y también a través de las uniones estrechas, hacia la membrana basal y los capilares.

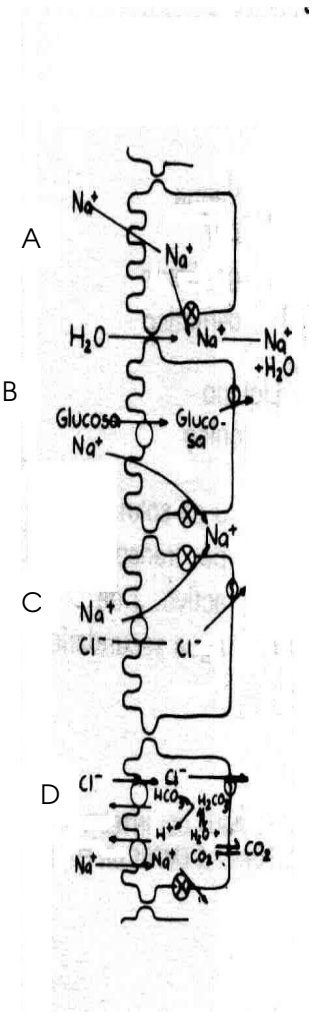
Para que este modelo funcione, conociéndose las dimensiones de interespacio y las permeabilidades de las membranas, fue necesario postular que las bombas de Na^+ no están uniformemente distribuidas lo largo de la membrana lateral, sino que hay más bombas cerca de cara apical. Eso daría un GRADIENTE de osmolaridad, mantenido por las bombas, desde el comienzo del canal hasta el final (standing gradient).

5.7 - MODELO PARA LA ABSORCION DE GLUCOSA EN EL INTESTINO DELGADO

La cantidad de carbohidratos que un individuo ingiere Y ABSORBE por el intestino por día varía con los hábitos alimenticios de la población en que vive y con su nivel económico. Si no incluimos a los esquimales, por ejemplo, que prácticamente no comen carbohidratos, el resto del mundo tiene una dieta en que el 50 al 80% de las **calorias** son aportadas por los glúcidos. Las alimentos ricos en proteínas, como la carne, le leche, los huevos, tienen un costo mayor que el maíz, el trigo, el arroz o las caraotas, que son ricos en carbohidratos. De ese modo, los sectores más pudientes de una sociedad comen, proporcionalmente, más proteínas.

Si un hombre tiene una dieta que le aporta unos 2500 kcal/día y, suponiendo, el 50 % esta compuesto por carbohidratos, podemos saber que 1250 kcal serán aportados al día por la absorción de GLUCOSA, GALACTOSA Y FRUCTOSA. ¿Cuánto es eso en gramos? Si, aproximadamente, cada gramo de carbohidratos que se metaboliza entrega 4 kcal, 1250/4 = 312,5 g serán los que se absorben por día, siendo en un 80% glucosa, un 10% de galactosa y otro 10% fructosa. Los jugos intestinales no contienen glucosa en cantidades apreciables, de modo que lo que el intestino "tiene" que absorber (y lo hace en el delgado) es sólo lo que viene con los alimentos.

OTROS MECANISMOS DE TRANSPORTE DE SODIO EN LAS CELULAS INTESTINALES



Redibujado de Binder, HJ Hospital Practice, 107: 118, 1984

La absorción de Na+ por un cotransporte de Na+ glucosa o de Na+ y aminoácidos es, sin duda uno de los mecanismos más importantes para el pasaje de Na+ a través de la pared intestinal. Sin embargo, existan otros mecanismos, como se señalan en los gráficos A, C y D de la figura.En A, la entrada es sólo de Na+, un sistema claramente electrogénico. En C, la entrada es de NaCl, un mecanismo neutro (silente). En D se muestra la existencia de mecanoismos indepen- dientes: por un lado un intercambio de cloruro por bicarbonato y, por el otro, un intercambio de sodio por hidrogenión. Ambos son sistemas o bombas neutras. Por la existencia de este sistema doble de intercambio, si el intercambio de aniones fuere mayor que el de cationes, el contenido intestinal se alcalinizaría. Si, por el contrario, fuera la bomba de cationes la que funcionara a mayor velocidad, la luz intestinal se acidificaría. Un aumento de la concentración de glucosa en la luz intestinal determine una mayor absorción deNa+ por el mecanismo B, pero también se ha señalado que podría deberse a la existencia de un "FLUJO POR ARRASTRE DE SOLVENTE" (Ver.Cap.2).

El modelo más aceptado para la **absorción intestinal de GLUCOSA** es prácticamente el mismo que se describió como de Schultz y Zalusky para la absorción de Na^+. Los hechos experimentales son los siguientes:

a) La concentración de glucosa en plasma se mantiene en un nivel de 1 g/L durante los periodos de ayuno y aumenta transitoriamente después de una comida con carbohidratos.

b) La absorción de glucosa se realiza desde la luz intestinal a la sangre aun en contra de un gradiente de concentración, siguiendo una curva de saturación

c) En experimentos *in vitro*, la supresión del Na^+ del medio que baña la cara apical o luminal de las células, evita la absorción de glucosa (en el organismo entero esto no se puede hacer porque TODOS los jugos intestinales contienen Na^+).

d) Las sustancias como el dinitrofenol, el iodoacetato y el cianuro (ver Cap. 2) o la falta de oxígeno, que disminuyen el suministro de energía en la célula, inhiben el transporte de glucosa. La ouabaina, que bloquea la ATPasa Na^+/ K^+ dependiente, también inhibe el flujo de glucosa.

e) La sustancia ***floricina*** disminuye el flujo neto de glucosa.

En base a esos datos, el modelo desarrollado es el que se muestra en la Fig. 5.11. La glucosa y el Na^+ formarían un **complejo** con un transportador específico, ubicado en la membrana apical. El transportador se "mueve" a favor del gradiente electroquímico del Na^+, ya que la concentración de Na^+ es menor en el interior celular que en el exterior y el potencial eléctrico es negativo. La glucosa es llevada hacia el interior celular, donde su concentración aumenta. Este mecanismo es llamado de **cotransporte Na^+ - glucosa**. La glucosa sale, por la membrana basolateral, por difusión simple o usando un transportador.

5.8 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE GALACTOSA

La galactosa se absorbe usando el mismo transportador que la glucosa y, por lo tanto, la entrada de Na^+ a la célula es su fuerza

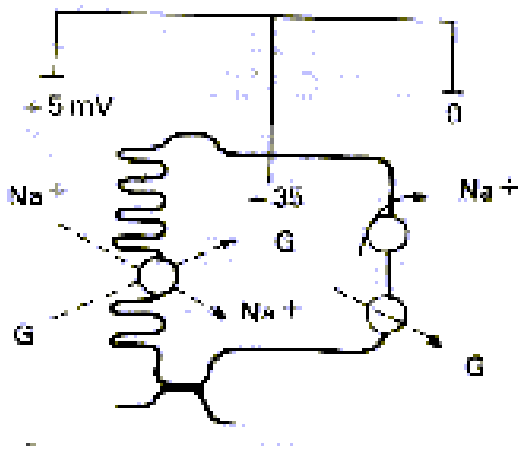
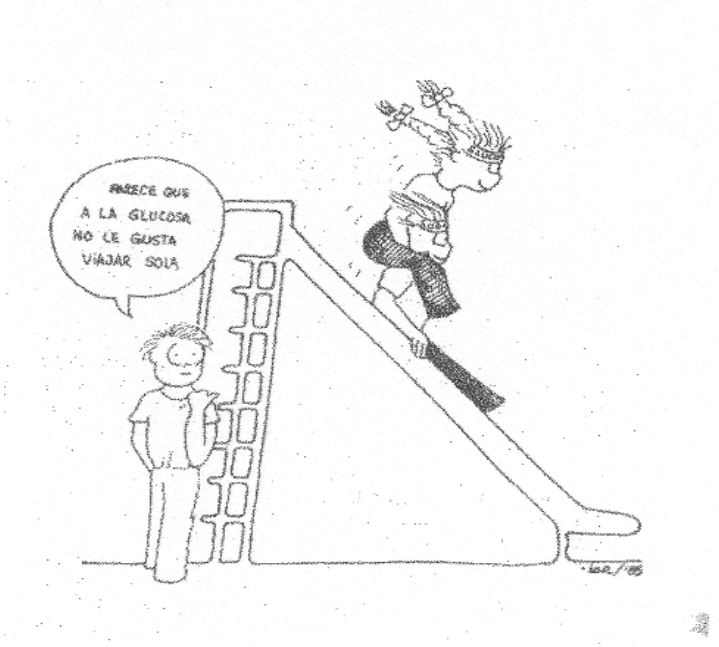


FIG. 5.11 MODELO DE SCHULTZ Y ZALUSKY PARA EXPLICAR LA ABSORCION DE GLUCOSA EN EL INTESTINO. LA GLUCOSA ATRAVIESA LA MEMBRANA APICAL POR COTRANSPORTE CON Na+, A FAVOR DE UN GRADIENTE ELECTROQUIMICO DE Na+. LA GLUCOSA SALE DE LA CELULA POR FUERZAS PASIVAS.



impulsora. Al compartir el transportador, la galactosa compite con la glucosa y puede aparecer el fenómeno de INHIBICION COMPETITIVA. Tal es así que, como hicimos en el Cap. 2, la glucosa y la galactosa suelen tomarse como ejemplo para explicar el funcionamiento de los transportadores.

En condiciones normales, la ingestión de galactosa es solo del 10% del total de carbohidratos y la glucosa el 80%, de modo que la interferencia de uno sobre otro es baja. De todos modos, la galactosa que se absorbe es transportada al hígado por la vena porta y allí es tranformada en glucosa, así que no hay galactosa en sangre periférica.

5.9 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE FRUCTOSA

No parecen existir mecanismos de transporte activo ni de cotransporte para la fructosa a nivel intestinal, de modo que esta atraviesa el epitelio utilizando su **gradiente de concentración** como fuerza impulsora. Si utiliza o no un carrier es algo todavía discutido, pero lo cierto es que la eficiencia del sistema por el cual se absorbe fructuosa es mucho menor que el de glucosa.

La fructosa absorbida es parcialmente tranformada a glucosa en el hígado y el resto circula como tal, pudiendo ser utilizada por las células.

5.10 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE AMINOACIDOS.

El hombre ingiere diariamente una cierta cantidad de proteínas, proveniente de los tejidos animales y vegetales que come. Sin embargo, es prácticamente nula la cantidad de proteína que, como tal, absorbe. La inmensa mayoría de la proteína ingerida es hidrolizada hasta AMINOACIDOS (AA) y son estos los que pasarán de la luz intestinal a la sangre. Después de una comida rica en proteínas, sin embargo, la concentración de aminoácidos en sangre sube muy ligeramente, ya que los aminoácidos son rapídamente captados por las células de los tejidos. Será allí donde se fabricarán, a partir de los aminoácidos, las proteínas especificas de cada organismo, de cada tejido, de cada célula y de cada estructura celular . La **absorción** de una proteína heteróloga **entera** determinaría la aparición de una reacción inmunológica destinada a destruirla. Sin embargo, durante la vida fetal y durante las primeras

LA FUENTE DE ENERGIA PARA EL TRANSPORTE DE GLUCOSA ACOPLADO AL TRANSPORTE DE Na+ EN CELULAS INTESTINALES

El movimiento de glucosa desde la luz intestinal al interior de las células es un COTRANSPORTE. Por las evidencias experimentales que hemos presentado, sólo podemos decir que ese movimiento es POSIBLE. Sin embargo, para que un modelo funcione, no basta que sea posible, sino que tiene que ser cuantitativamente cierto. Eso quiere decir, en nuestro caso, que la energía relacionada con el Na+, ya sea la vinculada a la concentración o la vinculada al potencial o la suma de las dos, debe ser MAYOR, o al menos igual, a la energía que significa crear un gradiente de glucosa. Atención: el que se mueve "barranca abajo" es el Na+ y en su "caída" arrastra la glucosa. La pregunta es, simplemente, si el Na+ tiene energía suficiente como llevarse a la glucosa y moverla aun en contra de un eventual gradiente de concentración de glucosa. Si, por el contrario, se demostrara que la energía del Na+ no es suficiente, no se podría hablar de cotransporte para la glucosa. Usando la ecuación de equilibrio electroquímico, se puede decir que debe cumplirse:

$$RT \ln \frac{G_i}{G_o} < RT \ln \frac{Na+_o}{Na+_i} - F \Delta V$$

donde G es la concentración de glucosa adentro (i) y afuera de la célula (o), Na+ la concentración de sodio, V es el potencia¡ de membrana y el resto de los símbolos son los habituales. El primer término es el POTENCIAL QUIMICO de la glucosa y el segundo término el POTENCIAL ELECTROQUIMICO del Na+. Los cálculos indican que la energía del Na+ alcanza para crear este gradiente de glucosa, pero solamente si se torna en cuenta los DOS factores: el eléctrica y el químico. Entonces, si la concentración intracelular de Na+ aumenta o el potencial intracelular se hace menos negativo (se acerca a cero), el flujo de glucosa o - i disminuye y, obviamente también la absorción intestinal de glucosa.

36 horas después del parto, el intestino puede absorber proteínas, pero lo hace por **pinocitosis**, un mecanismo de absorción que luego desaparece para las proteínas. ¿Cómo es que el recién nacido no hace reacciones de antigeno-anticuerpo? Simplemente porque todavía no ha desarrollado los mecanismos inmunológicos.

En el adulto hay, aparte de la absorción de aminoácidos, pasaje a través de la emabrana luminal de DIPEPTIDOS y TRIPEPETIDOS y sera una **peptidasa** intracelular la que se encargue de llevalos a AA.

- Cantidad de proteínas en la dieta

Como ya se señaló, la cantidad de proteínas de la dieta está en relación con el hábito alimenticio y con el nivel económico del sujeto. Se considera que un adulto, en una dieta BALANCEADA debe ingerir, por día, no menos de 1 g de proteínas por kilo de peso. Así, un hombre de 70 Kg deberá absorber 70 g de proteínas al día y esta cantidad **no puede ser sustituida** por un aporte equivalente, en calorías, de carbohidratos o grasas. Cada gramo de proteínas aporta, como los carbohidratos, 4 kcal, por lo que, en un sujeto que coma esa cantidad, las proteínas aportan 280 kcal por día.

El MODELO más aceptado para la absorción intestinal de aminoácidos está basado en los siguientes hechos experimentales:

a) Los aminoácidos se absorben, en relación con su concentración en la luz intestinal, como la que muestra la Fig. 5.12.

b) Se requiere de la presencia y la absorción de Na^+ para que se absorban los aminoácidos.

c) Cuando se está absorbiendo glucosa o galactosa, la absorción de aminoácidos disminuye.

d) Hay competencia entre ***ciertos*** aminoácidos y no la hay entre otros.

En base a esos datos, se piensa que la absorción de aminoácidos se realiza, principalmente, por un proceso similar a la absorción de glucosa, donde el gradiente electroquímico del Na^+ es la fuerza impulsora que determina la entrada de la molécula a través de la membrana apical. La competencia entre azúcares y aminoácidos hace pensar que existe un transportador que es **común** a ambos

DIARREAS POR DEFICIENCIA EN ALGUNOS DE LOS FACTORES DETERMINANTES DE LA ABSORCION DE CARBOHIDRATOS

En todo niño que, al poco tiempo de nacido, presente una diarrea persistente, con heces voluminosas, de reacción ácida, debe sospecharse la existencia de algún defecto congénito que lleve a la mala absorción de los azúcares. Un ejemplo típico es el de un niño que presenta ruidos hidroaéreos en el abdomen, distensión abdominal y diarrea poco después de tomar leche. Se puede, ante esto, hacer dos determinaciones de glucosa en sangre, una antes y otra un poco después de ingerir una cierta cantidad de lactosa. Si la glucemia no aumenta como es habitual, puede pensarse que el cuadro se debe a la DEFICIENCIA DE LACTASA, la enzima intestinal que hidroliza la lactosa, disacárido de la leche, en glucosa y galactosa. La lactosa, no absorbida en este caso, se fermenta en el intestino, produciendo gases y ácida láctico, la que explicaría los síntomas. De no tratarse este cuadro, el niño presentará un cuadro de desnutrición. Su tratamiento es simple: reemplazar la leche por otros productos sin lactosa. Comercialmente existen productos preparados en base a harina de soja que pueden ser dados en reemplazo de la leche. Si estos no están disponibles, bastará dar al niño una dieta SIN LECHE. La DEFICIENCIA DE SACARASA, la enzima que hidroliza la sacarosa (azúcar de caña) en glucosa y fructosa, da también un cuadro de diarrea y se iagnostica haciéndolo ingerir al niño unos 100 g de azúcar: la lucemia se elevará, en este caso, MENOS de 20 mg/dL sobre el nivel basal. Se corrige reduciendo la cantidad de sacarosa de la dieta y aumentando la de glucosa Otra cuadro de mala absorción está dado por la deficiencia congénita del transportador de glucosa y galactosa en la membrana apical. Aquí la glucemia postprandial no aumenta aun si el niño ingiere glucosa pura. El tratamiento es dietético, indicándolo que coma papillas o purés de frutas, que contienen fructosa. Lo clásico es dar cambures (bananas). Aunque las madres suelen preocuparse por ver que su hijo no recibe leche, estos crecen normalmente con estas dietas, lo que demuestra que la leche es un buen alimento, relativamente económico y fácil de administrar, para no imprescindible

tipos de sustancias, pero, por el punto d), se puede decir que no hay un único transportador para TODOS los aminoácidos.

¿Cuántos sistemas de transporte de aminoácidos y peptidos de hasta 4 AA hay a nivel intestinal? Todo parece indicar que existe en la membrana apical existe un sistema impulsado por el transporte de Na+ y también por el intercambiador Na+/H+. con una amplia especifidad por los distintos productos de la digestión proteíca. En membrana basal se han identificado 5 transportadores, de los cuales 2 son dependientes del movimiento de Na+. La demostración de la absorción de algunos aminoácidos aun en ausencia de Na^+ hablaría de difusión facilitada y también el pasaje, muy lento, por difusión simple.

5.11 MODELOS PARA LA ABSORCION DE ACIDOS GRASOS POR EL INTESTINO DELGADO

En la dieta de un hombre adulto hay una proporción de LIPIDOS que varía con los hábitos de cada región. Para los habitantes de Estados Unidos, en un tiempo considerados como los mejor alimentados del planeta, esta proporción podía llegar al 40% del total de calorías, una cantidad doble o triple a la presente en la dieta de muchos paises latinoamericanos. Sabiendo que la oxidación de 1 gramo de grasas produce 9 kcal, podemos calcular que, en una dieta de 2500 kcal/día, se estaban ingiriendo 111 g de grasa al día. Actualmente, al encontrarse que existe una marcada relación entre la ingesta de lípidos y la ateroesclerosis (Ver la Nota Aparte: GRASAS, COLESTEROL Y ATEROESCLEROSIS), los hábitos alimenticios han comenzado a cambiar y se piensa que un 30% de grasas en la dieta puede ser, si no ideal, al menos aceptable.

La mayor proporción de los lípidos de la dieta está en forma de TRIGLICERIDOS (más correctamente llamados triacílgliceridos), pero también hay FOSFOLIPIDOS, ESTERES DEL COLESTEROL y COLESTEROL. Todos ellos, menos el colesterol, contienen ACIDOS GRASOS, de modo que se puede puede hablar de la absorción de ácidos grasos como un sinónimo de la absorción de grasas. El colesterol, por su parte, es un lípido esteroide y su metabolismo está estrechamente ligado al de los ácidos grasos, de modo que, dieteticamente, se toman como un conjunto.

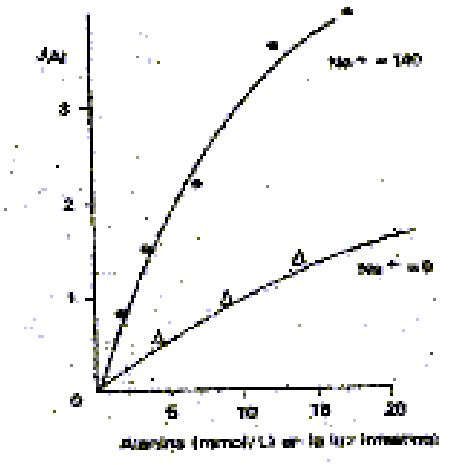


FIG. 5.12 AL AUMENTAR LA CONCENTRACION DE AMINOACIDOS EN LA LUZ INTESTINAL AUMENTA SU ABSORCION (Jal) PERO ES UNA CURVA DE SATURACION (TRANSPORTADORES) Modificado de Curran PF y col. J Gen Physil 1262-1286, 1967.

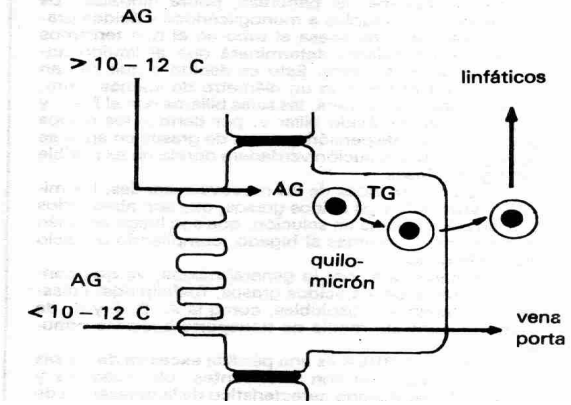


FIG. 5.13 ABSORCION DE ACIDOS GRASOS (AG) EN EL INTESTINO. LOS AG DE CADENA CORTA (MENOS DE 10-12 ATOMOS DE CARBONO) SE ABSORBEN POR DIFUSION SIMPLE Y A LA VENA PORTA. LOS AG DE CADENA MAS LARGA PASAN LA MEMBRANA APICAL POR DIFUSION, PERO SALEN DE LA BASOLATERAL POR EXOCITOSIS, PREVIA FORMACION DE QUILOMICRONES Y PASAN AL SISTEMA LINFATICO

La ABSORCION de ácidos grasos se realiza en las primeras porciones del intestino delgado y su pasaje a través de la membrana apical se realiza por **difusión simple** (Fig. 5. 13). Esto es posible por la naturaleza lipídica de la membrana celular: le resulta "fácil" a los ácidos grasos disolverse en ella y penetrar en la célula. El problema, en especial para los ácidos grasos de cadena larga, es que en el interior celular el medio es acuoso y deben procurase un mecanismo para estar allí. Obtenido este mecanismo ¿cómo hacen para salir a través de la membrana basolateral, que es, otra vez, un medio lipídico?

Los mecanismos difieren de acuerdo al número de ácidos grados: los ácidos grasos de cadena corta (menos de 10-12 carbonos) salen por la membrana basolateral por difusión simple, llegan a los capilares venosos del intestino y de allí al hígado por la vena porta.

Para los ácidos grasos de cadena larga hay, a nivel intracelular, un proceso de **reesterificación**, formándose nuevamente triglicéridos. En las células intestinales hay una proteína que es bastante específica para este tipo de ácidos grasos y que los transporta hasta el retículo sarcoplásmico. Allí, con la intervención de una enzima, la **Acetil-CoA ligasa**, se forman nuevamente triglicéridos, por unión de 2 moléculas de ácidos grasos con 1 de glicerol.

Estos trigliceridos, "rearmados" en las células intestinales, permanecen unidos a proteínas, formando un tipo de **lipoproteínas** que se conoce con el nombre de **quilimicrones**. Estas son partículas o gotas relativamente grandes, ya que tienen entre 75 y 1000 nm (0,075 a 1 µm de diámetro). Estos quilimicrones atraviesan la membrana basolateral por **exocitosis** y llegan a los **capilares linfáticos** del intestino. De allí, por el conducto torácido, a la vena cava superior y a la circulación general. Estas gotas de lípidos son los que dan el aspecto opacelente o lechoso al plasma cuando se le extrae sangre a una persona que ha ingerido, recientemente, una comida rica en grasas.

Aunque la proporción exacta depende de la dieta, se suele aceptar que el 80 a 90% de la absorción de grasas se hace por vía linfática y el 10 al 20% por vía portal.

¿QUIEN DIGIERE A LAS PROTEINAS?

La hidrólisis de las proteínas se produce por la acción de varias enzimas específicas, que rompen determinados enlaces pépticos. La más importante es, sin duda, la TRIPSINA presente en el jugo pancreático. Esta sustancia es segregada corno un precursor inactivo, el TRIPSINOGENO y convertida en tripsina por acción de la ENTEROQUINASA, presente en el duodeno. Sin embargo, la digestión de las proteínas ha comenzado en el estómago mismo, donde son atacados por la PEPSINA, que también es segregada como un precursor, el PEPSINOGENO, que es activado por el medio ácido del estómago. En realidad, con el nombre genérico de pepsina y pepsinógeno se describen 3 moléculas diferentes, identificadas como pepsina y pepsinógeno I, II y III. El páncreas también segrega otras enzimas proteolíticas, corno la QUIMIOTRIPSINA A y B y la CARBOXIPEPTIDASA A y B. Por último, en la membrana de las microvellosidades se ha encontrado DIPEPTIDASAS o incluso AMINOPEPTIDASAS. En las enfermedades graves del páncreas puede ocurrir una absorción defectuosa de aminoácidos, por una insuficiente hidrólisis de las proteínas.

- **El colesterol en la dieta y su absorción**

El colesterol de la dieta es una fracción muy pequeña del total de lípidos que se ingiere. En una dieta rica en colesterol, como las basadas en huevos, leche y carnes rojas, la cantidad total, por día, no suele ser superior a los 500 miligramos. Desde ese punto de vista, su contribución, **en calorias**, es muy baja. Sin embargo, es uno de los elementos claves en la etiopatogenia de la ateroesclerosis. (Ver GRASAS, COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS de este capítulo)

La absorción del colesterol ocurre también en el intestino delgado y su pasaje es más fácil cuando está esterificado. Aparece, en el lado seroso del intestino, formando parte de los quilimicrones ya que participan en el proceso de reesterificación de los triglicéridos. Como se comprende, entran en la circulación general por vía linfática.

5. 12 LA REABSORCION DE AGUA Y SALES EN INTESTINO GRUESO Y FORMACION DE LAS MATERIAS FECALES (HECES).

En el **intestino delgado** ocurre, como acabamos de mostrar, la absorción de numerosas sustancias nutritivas, sales y agua. En el INTESTINO GRUESO, en, cambio, sólo hay movimientos de sales y de agua que irán transformado el **quimo**, que entra al colon por la válvula ileocecal, en **heces o materias fecales.**

Lo que se puede hacer, para tener una primera idea del papel que tiene el intestino grueso, es comparar el volumen y composición de lo que "entra" y de lo que "sale". A través de la válvula ileocecal pasan, (ver Fig. 5.3) unos 1200 mL por día de una solución bastante diluida. El volumen de las heces es, en cambio, de unos 200 a 250 ml por día, pero no son una solución diluida sino que tiene un 25% de solidos y 75% de agua. Por lo tanto, ha habido una reabsorción, a lo largo del intestino grueso, de un poco más de 1 litro de agua al día.

El líquido que pasa la válvula ileocecal es generalmente isotónico ya que, como sabemos, la reabsorción en el delgado es **isotónica**. Tiene, en consecuencia, una osmolaridad cercana a la del plasma y una concentración de Na^+ y K^+ también bastante parecida (140 y 5 mEq/L, respectivamente). En la heces de un día, en unos 150 - 180 ml de agua, hay disueltos solo 2 mEq de Na^+, 4 mEq de K^+, 0,6 mEq de Cl-, por lo que, y como ya se señaló en el Capítulo 3, es válido decir que las materias fecales no determinan, en condiciones normales, ninguna pérdida significativa de electrolitos.

TRANSPORTE Y DIGESTION DE LOS TRIGLICERIDOS

Podemos aceptar que los ácidos grasos pasan la membrana apical del enterocito por su naturaleza NO POLAR o liposoluble, pero, antes, tenemos que entender cómo, en qué forma, los ácidos grasos están en el contenido del tracto gastrointestinal, que es una solución acuosa y cómo es que llegan a convertirse en ácidos grasos. Lo primero que hay que ver es la acción EMULSIFICANTE de las SALES BILIARES, presentes en la BILIS. Si se coloca, en un tubo de ensayo, una cierta cantidad de aceite vegetal, por ejemplo, y se lo agita, se verá que se forma una dispersión grosera, en la que hay gotas de aceite y agua formando dos fases, distinguibles a simple vista. Si ahora se agrega una cierta cantidad de sales biliares (sales de sodio del ácido tauracólico y glicocólico), el líquido del tubo tomará un aspecto lechoso mucho más homogéneo. ¿Qué ha ocurrido? Las sales biliares son moléculas ANFIPATICAS que, como tales, tienen una zona polar (soluble en agua) y una zona no-polar (soluble en lípidos). La soluble en lípidos se unirá a la superficie de las gotas de aceite y la soluble en agua con las moléculas de agua del medio, lo que permitirá la formación de gotas más pequeñas (unos 500 nm ó 0,5 µmi) que las que produce la simple agitación. Esta división en gotas más pequeñas, al aumentar la superficie expuesta, facilita la acción de las enzimas. Así, la LIPASA, que está presente en el intestino humano y que proviene del páncreas, podrá hidrolizar los triglicéridos, llevándolos a monoglicéridos y ácidos grasos. El agregado de lipasa al tubo en el que teníamos aceite y sales biliares determinará que el líquido adquiera un aspecto claro. Esto es debido a que se han formado MICELAS, con un diámetro de apenas 5 nm. En ellas están, por afuera, las sales biliares con el Na+ y la zona polar del ácido biliar y**,** por dentro, los ácidos grasos. De una dispersión grosera de grasas en agua se ha llegado a una solución verdadera donde no es posible distinguir 2 fases**.** En las proximidades de las rnicrovellosidades, las micelas "sueltan" a los ácidos grasos, que son absorbidos y dejan sales biliares en solución, que son luego también reabsorbidas y llevadas al hígado, cumpliendo un ciclo entero-hepático. Las micelas son, por la general mixtas, ya que contienen, aparte de los ácidos grasos, fosfolípidos, colesterol y vitaminas liposolubles, corno la A, D, E y K, de modo que son un medio de transporte bastante popular. La ESTEATORREA es una pérdida excesiva de grasas por las heces (que son abundantes, blanquecinas y brillantes) y es el signo característico de la deficiencia de sales biliares o de lipasa. Se acompaña de malabsorción de ácidos grasos y de vitaminas liposolubles, que lleva a la desnutrición.

Las **concentraciones,** en mEq/L, de estos electrolitos en las heces fecales, son, para el K^+ y el HCO_3^-, **mayores** que en el plasma, mientras que son **menores** que en el plasma para el Na^+ y el Cl^-.

En base a estos cálculos y a experimentos con colon aislado, se puede construir un MODELO como el que muestra la Fig. 5. 14. Hay un intercambio, por un lado, de Na^+, que se reabsorbe, por K^+, que se secreta y, por el otro, un intercambio de Cl^-, que se reabsorbe, por un HCO_3^- que se secreta. (*Atención: las palabras secreción y reabsorción solo estan indicando aqui si la relacion de concentraciones. Si es mayor en la luz que en el plasma será secreción, o si es mayor en el plasma que en la luz será reabsorción)*

La tabla 5. II muestra la cantidad de diversas sustancias que aparecen, por día, en las materias fecales y su concentración. No necesariamente todas estas sustancias deben ser consideradas como sustancias no digeridas. Quizás la única que cumple con esta definición es lo que se considera "fibra", que esta constituido por celulosa y que es, sabemos, indigerible. Las grasas, carbohidratos y proteínas que figuran en estas tabla provienen, en su gran mayoría, de las células descamadas de la mucosa intestinal o de las bacterias normalmente presentes en el intestino. Las de los alimentos fueron ya todas absorbidas en el delgado.

- Las funciones del intestino grueso y las diarreas

Cabe preguntarse: ¿si la **cantidad** de Na^+, K^+, etc. que hay en las heces, es tan baja, por qué siempre se ha dado tanta importancia a su composición? ¿No bastaría decir que la cantidad de electrolitos que se pierde en las heces es mínima o nula? En condiciones normales, si, pero hay tres elementos que hay que agregar:

a) el volumen de quimo que el colon puede reabsorber es limitada.

b) el movimiento del Na^+ hacia afuera (mucoso-seroso) está acoplado con el movimiento de K^+ hacia adentro (seroso-mucoso).

c) el movimiento de Cl^- hacia afuera esta acoplado con el movimiento de HCO_3^- hacia adentro.

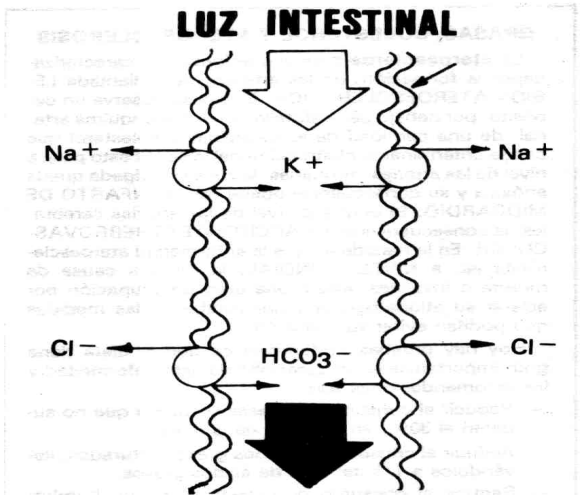


FIG. 5.14 MODELO PARA EXPLICAR LA REABSORCION DE Na+ Y LA SECRECION DE K+ EN EL INTESTINO GRUESO: UN INTERCAMBIO DE SODIO POR POTASIO Y OTRO DE CLORURO POR BICARBONATO

Si, por alguna razón, el volumen de líquido que llega al intestino grueso es **anormalmente** grande, el sistema funcionará al máximo, pero, por sus limitaciones, se perderá más agua que lo normal (DIARREA), la reabsorción de Na^+ y Cl^- será incompleta y se perderán en las heces, y habrá una secreción aumentada de K^+ y de HCO_3^-. Esto explica que en las diarreas agudas y graves, en especial las diarreas secretorias (ver la Nota Aparte: LA SECRECION INTESTINAL, UN ELEMENTO CLAVE EN LA FISIOPATOLOGIA DE LAS DIARREAS), como las inducida por el *Vibro cholerae* o el *Escherichia coli*, pueda aparecer **deshidratacion** (generalmente isotónica), **hipokalemia** (hipopotasemia) y **acidosis** (por la pérdida de bicarbonato – ver Cap. 8)

- **Características anatómicas y biofísicas del intestino grueso.**

En el intestino grueso se distinguen, anatómicamente, 5 porciones: **colon ascendente, colon transverso, colon descendente, colon sigmoide y recto**. Funcionalmente bastará dividirlo en 2: la porción proximal, hasta la mitad del transverso, que tiene las funciones absortivas y secretorias que describimos, y la porción distal, que funciona, **en términos muy generales**, como un reservorio.

¿Por qué, decimos, en "términos muy generales"? Porque estas porciones distales tienen, aunque en menor grado, también funciones absortivas. Un ejemplo claro es la formación, en los ancianos y personas debilitadas, del "bolo fecal", una masa dura y seca en el recto, por deshidratación de las heces. Esto, claro, es solo evidente cuando el tiempo de tránsito intestinal esta anormalmente alargado.

En la porción absortiva-secretoria, la superficie se presenta mucho más lisa que en el yeyuno o el íleon, sin pliegues y vellosidades. Tiene, si, **glandulas intestinales** (Fig. 5.15) revestidas de células con microvellosidades, pero menos desarrolladas que las del yeyuno.

TABLA 5.II CANTIDADES APROXIMADAS DE NUTRIENTES INGERIDOS Y EXCRETADOS EN UN DIA

	EN LA DIETA	EN LAS HECES
Proteínas (g)	100	6
Grasas (g)	100	4
Carbohidratos digeribles (g)	400	4
Fibras (g)	4	4
Sodio (mmol)	170	8
Potasio (mmol)	65	12
Calcio (mmol)	25	20
Hierro (μmol)	260	240
Sólidos totales (g) alrededor de	280	20

Tomado de Passmore R y Robson JS "A Companion to Medical Studies" Vol. 1, 2nd Ed. Blackwell Sc. Pub, London, 1976

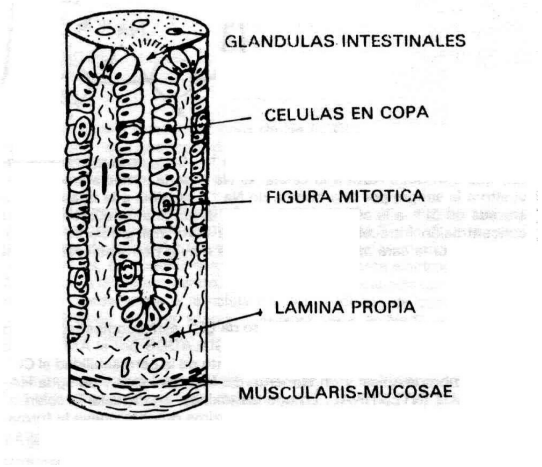


FIG 1.15 ESTRUCTURA DEL INTESTINO GRUESO. SU SUPERFICIE ES MAS LISA QUE LA DEL INTESTINO DELGADO
Tomado de Passmore R y Robson JS "A Companion to Medical Studies" Vol. 1, 2nd Ed. Blackwell Sc. Pub, London, 1976

Si me mide el potencial eléctrico, la permeabilidad al agua, la resistencia eléctrica, etc. , del intestino grueso, se verá que hay un cambio con respecto al intestino delgado, acercándose más a lo que describimos como un "epitelio cerrado". Así el Posm (permeabilidad osmótica) del colon ascendente es 9 veces menor que del yeyuno, su potencial es de -17 mV (lumen negativo) y puede crear y mantener gradientes de concentración de Na^+, por ejemplo. Algunas de estas características se acentúan en el colon sigmoide, donde el potencial eléctrico que se mide entre la luz y la sangre puede ser de - 35 mV.

FIN DE LA PARTE 1 DEL CAP. 5.
CONTINÚA PARTE 2

Capítulo 5 - PARTE 2/2

NOMBRES DE LOS MECANISMOS DE TRANSPORTE

En los últimos años han aparecido una serie de nombres para designar los mecanismos de transporte. En este libro se ha tratado de evitar su uso innecesario, ya que puede ocurrir lo que los psiquiatras llaman "la intoxicación por la palabra": decir palabras por tan sólo decirlas, sin conocer ni preocuparse de su significado. Para los interesados en el tema de transporte, se dará una lista de algunas de ellas, con su significado. Se dará, primero el nombre en castellano y, entre paréntesis, en inglés. Si no hay una traducción universalmente aceptada, sólo se dará el nombre en inglés.

- *COTRANSPORTE (Cotransport): transporte de 2 solutos, a través de un transportador común.*
- *SYMPORT: se traduciría literalmente como "igual compuerta" e indica la presencia de una segunda sustancia por transportar del mismo lado que la primera. Tendría un significado parecido a cotransparte.*
- *TRANSPORTE DE INTERCAMBIO o contratransporte (Exchange transport): transporte de un soluto en una dirección y de otro en dirección opuesta, a través de un transportador común. ANTIPORT: literalmente contracompuerta o anticompuerta e indica la presencia de una segunda sustancia por transportar del otro lado al del primero. Tendría un significado parecido a transporte de intercambio.*
- *ELECTROGENICO (electrogenic): se refiere al movimiento de un ion que, el no estar acompañado por otro de carga contraria determine la transferencia nota de cargas. Quiere decir "que genera electricidad".*
- *SILENTE (Silent): se refiere a un transporte que ocurre en "silencio", que no hace ruido. Se usa para indicar que no se ha generado una transferncia de cargas.*

INDICE – Parte 2	Pág
NOMBRES DE LOS MECANISMOS DE TRANSPORTE	1
TABLA 5.III COMPOSICION EN COLESTEROL Y GRASAS SATURADAS DE ALGUNOS ALIMENTOS	2
GRASAS, COLESTEROL Y ATEROESCLEROSIS	3
LAS DIARREAS SECRETORIAS, EL AMPc Y EL TRATAMIENTO DE REHIDRATACION ORAL	4
PROBLEMAS Y PRUEBA DE AUTOEVALUACION	6
PROBLEMA 1	6
PROBLEMA 2	8
PRUEBA DE AUTOEVALUACION	9
RESPUESTAS PROBLEMAS	13
RESPUESTAS AUTOEVALUACION	14
LECTURAS RECOMENDADAS	14

TABLA 5.III COMPOSICION EN COLESTEROL Y GRASAS SATURADAS DE ALGUNOS ALIMENTOS

	Colesterol ((mg)	Acidos grasos saturados (g)
CARNES (cada 100g)		
Higado bovino	372	2,5
Ternera	86	4,0
Cerdo	80	3,2
Carne bovina	56	2,4
Pollo (pierna)	82	2,7
Pollo (pechuga)	76	1,3
HUEVOS		
Gallina	274	1,7
LACTEOS		
Leche entera (1 taza)	56	5,1
Queso chedar (100 g)	90	18,0
ACEITES		
De coco	0	11,8
De palma	0	6,7
De oliva	0	1,8
De maíz	0	1,7
PESCADOS		
Aceitosos	59	1,2
Magros	59	0.3
Calamar	153	0,4

GRASAS, COLESTEROL Y ATEROESCLEROSIS

La ateroesclerosis es una enfermedad caracterizada por la formación, en las arterias, de la llamada LESION O PLACA ATEROESCLEROTICA. En ella se observa un depósito, por debajo del endotelio, de lipoproteínas y colesterol que puede determinar la obstrucción del vaso. Si esto pasa a nivel de las arterias coronarías, la zona no irrigada queda anóxica y su consecuencia puede ser un INFARTO DE MIOCARDIO. Si ocurre a nivel de las arterias cerebrales, la consecuencia es un ACCIDENTE CEREBROVASCULAR. En la medida en que la enfermedad ateroesclerótica es, a nivel mundial, la primera causa de muerte o invalidez, existe una gran preocupación por aclarar su etiopatogenia y por establecer las medidas que podrían evitar su aparición. Hoy hay pruebas irrefutables de que la dieta tiene gran importancia en el desarrollo de esta enfermedad y las recomendaciones son:

- Reducir el consumo de grasas de modo que no superen el 30%, en calorías, de la dieta.
- Reducir el consumo de ácidos grasos saturados, llevándolos a 1/3 del total de ácidos grasos.
- Reducir el consumo de colesterol, en un hombre adulto, a no más de 300 mg/día

¿Cómo hacer para seguir esta dieta? Simplemente hay que saber cuál es la composición de los alimentos y elegirlos adecuadamente. La tabla que está continuacion, puede ayudar, pero, como hay un alto consumo de alimentos preparados y envasados, debería ser obligatorio que los fabricantes indicaran, en la etiqueta, la composición de sus productos.

LAS DIARREAS SECRETORIAS, EL AMPc Y EL TRATAMIENTO DE REHIDRATACION ORAL

No es muy aventurado decir que TODOS los habitantes de este planeta, en el transcurso de su vida, han tenido una o varias DIARREAS que han sido atribuidas, sin más trámite, a la ingestión de agua o alimentos contaminados. ¿Contaminados con qué?. Con gérmenes patógenos del tipo del *Escherichia coli*, rotavirus, *Salmonella, Shigella*, etc. Algunos cuadros serán leves, causando, en un adulto, sólo la molestia de ir muchas veces al baño, pero en otros, como el producido por *el Vibrio cholerae*, el agente del COLERA, la situación puede ser muy grave. El cólera es una enfermedad hoy todavía endémica en la India, pero que causó miles de muertos en la Europa "subdesarrollada" del siglo XIX. ¿De qué muere un paciente con cólera? De DESHIDRATACION: hay una pérdida intestinal de varios LITROS por hora de. una solución aproximadamente isotónica con el plasma, hipotensión, shock y coma.

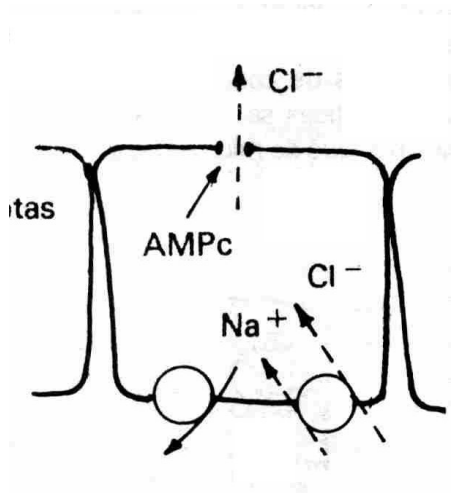
Sin la espectacularidad del cólera, las diarreas Infecciosas, con el nombre de gastroenteritis, diarrea estival, diarrea infantil, etcetera., son la primera causa de muerte entre los niños pequeños en los países que hoy son subdesarrollados o simplemente pobres. ¿Cómo se previene una gastroenteritis? Obviamente evitando la ingestión de agua y alimentos contaminados, que se contaminaron por el contacto, directo o indirecto (las manos de un enfermo o portador), con haces con gérmenes. Fácil es decirlo, pero... ¿se puede cumplir esto en un barrio marginal, una favela o villa miseria? La diarrea infecciosa es, entonces, una enfermedad social, cuyo responsable es la pobreza, la marginalidad y el atraso, pero lo cierto es que a los hospitales llegan, todos los días, niños con diarrea y deshidratación y hay que conocer la fisiopatología de la enfermedad... y tratarlos.

La secreción Intestinal: un elemento clave en la fisiopatologia de las diereas Infecciosas.
Desde hace ya muchos años se conoce que el intestino delgado secreta unos 2 litros diarios de líquido bastante similar al extracelular y que contiene enzirnas y otras sustancias fundamentales para la digestión. Lo que **ahora** se sabe es que el volumen de esta secreción puede aumentar enormemente por la acción de las ENTEROTOXINAS segregadas por el *V. cholerae* o el *E. coli.* La idea es que estas toxinas (polipéptidos) no determinan, como se pensó en un tiempo, una destrucción de la mucosa intestinal y una falla en la absorción, sino que estimulan la SECRECION del jugo intestinal y que la mucosa, simplemente, no alcanza a reabsorberlo.

¿Por qué mecanismo se produce el jugo intestinal? Lo más aceptado es que, en el intestino, hay CELULAS SECRETORIAS, ubicadas las criptas intestinales y cuya función sería diferente a las células de las vellosidades, las absortivas que hemos descripto en los párrafos anteriores. Las células secretoras tendrían un mecanismo de **transporte de cloruro** desde la sangre a la luz intestinal.

Hay un mecanismo de cotransporte Na^+ - Cl^-, en la membrana basal que introduce NaCl a la célula. El Na^+ sería inmediatamente devuelto a la sangre por una bomba de Na^+, sensible a la ouabaina.

La entrada de Cl^- a la célula, por su parte, determina un aumento de su concentración intracelular y su salida, a favor del gradiente electroquímico, por la cara apical, que tiene una mayor permeabilidad para el Cl^- Lo importante es que este flujo neto de Cl^- está acompañado de un flujo de agua y que



¿Qué volumen de jugo intestinal, en estas condiciones, puede ser segregado? No hay mediciones hora (en un hombre de 70 kg,... ¡ 2,1 litros!) Su mucosa intestinal no está, aparentemente, dañada, pero no puede reabsorber todo el volumen que aparece en la luz intestinal. Conclusión: las diarreas infecciosas, con participación de este tipo de toxinas, son DIARREAS SECRETORIAS.

- **Tratamiento de las diarreas secretorias**

De acuerdo a lo que acabamos de decir, para tratar una diarreas secretoria habría que dar una droga "antisecretoria" ¿Existe esa sustancia? Teóricamente, sí. Un inhibidor de la permeabilidad al cloruro, que sólo actuara sobre la superficie de la mucosa intestinal, podría, quizás, funcionar. En la práctica, no hay tal tratamiento y lo que hay que hacer es restablecer y mantener la hidratación del paciente. El tratamiento tradicional es la rehidratación endovenosa, conociendo el volumen y cornposición de los compartimientos corporales, como hicimos en el Cap. 3. Lo NUEVO es la rehidratación ORAL. Esta consiste en dar al paciente una solución con la composición que figura en la tabla adjunta

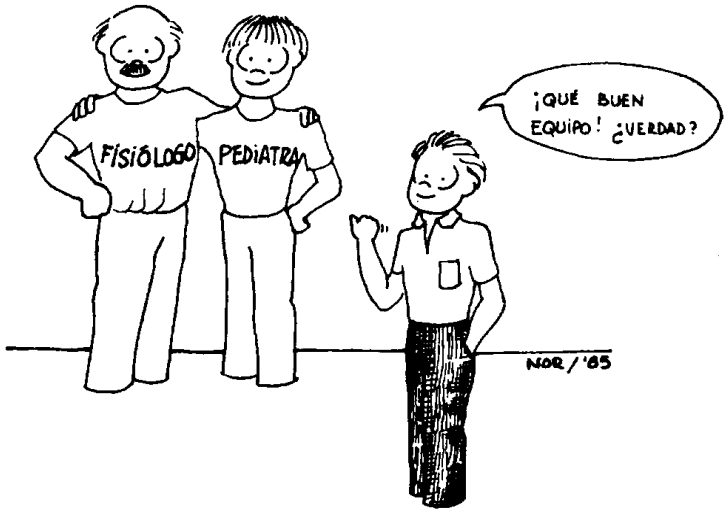
NaCl	**3,5 g**
KCl	**1,5 g**
$NaHCO_3$	**2,5 g**
Glucosa	**20,0 g**
Agua	**1 litro**

¿Por qué esas concentraciones de Na^+, Ci-, K^+ y HCO_3^- ? Porque eso es lo que se encontró que perdieron, por sus heces líquidas, enfermos con diarrea secretoria. ¿Por qué esa concentración tan¿ elevada de glucosa. si sobemos que en el jugo intestinal no hay glucosaPorque el Na^+ y la glucosa usan, para pasar de la luz al intracelular, un transportador común. la fuerza irnpulsora es, en

condiciones normales, el gradiente electroquímico del Na+. En un diarreico, dando, POR BOCA, una solución con alta glucosa, ésta puede entrar a la célula por su gradiente de concentración, convirtiéndose en una fuerza impulsara para el Na+, con lo que aumenta su reabsorción y la de agua.

La dosis recomendada es de un vaso (200 mL), dado en pequeños sorbos o cucharadas, por cada deposición. la idea es que esta solución, hay aprobada y recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), sea preparada y suministrada por los mismos familiares del enfermo. Para ello, se entregan sobres con las sustancias ya pesadas y lo único que hay que hacer es disolver su contenido en agua hervida.

De este modo se reducen los castos, disminuye la hospitalización y es una terapéutica que puede ser usada aún en lugares sin medios ni recursos hospitalarios. los resultados son espectaculares y, bueno es decirlo, es la consecuencia de aplicar un conocimiento ganado en el laboratorio usando cámaras de Ussing, pensando en carriers y transportadores otros recursos de la muchas veces vilipendiada "ciencia básica". Por supuesto que si la deshidratación es grave o el estado del paciente es malo, habrá que iniciar, lo más rápido posible, la hidratación endovenosa, para pasarlo luego a la hidratación oral.



PROBLEMAS Y PRUEBA DE AUTOEVALUACION

PROBLEMA 1

En la sección de **diarreas secretoras** se puso en duda si el líquido que se da para el tratamiento oral de las diarreas tiene una concentración, de cada uno de los iones, igual al líquido de diarrea. Para resolver esta cuestión, USTED hará una comparación entre los datos, publicados por un grupo de investigadores, sobre la composición de las deposiciones de enfermos de cólera y la composición de la solución recomendada por la OMS. Recuerdese que ésta es una solución que se da por boca, de modo que, a menos que se conozca el grado de absorción intestinal de cada uno de los compuestos, estos cálculos no pueden ser usados para estudios de balance. Un caso diferente es el tratamiento por vía endovenosa, en el que si se puede saber exactamente cuanto entra y cuanto sale.

- **Composición del líquido fecal en 38 enfermos con diarrea secretoria típica (Cólera)**

	mEq/L
SODIO	26 ± 9
POTASIO	19 ± 9
BICARBONATO	47 ± 10
CLORURO	94 ± 9

Los datos son Media ± Desvio Standard (Fuente:Carpenter, C.C.J.: "Clinical and Pathophysiologic features of diarrhea caused by Vibrio cholerae and Escherichia coli". En: "Secretory Diarrhea", Editores: M. Field, J.S. Fordtran y S. G. Schultz, American Physiological Society, Bethesda, 1980.

- Composición de la solución usada para tratamiento oral de las diarreas recomendada por la OMS

La composición, en gramos por litros, corresponde ahora llevarla mmol/L y mEq/L. Para ello, llene todos y cada uno de los casilleros de la tabla adjunta (Es un buen ejercicio para combinar lo que aprendió en este capítulo con lo que vio en el Cap. 1 - RECURRA A LA TABLA 1.V)

Sus-tancia	**g/L de la sust.**	**mmol/L de la sust.**	**mmol/L del catión**	**mmol/L del anión**	**mEq/L del catión**	**mEq/L del anión**	**mOsm/L**
NaCl	3,5						
KCl	1,5						
$NaHCO_3^-$	2,5						
Glucosa	20						

Na^+ total: ..... mEq/L $HCO3^-$ ..... mEq/L

K^+ ..... mEq/L Cl^- total: ..... mEq/L Osmolaridad: ..... mOsm/L

A hacer los cálculos, sae vera que la solución de la OMS no tiene exactamente la misma composición del liquído de diarrea encontrado en **estos** pacientes de cólera, pero es una medida terapeútica extra-ordinariamete útil (Los resultados correctos de los cálculos están al final)

PROBLEMA 2

El método usado en el Problema 1, de completar primero una tabla y luego ir sumando miliequivalentes es un procedimiento muy útil. Repítalo para estas sustancias:

Sus-tancia	g/L de la sustancia	mmol/L de la sust.	mmol/L del catión	mmol/L del anión	mEq/L del catión	mEq/L del anión	mOsm/L
$NaSO_4$=	7,1						
$CaCl_2$	5,55						

Na^+ ..... mEq/L

Cl^- ..... mEq/L

Ca^{2+} ..... mEq/L

$SO4^=$ ..... mEq/L

PRUEBA DE AUTOEVALUACION

1) En los alimentos hay 4 tipos principales de carbohidratos: celulosa, almidón, lactosa y sacarosa. La digestión de cada uno de ellos da origen a los siguientes productos absorbibles por el epitelio intestinal (señale la línea con todas las opciones correctas). (Abreviaturas = glu: glucosa; gal: galactosa; fruc: fructosa)

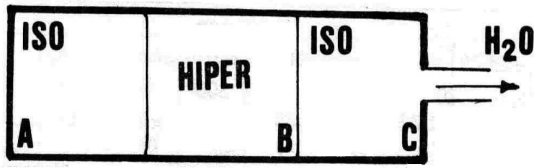
	celulosa	**almidón**	**lactosa**	**sacarosa**
a)	glu	ninguna	glu + gal	fruc + gal
b)	ninguna	gal	glu + fruc	glu + gal
8)	glu	ninguna	glu + fru	glu + gal
d)	ninguna	glu	glu + gal	fruc + glu
e)	ninguna	glu	fruc + gal	glu + gal

2) En la tabla siguiente se han señalado algunos factores capaces de modificar la absorción intestinal de sodio. El signo (+) significa aumento de la absorción, el signo (-) disminución y el signo (=) que no hubo cambio. Señale la linea correcta.

	Conc. de Na^+ IC baja	Diferencia de potencial **(Vic – Vec)**	**Glucosa en en la luz intestinal**	**Inhibición de las bombas de Na^+/ K^+**
a)	+	+	+	-
b)	+	--	-	=
c)	=	+	-	+
d)	-	+	+	-
e)	+	-	+	-

3) En la figura siguiente se ha representado el modelo de Curran y MacIntosh. Las caracteristicas de las membranas, en cuanto a permeabilidad al agua (**Lp**) y coeficiente de reflexión (**σ**), para que el agua se mueva en el sentido de la flecha, deben ser (señale la linea con todas las opciones correctas)

a)	Lp AB < Lp BC	σ AB = σ BC
b)	Lp AB > Lp BC	σ AB < σ BC
c)	Lp AB = Lp BC	σ AB > σ BC
d)	Lp AB < Lp BC	σ AB > σ BC
e)	Lp AB > Lp BC	σ AB > σ BC



4) La presencia de glucosa o galactosa en el intestino disminuye la absorción de aminoácidos. Eso sería prueba de: (señale la correcta)

a) existencia de una fuente común de energía
b) inhibición no competitiva
c) existencia de un transportador común
d) disminución por la glucosa del gradiente de Na+
e) disminución por la glucosa de la diferencia de potencial intracelular

5) Para reducir la incidencia de ateroesclerosis en la población se recomienda un cambio en los hábitos alimenticios que reduzca el consumo de grasas, ácidos grasos saturados y colesterol a (señale la linea correcta)

	grasas (% de las calorias de la dieta)	**acidos grasos saturados (% del total de grasas)**	**colesterol(mg /día)**
a)	10	10	100
b)	50	30	300
c)	30	30	300
d)	30	50	100
e)	20	50	300

6) Las heces tienen una concentración de iones diferente a la del líquido que pasa la valvula ileocecal. Eso se debe a la existencia, en el colon. de un mecanismo que absorbe agua y sales y, que, además, actua selectivamente sobre el Na^+, el K^+, el Cl^- y el HCO_3^-. Eso hace que la concentracion de cada uno de estos iones, en las heces, sea diferente de la concentración en el líquido que entra al ciego. En el cuadro siguiente indique el mecanismo correcto (R es reabsorción y S es secreción) y si la concentración en heces es mayor (+) o menor (-) a la que hay en el quilo.

	Na^+	**K^+**	**Cl^-**	**HCO_3^-**
a)	R y (-)	R y (-)	R y (-)	R y (-)
b)	R y (-)	S y (+)	R y (-)	S y (+)
c)	R y (-)	S y (-)	R y (+)	S y (-)
d)	S y (+)	S y (+)	R y (-)	R y (-)
e)	S y (+)	R y (-)	R y (-)	S y (+)

7) En las diarreas por *E. coli* o *V. cholerae*, hay cambios en el volumen de la secreción intestinal, la capacidad absortiva intetinal, la concentración de AMPc intracelular y la permeabilidad al cloruro. Estos cambios son:

	Volumen secreción	**Concentra-ción AMPc**	**Capacidad absortiva**	**Permeabildad al Cl-**
a)	+	+	= ó -	+
b)	+	=	-	-
c)	= ó +	=	=	+
d)	+	+	nula	=
e)	-	-	+	+

8) Suponga que un paciente de 70 kg, con diarrea por cólera de los estudiados en en el Problema 1 tiene, en una hora, una perdida de 900 ml de ese líquido fecal. Su Na+ plasmático pasará de 140 mEq/L a (señale la correcta)

a) 126 mEq/L
b) 136 mEq/L
c) 140 mEq/L
d) 141 mEq/L
e) 149 mEq/L

9) Con el nombre de quilomicrones se conoce a las gotas de lípidos que atraviesan la membrana basolateral de las células intestinales. Sus características más notables son (señale la línea en que todas las opciones son correctas)

	salida de de la ce-lula por	**transporte hasta la sangre por vía**	**formación en**	**formados por**
a)	Difusión	sanguinea	núcleo	Ac. grasos
b)	exocitosis	linfática	membrana	Trigliceridos
c)	Dif. facil.	sanguínea	retículo	Trig + Pr
d)	exocitosis	linfática	citoplasma	Trigliceridos
e)	exocitosis	linfática	retículo	Trigl + Pr

10) Utilizando los valores de la Fig. 5.7, se puede calcular que el potencial electroquímico del Na^+, a través de la membrana apical, es de:

a) 374 joule/mol
b) 1887 juole/mol
c) 5747 juole/mol
d) 3860 joule/mol
e) 9607 joule/mol

RESPUESTAS PROBLEMAS

PROBLEMA 1

Sus-tancia	g/L de la sust.	mmol/L de la sust.	mmol/L del catión	mmol/L del anión	mEq/L del catión	mEq/L del anión	mOsm/L
NaCl	3,5	60	60	60	60	60	120
KCl	1,5	20	20	20	20	20	40
$NaHCO_3^-$	2,5	30	30	30	30	30	60
Glucosa	20	111	--	--	--	--	111

Na^+ total: 90 mEq/L K^+: 20 mEq/L HCO_3^- 30 mEq/L

Cl^- Total: 80 mEq/L Osmolaridad: 331 mOsm/L

PROBLEMA 2

Sus-tancia	g/L de la sust.	mmol/L de la sust.	mmol/L del catión	mmol/L del anión	mEq/L del catión	mEq/L del anión	mOsm/L
$NaSO_4^=$	7,1	50	100	50	100	100	150
$CaCl_2$	5,55	50	50	100	100	100	150

Na^+: 100 mEq/L Cl^-: 100 mEq/L Ca^{2+} 100 mEq/L

$SO_4^=$ 100 mEq/L Osmolaridad: 300 mOsm/L

RESPUESTAS AUTOEVALUACION

1) d
2) a
3) d
4) c
5) c
6) b
7) a
8) 141 mEq/L
9) e
10) 9607 Joule/mol*

** Como el cálculo de la pregunta 10 puede ser complicado, se hará, a continuación, el procedimiento completo. El potencial electroquímico del Na+ es la suma de la energía eléctrica (Ee) y la energía química (Ee), ya que las DOS tienden a introducir Na+ a la célula, a través de la membrana luminal.*

Respuesta dearrollada de la Pregunta 10

$$E = Eq + Ee = RT \frac{Na^+_o}{Na^+_i} + F \cdot \Delta V$$

reemplazando a 37 ºC:

$$E = 8{,}3 \frac{Joule}{mol \cdot ºK} \cdot 310\ º\ K \frac{140}{15} + 96500 \frac{Coulomb}{mol} \cdot 0{,}04 \frac{Joule}{Coulomb}$$

E = 5747 Joule/ mol + 3860 Joule/mol = 9607 Joule/mol

LECTURAS RECOMENDADAS

- **Secretory Diarrhea**
  Ed. M. Field. JS Forftran y SG Schultz
  American Physiological Society, Bethesda, 1980

- The Ph**ysiology of Diarrhea**
  Hospital Practice. p. 107 Oct. 1984

FIN DEL CAPITULO 5

Capítulo 6 PARTE 1/3

INDICE - Parte 1	Pág.
6.1 EL RIÑON: UN SISTEMA DE EPITELIOS QUE SIRVE PARA EXCRETAR AGUA, ELECTROLITOS y ALGUNOS OTROS SOLUTOS	1
6.2 EL NEFRON COMO UNIDAD FUNCIONAL RENAL	1
6.3 LA FILTRACION GLOMERULAR O DONDE LAS COSAS COMIENZAN	4
6.4 FLUJO SANGUINEO RENAL, FLUJO PLASMATICO RENAL y FRACCION FILTRADA	8
6.5 FILTRACION GLOMERULAR, OFERTA TUBULAR y REABSORCION	10
6.6. REABSORCION, SECRECION Y LA MEDIDA DE LA FILTRACION GLOMERULAR	11

6.1 EL RIÑON: UN SISTEMA DE EPITELIOS QUE SIRVE PARA EXCRETAR AGUA, ELECTROLITOS y ALGUNOS OTROS SOLUTOS

En el Cap. 3 hemos hablado de la ORINA y cómo es que ésta, por su volumen y composición, puede mantener el balance hidrosalino de una persona, aun cuando beba un gran volumen de agua o sude profusamente. No será necesario, entonces, explicar por qué orina un hombre. Lo que haremos ahora es señalar cómo, de qué manera, por qué mecanismos, **se forma la orina**. Recomendamos, sin embargo, que el estudiante relea los siguientes puntos del **Capítulo 3** de este libro:

- Orinas hipertónicas e hipotónicas
- Filtración y reabsorción
- Osmolaridad máxima y volumen mínimo de la orina en el hombre
- Respuesta renal a la:
  - Pérdida por sudor
  - Deshidratación extrema
  - Ingesta de sal
  - Inyección de un diurétlico
  - Inyección de glucosa al 5%

6.2 El NEFRON COMO UNIDAD FUNCIONAL RENAL

Un hombre tiene, en sus dos riñones, alrededor de 2 millones de NEFRONES y la orina que aparece en la vejiga es la suma de la orina que produce cada uno de estos nefrones. Pero, ¿qué es un nefrón? Básicamente está constituido (Fig. 6.1) por un GLOMERULO y un sistema de tubos epitelios, que suele dividirse en TUBULO PROXIMAL, ASA DE HENLE, TUBULO DISTAL y TUBULO COLECTOR. En el asa de Henle se pueden distinguir, a su vez, tres partes: el SEGMENTO DESCENDENTE, el SEGMENTO ASCENDENTE DELGADO y el SEGMENTO ASCENDENTE GRUESO.

Haciendo un corte de un riñón humano es posible distinguir, por su color, dos zonas: la externa o CORTEZA, de color rojo intenso, y la

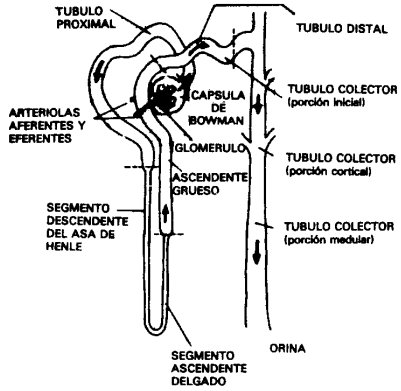


FIG. 6.1 ESQUEMA DEL NEFRON Y SUS DISTINTAS PARTES. LAS LINEAS PUNTEADAS MARCAN LOS LIMITES DE LAS DISTINTAS PARTES.

MEDULA, mucho más clara. Los glomérulos se localizan sólo en la corteza pero, debe destacarse, no son accesibles ni visibles si se mira el riñón por la superficie ya que los primeros micrometros están ocupados sólo por túbulos proximales y distales. En la médula, por su parte, están la mayor parte de los distintos segmentos del asa del Henle y de los colectores.

- El gradiente córtico-medular.

La diferencia entre corteza y médula, lo superficial y lo profundo, no está dado únicamente por las estructuras de cada porción, sino también por la OSMOLALIDAD del tejido. Supongamos, como muestra a Fig. 6.2, que hacemos, con una navaja, cortes paralelos del riñón, obteniendo rebanadas y que a cada rebanada se le mide la osmolalidad. Se verá que mientras el tejido cortical tiene una osmolalidad igual a la del plasma (290 mOsm/kg de agua), a medida que avanzamos hacia la PAPILA la osmolalidad va aumentando, hasta llegar, en el hombre, a los 1200-1400 mOsm/kg. Esto se conoce con el nombre de GRADIENTE CORTICO-MEDULAR y es, como veremos, una característica del riñón y la base del mecanismo de concentración y dilución de la orina.

La osmolalidad de la corteza está dada, como la del plasma, casi totalmente por el Na^+ y sus aniones acompañantes. Allí la UREA tiene una concentración de 5 mmol/L (0,30 g/L), de modo que participa poco en la osmolalidad total. En cambio, en la punta de la médula, la osmolalidad está dada, en partes iguales por el sodio y la urea. Eso significa, hablando en términos muy generales, que si en el tejido hay 1200 mOsm/kg, 600 mOsm/kg son debidos a la urea (36 g/L) y 600 mOsm/kg al Na+ y sus aniones acompañantes (unos 300 mmol/L de NaCl.

- Nefrones corticales y yuxtamedulares

Si una persona produce, por ejemplo, 1500 mL de orina al día, se podría considerar que cada nefrón produce 1500/ 2.10^6 = 0,00075 mL/día (0,75 µL/día o, aproximadamente, 0,36 nL/min (nanolitros por minuto) de orina. Anatómicamente es posible distinguir 2 tipos extremos diferentes de nefrones (Fig. 6.3):

a) los NEFRONES CORTICALES, con un glomérulo ubicado cerca de superficie y con una asa de Henle corta que sólo llega a la zona externa de le médula rena l y

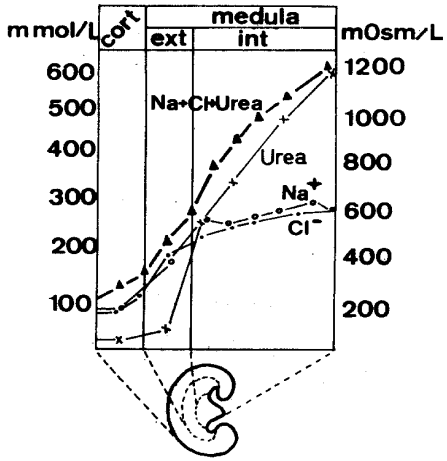


FIG. 6.2 REPRESENTACION DEL GRADIENTE CORTICO-MEDULAR RENAL. EL RIÑON NO TIENE UNA ESTRUCTURA HOMOGENEA SINO QUE AUMENTA DE LA CORTEZA A LA PAPILA. (modificado de Ullrich, KJ; Kramer K y Boylan JW. Prog Cardiovas Dis 3: 395, 1961)

b) los NEFRONES YUXTAMEDULARES, que tienen un glomérulo ubicado un poco más profundamente y cuya asa de Henle llega hasta la zona interna de la médula renal. La hipótesis es que los nefrones yuxtamedulares, por su disposición, deberían poder producir orinas más concentradas que los corticales. Sin embargo, las evidencias experimentales no son concluyentes y es preferible hablar simplemente de orina, sin hacer distingos sobre si esta viene de nefrones corticales o yuxtamedulares.

- El sistema vascular renal

El nefrón, tal como lo acabamos de describir, es la unidad funcional renal. Sin embargo, éste no podría operar de no existir un sistema esencial, muy particular, de provisión de sangre, Este no es de ningún modo, y como veremos, un simple mecanismo *"para llevar oxígeno a células".*

El sistema vascular renal está formado por una ARTERIA RENAL, rama directa de la aorta, que se divide, dentro del riñón (Fig. 6.4), en ARTERIAS INTERLOBULARES. Estas, al llegar al límite entre la corteza y la médula, se dividen y cambian bruscamente de dirección, dando las ARTERIAS ARCIFORMES. De estas arterias nacen, en ángulo recto, las ARTERIAS INTERLOBULILLARES, de donde nacerán las ARTERIOLAS AFERENTES y los CAPILARES GLOMERULARES. De los glomérulos salen las ARTERIOLAS EFERENTES, que se dividen en dos ramas: una dará los CAPILARES PERITUBULARES que serán los que rodean los túbulos proximales y distales, y otra que estará en contacto con el asa de Henle y los colectores.

Por lo general, en los nefrones corticales los capilares rodean sin orden claro los túbulos proximales, el asa de Henle y los túbulos distales de **su** nefrón. En los nefrones yuxtamedulares, el desorden de los capilares peritubulares no existe a nivel del asa de Henle, ya que están dispuestos formando los llamados VASOS RECTOS. Estos corren paralelos a las ramas ascendentes y descendente del asa. Ya sea corticales o yuxtamedulares, lo habitual es decir que la sangre que irriga, por ejemplo, un túbulo distal de un determinado nefrón, es sangre que pasó por el ovillo glomerular que está en contacto, a través de la CAPSULA DE BOWMAN, con el túbulo proximal de ese mismo nefrón. Sin embargo, hay numerosas excepciones a esta regla y en muchos casos la sangre proveniente de nefrones corticales se mezcla con sangre de los nefrones yuxtamedulares.

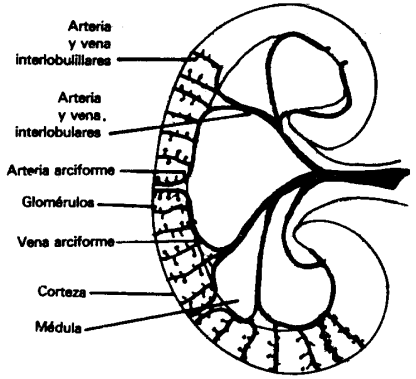


FIG. 6.3 DISPOSICION DE LOS NEFRONES CORTICALES Y YUXTAMEDULARES. NOTESE NO SOLO SU UBICACION ANATOMICA SINO TAMBION LA DISPOSICION DE LOS CAPILARES PERITUBULARES. (Reproducido de Pitts RF "Fisiología del rñón y los Líquidos corporales. Ed. Interamericana, México, 3a. ed, 1976)

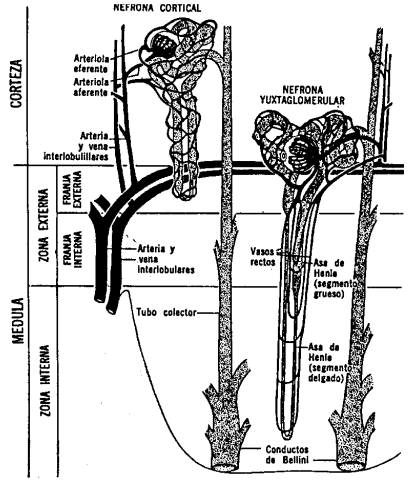


FIG. 6.4 ANATOMIA MACROSCOPICA DE LA CIRCULACION RENAL. (Redibujado de Pitts RF .ob.cit.)

Por esta disposición de túbulos y vasos, es que, en realidad, lo que debería ser tomado como unidad funcional renal, serían el glomérulo y los túbulos, pero también los capilares.

6.3 LA FILTRACION GLOMERULAR O DONDE LAS COSAS COMIENZAN

Para alcanzar nuestro objetivo de explicar cómo se forma la orina podemos comenzar diciendo que, a nivel del glomérulo renal, ocurre un proceso de FILTRACION que produce un cierto volumen de líquido que sale de los capilares glomerulares y entra en el sistema tubular. Como ya sabemos, la filtración es un proceso en el que la fuerza impulsora es la presión y donde el factor de restricción al flujo está dado por las propiedades de la membrana.

En la Cap. 2 establecimos la siguiente ecuación:

$$J_v = L_p \cdot A \cdot \Delta P$$

donde $\mathbf{J_v}$ es el flujo de volumen, en mL/min o cm^3/s

A es el área de filtración

ΔP es la diferencia de presión hidrostática

$\mathbf{L_p}$ es el coeficiente de conductividad hidráulica.

En el caso del glomérulo renal, J_v recibe el nombre de FILTRACION GLOMERULAR y es el flujo de volumen que desde la luz de los capilares del ovillo glomerular atraviesa la cápsula de Bowman y entra en el espacio capsular y en la primera porción del túbulo proximal (Fig. 6.5). De la misma manera que se habla de **orina** para hacer mención al volumen producido por TODOS los nefrones, la filtración glomerular, salvo que se aclare lo contrario, se refiere al volumen que, en un cierto tiempo, producen **todos** los glomérulos, En un hombre adulto, la filtración glomerular, que de ahora en adelante señalaremos como ***FG***, es de alrededor de 120 mL por minuto o 2 cm^3/s. Si hacemos el cálculo de la filtración glomerular por cada glomérulo, podremos ver que es de 60 nl/min ó 1 nL/s.

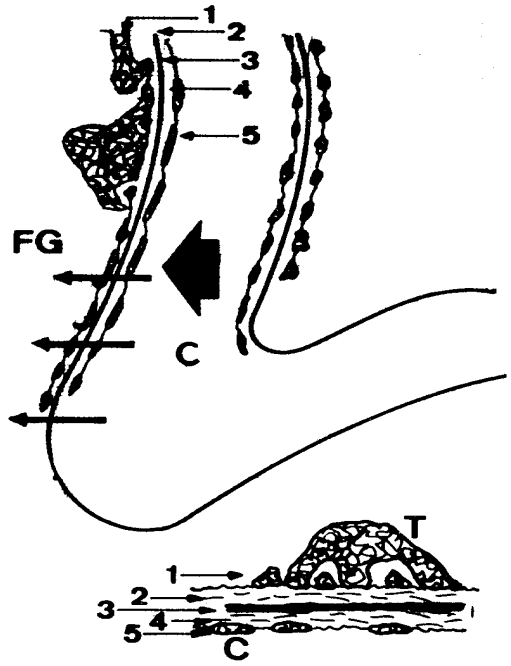


FIG. 6.5 ESQUEMA DEL GLOMERULO CON EL CAPILAR Y EL EPITELIO DE LA CAPSULA DE BOWMAN. ABAJO: REPRESENTACION DE UN CORTE TRANSVERSAL: T: LADO TUBULAR; C: LADO CAPILAR. 1) CELULAS EPITELIALES CON SUS PODOCITOS; 2) CAPA DE CEMENTO; 3) LAMINA BASAL 4) CAPA DE CEMENTO; 5: CELULAS DEL EPITELIO VASCULAR. FG: FILTRACION GLOMERULAR (Modificado de De Paese J. Histochem, 3: 259, 1955)

- Fuerzas que favorecen y fuerzas que se oponen a la FG

La FG aparece gracias a la existencia de una presión hidrostática ΔP. Ella es el resultado de la suma algebraica de todas las presiones que, a nivel del glomérulo, favorecen o se oponen a la FG (Fig. 6.6)

a) La sangre que circula por los capilares glomerulares tiene una cierta presión, la PRESION GLOMERULAR ($\mathbf{P_g}$) que, por supuesto, favorece la formación del FG.

b) En el plasma hay sustancias, como el agua, la glucosa, el Na^+, etc., que pasan fácilmente del intravascular al túbulo proximal y, consecuencia, no pueden ejercer una presión osmótica. Otras, en cambio, como las proteínas plasmáticas, no pueden atravesar la pared glomerular, quedan confinadas en el intravascular y crean una diferencia de presión osmótica entre el glomérulo y el túbulo. El resultado es la existencia de una fuerza impulsora, la PRESION OSMOTICA EFECTIVA, ($\mathbf{\Pi_{ef}}$) que actúa oponiéndose a la FG.

c) En la cápsula de Bowman y en el túbulo proximal, la presión hidrostática no es cero y por lo tanto hay una presión ($\mathbf{P_t}$) que se opone a la FG.

Con todas estas presiones se puede escribir una ecuación que defina la PRESION EFECTIVA DE FILTRACION ($\mathbf{P_{ef}}$), la presión que realmente ha de actuar como fuerza impulsora:

$$P_{ef} = P_g - \Pi_{ef} - P_t$$

Los valores generalmente aceptados para estas presiones son: a

P_g = 47 mm Hg

Π_{ef} = 25 mm Hg

P_t = 10 mm Hg

En consecuencia, la Pef será de:

P_{ef} = 47 - 25 - 10 = 12 mm Hg

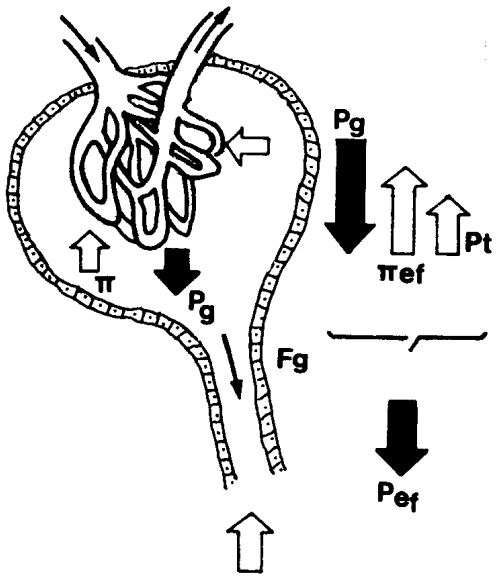


FIG. 6.6 EL VOLUMEN QUE SE FILTRA EN EL GLOMERULO POR MINUTO (FG) DEPENDE DE LA SUMA ALGEBRAICA DE LAS PRESIONES QUE FAVORECEN Y SE OPONEN A LA FG. P_g: PRESION GLOMERULAR (FAVORECE) π_{ef}: PRESION OSMOTICA EFECTIVA; P_t; PRESION TUBULAR (SE OPONEN) P_{ef}: PRESION EFECTIVA DE FILTRACION.

760 mm Hg ..... 1 atm
12 mm Hg ..... x = 0,0158 atm

Si queremos calcular, **aunque sea sólo válido como un ejercicio**, el L_p de esta ecuación, debemos conocer el AREA, en cm^2, por donde ocurre la filtración. Esta ha sido estimada en 30000 cm^2 por lo que:

$$L_p = \frac{J_v}{A \cdot \Delta P} = \frac{2\ cm^3 \cdot s^{-1}}{30000\ cm^2 \cdot 0{,}0158\ atm}$$

$$L_p = 4{,}2 \cdot 10^{-3}\ cm \cdot s^{-1} \cdot atm^{-1}$$

Este es un valor perfectamente comparable con los coeficientes de conductividad hidráulica obtenidos en capilares de otros órganos.

- Origen de las presiones que determinan la presión efectiva glomerular

a) Presión glomerular.

La presión glomerular está vinculada con la presión de la aorta y varía con el momento del ciclo cardiaco. La PRESION MAXIMA o SISTOLICA en la aorta es de unos 120-140 mm Hg. mientras que la PRESION MINIMA o DIASTOLICA es de 80-90 mm Hg y de allí se calcula lo que se conoce como PRESION ARTERIAL MEDIA, que colocaremos, para usar una cifra cómoda, en 100 mm Hg. La presión arterial media indica la presión que, EN PROMEDIO, tiene la sangre durante todo el ciclo cardiaco.

La presión en la VENA RENAL, por su parte, es muy baja y muy parecida a la de la vena cava inferior, que es de unos 5 cm de agua o 5/13,3 = 0,376 cm Hg = 3,76 mm Hg.

De la arteria renal a la vena renal ha habido, entonces una ***caída de presión***, desde 100 mm Hg a 4 mm Hg, y esto es debido a que la sangre es un fluido viscoso y, por lo tanto, el árbol arterial renal le ofrece una RESISTENCIA al flujo (Ver Cap. 9 del Tomo 2). De la misma manera que en un circuito eléctrico (Fig. 6.7) las distintas resistencias hacen caer el potencial, cada uno de los segmentos vasculares renales hace caer la PRESION de acuerdo a la resistencia que ofrezca. Esto se puede ver en la Fig. 6.8, donde está

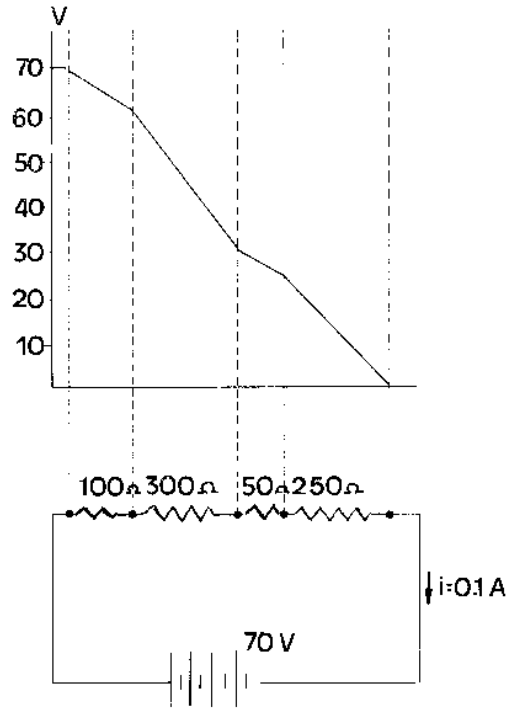


FIG. 6.7 CAIDA DE POTENCIAL A LO LARGO DE LAS RESISTENCIAS DE UN CIRCUITO ELECTRICO.

representada la Pg de unos 47 mm Hg y donde también se puede ver que ANTES del glomérulo hay una zona de alta resistencia: la arteriola aferente.

Es fácil concluir, entonces, que la PRESION GLOMERULAR está en relación con la presión aórtica, pero también con la resistencia que ofrezca la arteriola aferente. Como la resistencia de una arteria está en relación inversa a su radio, se puede afirmar que, a presión aórtica constante, la P_g depende del radio de la arteria aferente: una dilatación (aumento del radio) acercará la P_g a la presión aórtica, elevándola por encima de 47 mm Hg y una vasoconstricción (disminución del radio) la hará caer por debajo de ese valor.

b) Presión osmótica efectiva. La "efectividad" de una molécula para ejercer una presión osmótica puede ser más correctamente descrita utilizando, como lo hicimos en el Cap. 2, el COEFICIENTE DE REFLEXION σ. Entonces:

$$\Pi_{ef} = R \cdot T \cdot \sigma \cdot \text{osmolaridad}$$

El coeficiente de reflexión depende de la relación entre el radio y la forma de la partícula. y el tipo de poro que deba atravesar. Si revisamos nuevamente la Fig. 2.22 podremos concluir que las moléculas de alto peso molecular que están presentes en el plasma humano, como la albúmina, pasan poco o nada a través de la pared del filtro glomerular hacia el túbulo proximal y, por lo tanto, su σ debe ser cercano a 1. Por el contrario, el agua, la urea, la glucosa pasan libremente a través del filtro glomerular y su σ será cercano a 0.

Si usamos la cifra de 7 g/dl (70 g/L) (Cap. 1) como valor habitual de las PROTEINAS PLASMATICAS y les asignamos un peso molecular promedio de 54000 daltons, podemos calcular que hay una concentración de 1,3 mmol/L. Suponiendo que, para estas partículas la osmolaridad equivale a la molaridad, y que el σ es 1 , tendremos:

$\Pi_{ef} = R \cdot T \cdot Osm$

$\Pi_{ef} = 0{,}082\ L \cdot atm \cdot Osm^{-1} \cdot {}^{\circ}K^{-1} \cdot 310\ {}^{\circ}K \cdot 1{,}30 \cdot 10^{-3}\ Osm/L$

$\Pi_{ef} = 0{,}033\ atm = 25\ mm\ Hg$

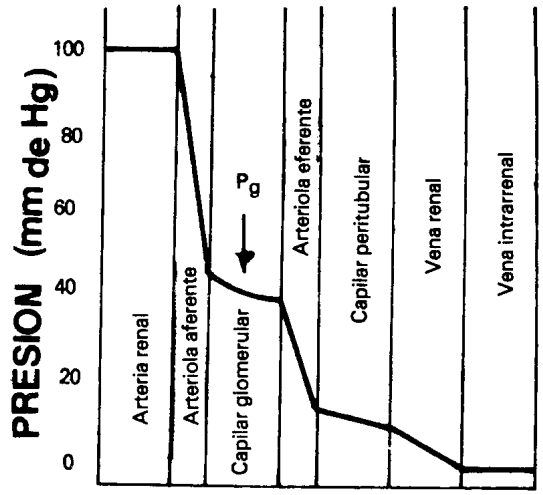


FIG. 6.8 CAIDA DE LA PRESION A LO LARGO DE CADA UNO DE LOS SEGMENTOS DEL ARBOL ARTERIAL RENAL. NOTESE LA ALTA RESISTENCIA DE LA ARTERIOLA AFERENTE (Pg; PRESION GLOMERULAR)

c) Presión hidrostática en la cápsula de Bowman y en el túbulo proximal (P_t). Esta PRESION TUBULAR $\mathbf{P_t}$ resulta de la resistencia que ofrece el túbulo proximal al flujo de volumen que se logra por el proceso de filtración glomerular. Su determinación es experimental y el valor de 10 mm Hg que se dio en los párrafos anteriores es un valor usable, pero hay autores que la encuentran cercana a 0 mientras otros dan valores más altos.

- Constancia de la FG

La FG depende, como se vio, de la P_{ef} que haya en un momento dado en los glomérulos renales. Si la P_{ef} depende, a su vez, de la presión aórtica, podría pensarse que cualquiera de las elevaciones que a diario experimentamos en la presión arterial sistémica (ejercicio, emoción, etc.), podrían determinar un aumento de la FG. Inversamente, una disminución de presión arterial (calor, sueño, etc.), podría disminuir la FG. Sin embargo, ésta se mantiene bastante constante pese a los cambios en la presión de la arteria renal. Como se puede ver en Fig. 6.9, la FG se mantiene relativamente constante a pesar de que la presión arterial haya pasado de 60 a 180 mm Hg. Este fenómeno es conocido como AUTORREGULACION DE LA FILTRACION GLOMERULAR, ya que ocurre también en riñones aislados. Para que esto sea así, los cambios que determinan que la FG sea constante tienen que haber ocurrido en el riñón mismo, sin la intervención de hormonas llegadas de una glándula ubicada fuera del riñón o del sistema nervioso. ¿Qué es lo que ***debe*** ocurrir para que la FG se mantenga constante, a pesar de que la presión arterial, por ejemplo, suba? Debe aumentar, al mismo tiempo, la RESISTENCIA intrarrenal y, en especial, la de la arteriola aferente. Eso está también mostrado en la Fig. 6.10: en el rango de autorregulación, **la resistencia intrarrenal es una funcion lineal de la presión en la arteria renal.**

6.4 FLUJO SANGUINEO RENAL, FLUJO PLASMATICO RENAL y FRACCION FILTRADA

Si arrancamos de la FG y vamos "para atrás", podremos decir que para que haya una FG tiene que haber presión de filtración o P_g y que para que haya esta P_g tiene que, lógicamente, estar pasando sangre por los glomérulos. El FLUJO SANGUINEO RENAL (**FSR**) es el volumen de sangre que, en 1 minuto, pasa por la arteria renal y a menos que se piense que hay una parte de la sangre que no pasa por los glomérulos, ese es el volumen que tiene que estar pasando por los

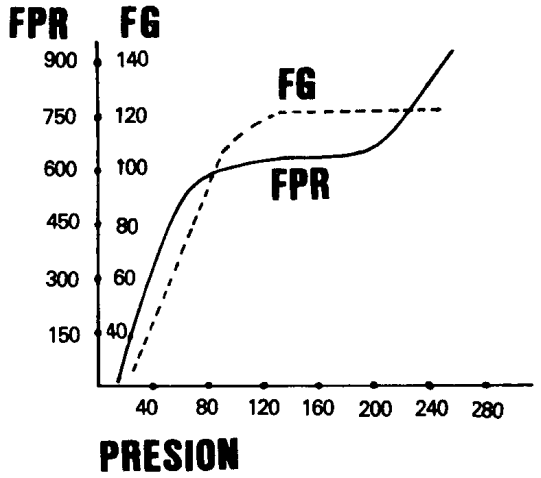


FIG. 6.9 AUTORREGULACION DE LA FILTRACION GLOMERULAR (FG) Y EL FLUJO PLASMATICO RENAL (FPR) . ENTRE 80 Y 180 mm Hg DE PRESION EN LA ARTERIA RENAL, NI LA FG NI EL FPR SE MODIFICAN SIGNIFICATIVAMENTE

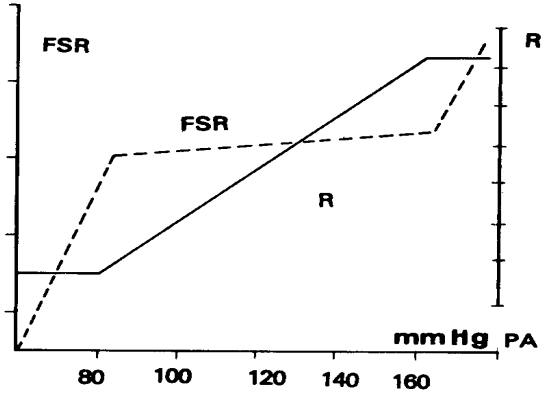


FIG. 6.10 POR DEBAJO DE 80 mm Hg Y POR ENCIMA DE 180 mmHg, LA RESISTENCIA LA RESISTENCIA INTRARRENAL (R) PERMANECE CONSTANTE, POR LO QUE AL AUMENTAR LA PA AUMENTA EL FSR. ENTRE 80 Y 180 mm Hg, AL AUMENTA LA PA AUMENTA R, POR LO QUE EL FSR SE MANTIENE CONSTANTE.

glomérulos. En un hombre adulto, el FSR es de unos 1200 mL/ min. Si se sabe que el volumen que expulsa el corazón, en un minuto, es de 5 a 6 litros, es fácil calcular que el riñón se "lleva" casi la cuarta parte del volumen circulatorio.

Sin embargo, no todos estos 1200 mL / min están disponibles para filtración: lo que se filtra es, en realidad, el plasma y, de él, el agua y todas las sustancias, salvo las proteínas, que están disueltas allí. Lo que importa para la filtración es, entonces, el FLUJO PLASMATICO RENAL (**FPR**), que se puede calcular conociendo el HEMATOCRITO (Ht) (ver Cap. 1). Entonces:

$$FPR = FSR \cdot (1 - Ht/100)$$

Si, en una determinada persona, se MIDE un FSR de, por ejemplo, 1150 mL/min y el Ht es de 47%, tendremos:

$$FPR = 1150 \cdot (1 - 0{,}47) = 609{,}5 \approx 610 \text{ mL / min}$$

De esos 610 mL/min, un cierto volumen, que en los párrafos anteriores fijamos en 120 mL/min, se irá a los túbulos proximales como FG. Por lo tanto, podemos ahora calcular la FRACCION FILTRADA (**FF**): la relación entre el volumen de plasma que pasa por los glomérulos y el volumen que se filtra. Así,

$$FF = \frac{FG}{FPR}$$

En nuestro ejemplo:

$$FF = \frac{120 \text{ mL / min}}{610 \text{ mL / min}} = 0{,}196 \approx 0{,}20$$

Esto equivale a decir que, aproximadamente, el 20% del plasma que pasa por los glomérulos se filtra (Fig. 6.11) y el 80% sigue, por la arteriola eferente, hacia la vena renal. ¿Quiere decir eso que la vena renal tiene un flujo plasmático que es un 20% menor al de la arteria

renal? No, claro que no. Si se observa con detenimiento la Fig. 6.3, se puede ver que las arteriolas peritubulares y los vasos rectos se unen para desembocar en las venas interlobulillares y de allí a la vena renal. Por lo tanto, al volumen de sangre que viene del glomérulo por las arteriolas aferentes hay que agregarle lo que vienen por estas vías. Estas recogen el volumen que pasa de la luz de los túbulos, ya sean proximales, distales, asa de Henle y colectores, a la sangre. ¿Cuál es, entonces, el volumen que NO hay que sumar? Simplemente aquel que no se haya reabsorbido a nivel tubular y eso es... el VOLUMEN MINUTO DE ORINA (**V**).

En conclusión, en la vena renal habrá un flujo plasmático igual a:

$$FPR_{vena} = FPR_{arteria} - V$$

¿Cuánto vale V? Si la persona está orinando unos 1500 mL/día, eso es, para usar una cifra fácil de recordar, alrededor de 1 mL/min, aunque, claro, esta cifra varía dentro de límites muy, pero muy amplios. Con ese valor, el flujo plasmático en la vena sería de 609 mL/min cuando en la arteria es de 610 mL/min. Con los métodos habituales de medición de los flujos sanguíneos, estas cifras no son distinguibles y, por lo tanto, es válido hablar de FSR y FPR tanto para el medido en la arteria, en la vena o indirectamente (depuración de paramino-hipurato, por ejemplo).

En el bebedor de cerveza de 15 litros al día. que mencionamos en el Cap. 3, la cosa puede ser diferente. Con 15 L/día, su V es de 10,4 mL / min y el flujo en la vena renal es claramente menor que en la arteria renal. Aun así, la diferencia es de menos del 2%, lo que refuerza la idea de que el riñón, en cualquier circunstancia, recibe un gran volumen, lo filtra y luego lo reabsorbe en buena parte.

6.5 FILTRACION GLOMERULAR, OFERTA TUBULAR y REABSORCION

No hay duda, por todo lo que acabamos de decir, de que el volumen de líquido que entra en la primera porción del túbulo proximal (TP) es lo que se filtró, la FG, que estimamos en 120 mL/min. En la medida en que este líquido es una solución, producto de un filtrado de plasma, sin proteínas, su porcentaje de agua es muy elevado y cometiendo un error mínimo, podemos decir que a los TP se le ***ofrecen*** 120 mLl de **agua** por minuto.

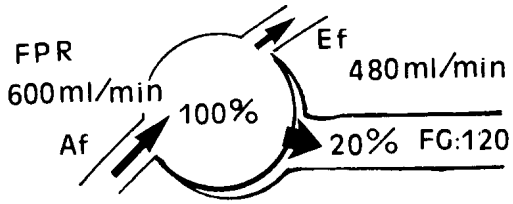


FIG. 6.11 POR LA ARTERIOLA AFERENTE ENTRA, EN UN MINUTO, UN VOLUMEN DE LIQUIDO IGUAL AL FPR. HACIA LOS TUBULOS VE VA UN 20% (FG) DE ESTE VOLUMEN Y EL 80% SIGUE POR LA ARTERIOLA EFDERENTE

LOS MECANISMOS DE LA AUTORREGULACION DE LA FG Y EL FSR Decir que el la autorregulación de la FG y el FSR se logran porque la resistencia intrarrenal aumenta cuando aumenta la presión en la arteria renal es una descripción pero no una explicación. ¿Qué ha ocurrido dentre el riñón para que la resistencia "siga" a la presión? Una idea es la del **reflejo miogénico**. A nivel de la musculatura lisa de la arteriola aferente: un aumento de la presión la dilata, las fibras se estiran y responden al estiramiento disminuyendo el radio. La inyección de papaverina, un relajante muscular, hace cesar la autorregulación. Otra idea es que el diámetro de las arteriolas aferentes y eferentes cambian de radio en función de una información que les llega desde la rama ascendente de asa de Henle. En la Fig. 6.1 se puede ver que hay una porción del asa que se pone en contacto con su propio glomérulo. Esa zona recibe el nombre de MACULA DENSA. Entre la mácula densa y el túbulo hay una células especializadas ricas en RENINA, una sustancia que al actuar sobre el ANGIOTENSINOGENO (una proteina plasmática) determina la formacion de ANGIOTENSINÁ, un potente vasoconstrictor. Al conjunto mácula densa y células ricas en renina se lo llama APARATO YUXTAGLOMERULAR (AYG) La propuesta es que la mácula densa recoje una información sobre el contenido del fluido tubular, la pasa a las células ricas en renina, la producción de renina y angiotensina aumenta o disminuye y las arteriolas se contraen o dilatan, Sobre cuál es la información que recoje el AYG, si se puede formar angiotensina *in situ* y si ese es el único mecanismo, no hay todavia acuerdo, pero la teoría es apasionante ya se estaría hablando de un mecanismo de regulación independiente para cada nefrón.

¿Cuánto es, en cambio, la oferta tubular de Na^+, por ejemplo? Es la masa de Na^+ que, en la unidad de tiempo, se filtra y entra a los túbulos. Es un **flujo** y para conocerlo bastará multiplicar la FG por la concentración de Na^+ que haya en plasma ($\mathbf{P_{Na+}}$). Como el glomérulo no impone ninguna restricción al paso de Na^+, su concentración debe ser la misma en el fluido tubular (FT) que en el plasma (Fig. 6.12)

OFERTA TUBULAR Na^+ = FG . P_{Na+}
Si

FG = 120 mL/min = 0,12 L/min
y
P_{Na+} = 140 mEq/L

OFERTA TUBULAR Na^+ = 0,12 L/min . 140 mEq/L = 16,8 mEq/min

6.6. REABSORCION, SECRECION Y LA MEDIDA DE LA FILTRACION GLOMERULAR

Usando el razonamiento del párrafo anterior, podemos ahora, para cualquier sustancia, calcular lo que ENTRA a los túbulos. ¿Cómo sabemos lo que SALE? Simplemente. midiendo la cantidad de la sustancia que aparece, en un periodo determinado, en la orina.

La MASA de Na^+, para seguir con el ejemplo de esta sustancia, que aparece, por minuto, en la orina, se la obtiene, en la práctica, recogiendo, durante un tiempo determinado, TODA la orina que el sujeto produzca. Luego, en una muestra de esa orina, medimos la concentración de Na^+. Supongamos que la recolección fue de 24 horas (ver Cap. 3) y que obtuvimos los siguientes datos:

VOLUMEN DE ORINA EN 24 HORAS: 1750 mL
CONCENTRACION DE Na^+ EN ORINA: 103 mEq/L

Con estos datos, calculamos, ***"el V"*** o volumen de orina en 1 minuto:

V = Vol. orina de 24 horas/ 1440 = 1750 mL/ 1440 = 1,22 mL/ min

Ahora, para igualar las unidades, llevamos la concentración de Na^+ de mEq/L a mEq/mL y lo llamamos ***"U"***, la concentración por mililitro.

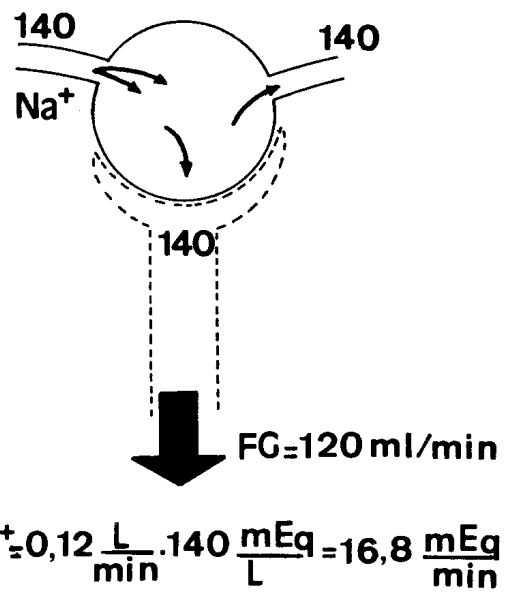


FIG. 6.12 LA OFERTA TUBULAR DE SODIO SE CALCULA CONOCIENDO LA CONCENTRACION DE Na+ EN LA SANGRE PERIFERICA Y LA FILTRACION GLOMERULAR. EL PRODUCTO DARA LA MASA DE Na+ QUE, EN UN MINUTO, ENTRE AL TUBULO PROXIMAL.

Entonces: (Fig. 6.13)

U_{Na+} = 0,103 mEq/mL

y como

MASA = CONCENTRACION . VOLUMEN

MASA DE Na^+ en orina en 1 minuto = U_{Na+}. V =

= 0,103 mEq/mL . 1,22 mL / min = 0,125 mEq/ min

Conociendo el ***"U . V de sodio"*** podemos imaginar un nefrón representativo de los que pasa en TODOS los nefrones. Lo que entra es la oferta y es, en nuestro ejemplo:

Oferta = FG . P_{Na+} = 16,8 mEq/ min

Lo que sale es:

Excreción = U_{Na+} . V = 0,125 mEq/ min

y por lo tanto, ha estado ocurriendo una REABSORCION de:

Reabsorción = Oferta - Excreción

Reabsorción = 16,8 mEq/ min - 0,125 mEq/min

= 16,675 mEq/min

En términos porcentuales sería:

- Porciento de lo filtrado que se excreta: 0,74 %

- Porciento de los filtrado que se reabsorbe: 99,26%

POR LO TANTO, PARA DEFINIR UNA REABSORCION TUBULAR DE CUALQUIER SUSTANCIA ***X***, BASTARA QUE SE CUMPLA QUE (Fig. 6.14a):

FG . $P_X > U_X$. V

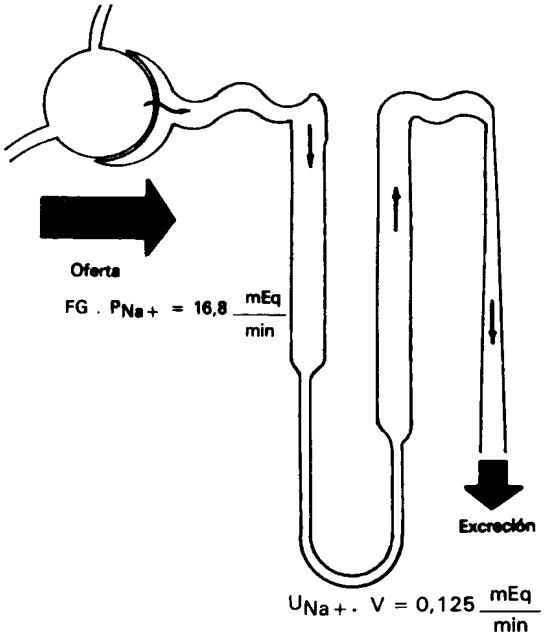


FIG. 6.13 EN BASE A LA MASA FILTRADA POR MINUTO Y A LA MASA EXCRETADA SE PUEDE CALCULAR LA REABSORCION DE UN SOLUTO (SODIO EN ESTE CASO)

Si, para una sustancia en particular, encontramos

$$FG \cdot P_X < U_X \cdot V$$

querrá decir que en la orina aparece MAS sustancia que la que se filtró y, por lo tanto, se **agregó** al fluido tubular cuando éste pasaba por los túbulos y eso es una SECRECION (Fig. 6.14b).

Queda, por último, una condición muy especial: que la sustancia ni se esté reabsorbiendo ni se esté secretando: lo que entra... sale (Fig. 6.14c). En ese caso:

$$FG \cdot P_X = U_X \cdot V$$

Hay pocos sustancias que cumplen con esta condición. Las más conocidas son la INULINA y la CREATININA.

La **inulina** es un azúcar de alto peso molecular (5000 daltons) y no se encuentra presente espontáneamente en sangre. Inyectada por una vena, se distribuye por todo el EC y se excreta, por vía renal, exclusivamente por filtración.

La **creatinina** tiene un peso molecular relativamente bajo, pero el epitelio de los túbulos renales del hombre no tienen sistemas que la transporte. Es un producto natural del metabolismo de las proteínas, en especial musculares, y en el plasma de las personas sanas se la encuentra con una concentración de 0,8 a 1,2 mg/ 100 mL y, claro, se excreta sólo por filtración.

Con estas sustancias podemos MEDIR la FG de un determinado individuo. ¿Cómo? Si, para la creatinina (***Cr***), por ejemplo, se cumple que:

$$FG \cdot P_{Cr} = U_{Cr} \cdot V$$

entonces

$$FG = \frac{U_{Cr} \cdot V}{P_{Cr}}$$

La cifra FG de 120 mL/min que hemos usado hasta ahora, proviene simplemente de estos cálculos, que se conocen con el nombre de ***DEPURACION*** o CLEARANCE

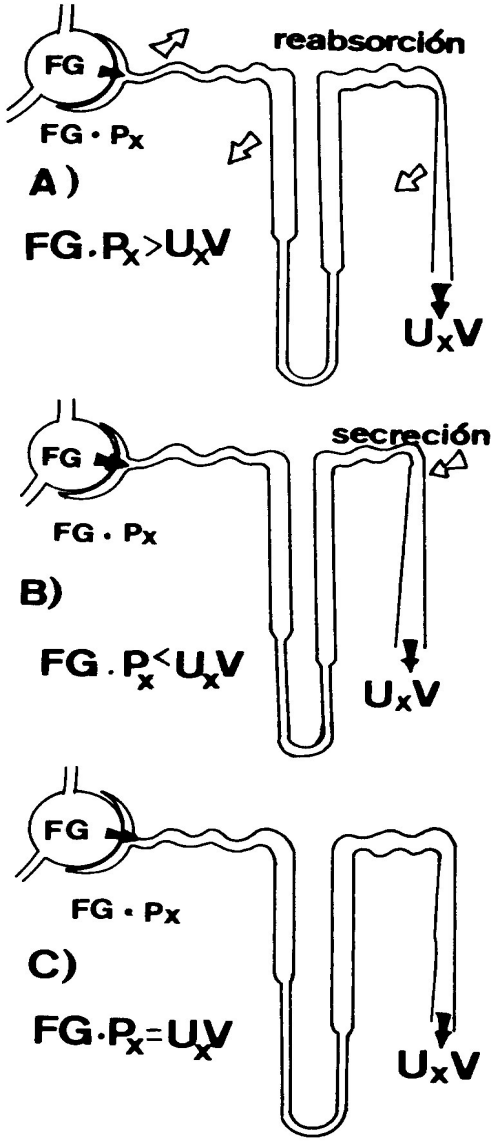


FIG. 6.14 LA RELACION ENTRE LO QUE ENTRA AL TUBULO POROXIMAL Y LO QUE SALE POR LA ORINA PERMITE SEBER SI LA SUSTANCIA SE REABSORBIDO (a) , SI SE ESTA SECRETANDO (b) O SI SALE SIN MODIFICACION (c)

FIN DE LA PARTE 1 DEL CAP. 6
CONTINUA PARTE 2

Manual de Fisiología y Biofísica para Estudiantes de Medicina

R. Montoreano – edición electrónica 2002

Capítulo 6 PARTE 2/3

INDICE – Parte 2	Pág
6.7 CAMBIOS EN EL VOLUMEN Y LA OSMOLARIDAD DEL FLUIDO TUBULAR A LO LARGO DEL NEFRON	1
6.8 LAS CARACTERISTICAS DEL TUBULO PROXIMAL Y COMO OCURRE LA ABSORCION DE AGUA Y DE SOLUTOS	2
6.9 LAS SALIDA DE AGUA EN LA RAMA DESCENDENTE DEL ASA DE HENLE Y COMO EL FLUIDO TUBULAR LLEGA A TENER 1200 mOsm/L.	4
6.10 LA RAMA ASCENDENTE DEL ASA DE HENLE Y COMO, DESPUES DE TANTO TRABAJO, EL FLUIDO TUBULAR SE HACE HIPOTONICO CON RESPECTO AL PLASMA.	8
6.11 EL TUBULO DISTAL Y COMO LAS COSAS EMPIEZAN A CAMBIAR DE ACUERDO AL BALANCE DEL INDIVIDUO.	10

6.7 CAMBIOS EN EL VOLUMEN Y LA OSMOLARIDAD DEL FLUIDO TUBULAR A LO LARGO DEL NEFRON

La pregunta que debemos hacernos ahora es: ¿Si la FG es constante, fija en un hombre adulto en 120 mL/min, cómo se logra una DIURESIS o volumen minuto urinario, de 10,4 mL/min en el bebedor de cerveza, y cómo es que un hombre, en su máxima capacidad de concentración urinaria, tiene un V de, por ejemplo, 0,2 mL/min?.

La Fig. 6.15 muestra, de una manera muy simplificada, el volumen y la osmolaridad del fluido tubular (FT) a lo largo del nefrón. Se puede ver que, al comienzo del túbulo proximal, el volumen que pasa es de 120 mL/min, la FG, y que la osmolaridad es de 290 mOsm/L, la plasmática. Al final del túbulo proximal, el flujo se ha reducido a 42 mL/min, pero la osmolaridad se ha mantenido en 290 mOsm/l. Eso indica que EN EL TUBULO PROXIMAL HA HABIDO UNA REABSORCION ISOTONICA. ¿Cuál es el porcentaje de lo filtrado que se ha reabsorbido allí? Pues, como se (120 - 42/120) . 100 = 65% ,El 65% del volumen filtrado se ha reabsorbido en el proximal

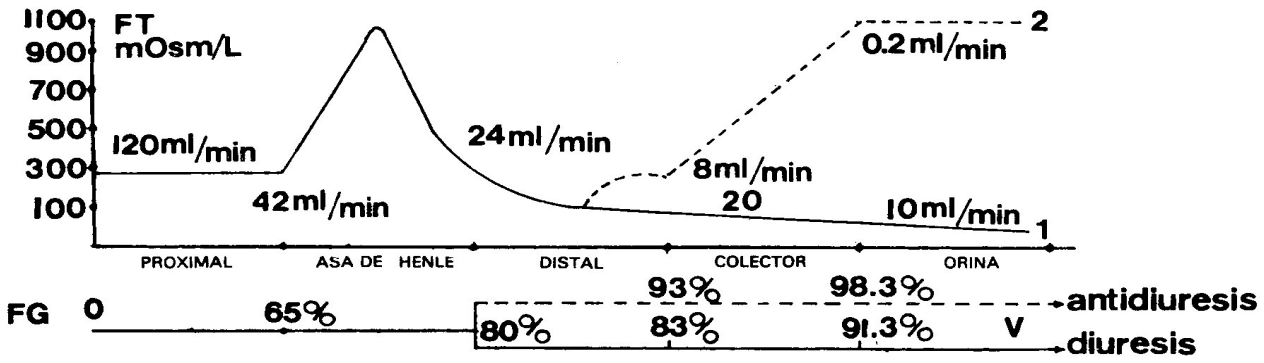


FIG 6.15 DIAGRAMA DE LOS CAMBIOS DE OSMOLARIDAD Y VOLUMEN DEL FLUIDO TUBULAR (FT) A LO LARGO DEL NEFRON. SE SEÑALAN 2 SITUACIONES EXTREMAS: ANTIDIURESIS CON UN VOLUMEN URINARIO DE DE 0,2 mL/min = 280 ml/día (CURVA 2 Y UNA DIURESIS ACUOSA DE 10 Ml/min = 14,4 L/ día (CURVA 1) *Redibujado de Vaner, AJ. Renal Physiology, 2nd. Edition, McGraw-Hill Book Cp. NY, 1990*

Ahora, en el asa de Henle ocurre que hay una fase inicial en la que la osmolaridad del fluido tubular aumenta, hasta un máximo de 1200 mOsm/l, y una segunda fase en que la osmolaridad vuelve a disminuir hasta un valor inferior al plasmático.

El flujo del fluido tubular, al salir del asa y entrar al distal, es de unos 25 mL/min. ¿Qué quiere decir todo eso? Que si la FG era de 120 mL/min y aquí llegan sólo 25, se han reabsorbido 95 mL/min, que es un 80% de lo filtrado. Como en el túbulo proximal la reabsorción fue del 65%, aquí ocurrió una reabsorción del 15% de la FG. ¿Es, como en el proximal, una reabsorción isotónica?. No. Al comienzo del asa, como la osmolaridad de lo que va quedando dentro del tubo es mayor de 290 mOsm/L, se tiene que estar reabsorbiendo, **proporcionalmente**, más agua que solutos: el líquido que sale a través del epitelio de la pared del asa es hipo-osmótico y el liquido que va quedando en el asa se va haciendo cada vez más hiperosmótico (ver Fig. 3.4). Más adelante, la osmolaridad del FT cae, de modo que el liquido que sale en esta porción del asa tiene que tener una osmolaridad mayor que la del plasma y el líquido que queda, en consecuencia, tiene una osmolaridad menor. Siguiendo con la Fig. 6.15 en el distal y en los colectores, situados en la corteza, la osmolaridad del fluido tubular disminuye un poco más. A la altura de los colectores medulares hay 2 posibilidades:

1) si el sujeto está tomando agua en cantidad, la osmolaridad del liquido en el túbulo distal, en el colector y en la misma orina seguirá siendo bajo y el volumen minuto será alto (para seguir con el ejemplo del bebedor de cerveza, de 10,4 mL/min - curva inferior). Hubo reabsorción de agua y solutos, pero determinando que la osmolaridad de la orina sea sólo un poco inferior a la que ya tenia el FT al entrar en el distal.

2) Si, por el contrario, el sujeto no toma agua, en el túbulo distal la osmolaridad del FT sube hasta hacerse aproximadamente iso-osmótica con el plasma, mientras el flujo baja a 8 mL/min. Como por la luz tubular venia un fluido hipo-osmótico, tiene que haber salido, en esta porción, proporcionalmente, más solutos que agua. A lo largo del colector, el cambio es más brusco: sale un gran volumen de agua, la diuresis es de solo 0,2 mL/min y la osmolaridad de la orina trepa hasta 1200 mOsm/L, la misma que se alcanzaba en el asa de Henle. Claramente, salió más agua que solutos.

CLEARANCE, DEPURACION Y LA MEDIDA DE LA FILTRACION GLOMERULAR

La fórmula U. V / P es de uso diario en nefrología desde 1917, cuando T. Addis la enunció. Puede haber un clearance de Na+, de urea, de creatinina, y de cualquier otra sustancia, siempre que se la pueda medir, simultáneamente, en sangre y orina. ¿Por qué ese nombre: depuración, aclaramiento? Hay que pensar que, en ese entonces, se tenía al riñón como un órgano depurador, que eliminaba toxinas producidas por el metabolisrno y, en ese sentido, se lo podía compararcon un filtro que, por ejemplo, limpia el agua de impurezas. En un filtro de ese tipo lo habitual es preguntar cuántos litros purifica por hora y no cuántos gramos de impurezas retiene. Pues bien, la fórmula U.V/P mide los militros de plasma que son depurados de una sustancia determinada en 1 minuto. En el caso de la UREA, por ejemplo, si el sujeto tiene una buena diuresis, su "depuración" es de unos 75 mL/min. Eso quiero decir que 75 mL de plasma quedan LIBRES, limpios, depurados, de urea en 1 minuto. Si una sustancia es excretada sólo por filtración glornerular, es fácil aceptar que el volumen depurado es el volumen filtrado y ese es el caso de la inulina y la creatinina. Si, además de la filtración, la sustancia es sacada del plasma por secreción tubular, el volumen depurado será mayor al que se puede obtener por simple filtración y, entonces el clearance de esa sustancia será mayor que el clearance de creatinina. Si, por el contrario, los túbulos actúan reabaorbiendo parte de lo filtrado, el volumen depurado será menor que la depuración de creatinina. Si, en un hombre adulto, se mide un U.V/P de creatinina de 120 mL/min y su U.V/P de urea es de 75 mL/min la conclusión es que la urea se está reabsorbiendo a nivel tubular. Hoy en día es mejor pensar en el riñón como un órgano regulador del volumen y composición de los fluidos corporales y no como un filtro de basuras, pero el nombre y la medida de la depuración sigue siendo muy útil para evaluar la función renal.

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER LOS PROBLEMAS 1 Y 2 DEL FINAL DEL CAPITULO

Como se ve, a lo largo de todo el nefrón hay, en la primera porción, una reabsorción de agua y solutos que cambia poco con la ingesta de agua. Luego, en la segunda parte, hay una opción o camino que lleva a la formación de orinas CONCENTRADAS y, otra opción, a la formación de orinas DILUIDAS, de acuerdo a lo que se necesite para mantener el balance de agua del individuo.

6.8 LAS CARACTERISTICAS DEL TUBULO PROXIMAL Y COMO OCURRE LA ABSORCION DE AGUA Y DE SOLUTOS

El epitelio del túbulo proximal está formado por células cúbicas organizadas en una capa única. En la cara luminal o apical, la membrana forma microvellosidades (Fig 6.16), que aumentan unas 40 veces su superficie. Por el lado basal, las células descansan sobre una lámina basal. En el espacio intercelular hay 4 estructuras diferentes que, de un modo u otro, "unen" a las células contiguas: uniones estrechas (zónula occludens o tight junctions), en directo contacto con la luz tubular, uniones intermedias (zónula adherens), desmosomas y "gap" junctions. El significado funcional de cada una de ellas no está aún claramente delimitado y, como señalamos más adelante, es posible que las "uniones estrechas" no lo sean tanto.

El túbulo proximal tiene una baja resistencia eléctrica (menos de 10 ohm. cm^2), una alta permeabilidad al agua y la diferencia de potencial que se mide entre la luz y el intersticio está entre 0 y - 5 mV (lumen negativo). Si a estas características le agregamos que el túbulo proximal absorbe, por minuto, un gran cantidad de líquido y que el FT permanece isotónico, podemos decir que:

El túbulo proximal es un epitelio abierto (leaky), con una alta tasa de reabsorción de agua y solutos, pero baja capacidad de crear gradientes.

- Características de la reabsorción isotónica en el túbulo proximal

Decir que la reabsorción proximal es isotónica solamente indica que la osmolaridad del fluido que se recoge por micropunción (ver la Nota Aparte: METODOS EN FISIOLOGIA RENAL), al final del túbulo proximal, tiene un volumen menor al de la FG y que su osmolaridad es aproximadamente igual a la osmolaridad del FG y, por extensión, a la del plasma.

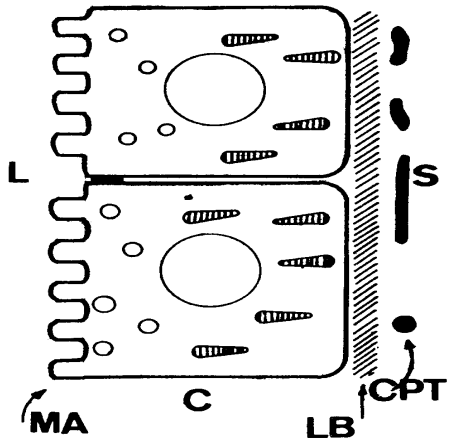


FIG. 6.16 REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL EPITELIO DEL TUBULO PROXIMAL. L: LUZ TUBULAR; MA: MEMBRANA APICAL; LB: LAMINA BASAL; CPT: CAPILARES PERITUBULARES; S: LADO SANGUINEO; C: CELULAS

EL VALOR DE LA FILTRACION GLOMERULAR

El volumen de plasma que, en 1 minuto, es depurado de creatinina o de inulina es, aproximadamente, igual al volumen que se filtra por todos los glomérulos. En realidad se filtra agua y las sustancias en solución, pero no las proteínas, de modo que el volumen realmente FILTRADO es un poco menor (ver Cap.1). La cifra de 120 mL/min que es está usando en este libro es, a su vez, una generalización, ya que la FG (o tasa de filtración glomerular o volumen de filtración glomerular) varía, dentro do ciertos límites, de individuo a individuo. La manera de obtener valores comparables es expresar la FG de acuerdo a la SUPERFICIE CORPORAL. Esta se obtiene, por tablas o nomogramas o por la formula de DuBois y DuBois, en base a la altura y el peso, El valor de la FG que se toma como normal es de 125 mL/min en el hombre y de 110 mL/min en la mujer, AMBOS CORREGIDOS PARA 1,73 m^2 DE SUPERFICIE CORPORAL. Así, si una persona tiene 1,45 m^2 de superficie corporal y su clearance de creatinina es de 104 mi/min, su FG es el de una persona sana, ya que equivale a 125 mL/min de una persona de 1,73 m^2 de superficie corporal.

Sin embargo, la reabsorción de CADA UNA de las sustancias no es exactamente igual. As, como se ve en la Fig 6.17, la glucosa prácticamente ha desaparecido del FT en la mitad del túbulo proximal, la concentración de bicarbonato ha caído a la mitad y la concentración de aminoácidos aún más. ¿Qué significa esto? Que ha habido una reabsorción, desde la luz tubular a la sangre, de agua y de todas las sustancias que se muestran en el gráfico, pero que ha habido una reabsorción PROPORCIONALMENTE mayor de algunos de ellas. Por el contrario, el cloruro y, en menor grado, el potasio, han tendido a permanecer en la luz tubular, por lo que su concentración allí es más alta que en el plasma. El sodio que, como sabemos, constituye el porcentaje mayor de los osmoles plasmáticos, mantiene una concentración en el FT aproximadamente igual a la del plasma. Esto indica que este ion es reabsorbido en la misma proporción en que es reabsorbida el agua.

Es importante ver, en ese mismo gráfico, lo que pasa con la urea, una sustancia que juega un papel importante en los mecanismos de concentración renal. La concentración de urea en el FT es ligeramente superior, al final del proximal, a la que tiene en plasma. Como el volumen, allí, es menor al de la FG, la urea se está reabsorbiendo, entonces, con el agua, pero ligeramente "atrasada".

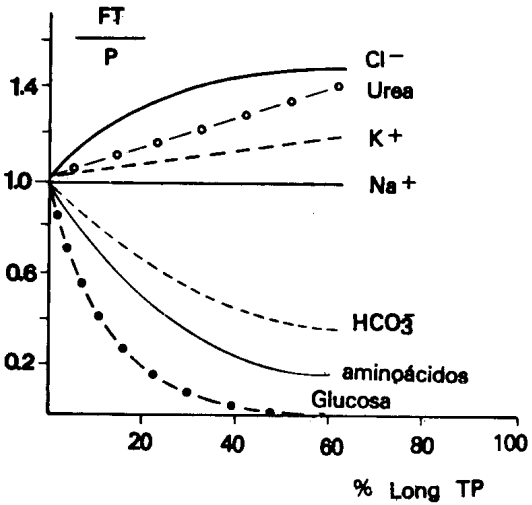


FIG. 6.17 REPRESENTACION APROXIMADA DE LOS CAMBIOS DE CONCENTRACION EN EL TUBULO PROXIMAL EN FUNCION DE SU LONGITUD

- **Modelos para el transporte de Na^+ y otros solutos en el túbulo proximal**

Como en el caso del epitelio intestinal (Cap.5), la absorción del Na^+ y de otros solutos, en el túbulo proximal, está basada en un mecanismo de transporte activo que utiliza bombas de Na^+/K^+, ligadas a una ATPasa, localizada en la membrana basolateral, y a mecanismos, en la membrana apical, que permiten la incorporación del ion a la célula. Las bombas determinarían que la concentración intracelular de Na+ se mantuviera baja y la de K^+ alta, lo que, a su vez, determinaría que el interior celular sea más negativo que la luz tubular (Cap. 2). Existiría, así, un gradiente electroquímico para el Na^+ hacia el interior celular y el Na^+ entraría pasivamente.

Sobre este esquema general, los modelos para el pasaje de Na^+ a través de la membrana apical son:

a) Difusión simple y por gradiente eléctrico (electrodifusión), a través de la membrana y, posiblemente, también a través de las uniones estrechas (Fig. 6.18a)

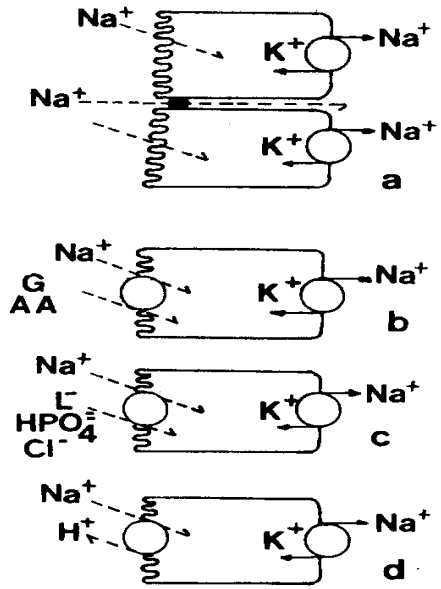


FIG. 6.18 DIATINTAS MANERAS POR LA QUE SE ABSORBE Na+ EN EL PROXIMAL (Explicación en el texto)

b) Cotransporte, utilizando un transportador común, con solutos orgánicos como la glucosa y los aminoácidos. (Fig 6.18b)

c) Cotransporte con aniones como lactato, fosfato y cloruro (Fig. 6.18c).

d) Intercambio Na^+ / H^+, con reabsorción secundaria de $HCO3^-$ (Fig. 6.18 d). Este mecanismo tiene una importancia capital en el mantenimiento del balance ácido-base del organismo y será tratado mucho más extensamente en el Cap. 8.

Cualquiera sea el modo en que el Na^+ atraviesa el borde apical, por el principio de la electroneutralidad, debe ir acompañado por un número equivalente de aniones, en especial Cl^- y HCO_3^- que son los que están en mayor concentración. Para el bicarbonato está el mecanismo ya señalado y para el Cl^- se han propuesto los siguientes (Fig. 6.19):

a) Difusión y electrodifusión

b) Cotransporte Na^+/ Cl^-

c) Intercambio Cl^- / OH^-

La salida del cloruro por la membrana basolateral se haría por difusión simple o a través de un mecanismo de cotransporte con Na^+.

- Modelo para el transporte de agua en el túbulo proximal

La cantidad de agua que los túbulos proximales absorben en un día es realmente enorme. Si allí se reabsorbe el 65% del volumen filtrado, eso representa 120 mL/ min . 0,65 = 78 mL/min o ¡112 litros en un día! Como los túbulos proximales transcurren por la corteza renal, que tiene una osmolaridad igual a la del plasma, y en el interior del tubulo hay un líquido con una osmolaridad también igual a la del plasma, es obvio que la reabsorción de agua ocurre sin que haya un gradiente evidente de osmolaridad.

Para explicar esta reabsorción hay varias hipótesis, aunque la más popular es la que plantea la existencia de un gradiente osmótico, creado por las bombas de Na^+, en el espacio intercelular, un mecanismo similar al que fue descrito para el intestino (Cap. 5)

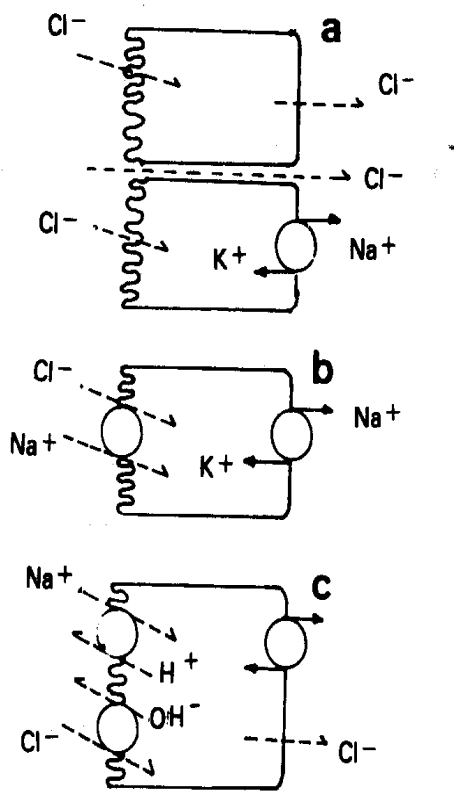


FIG. 6.19 MECANISMOS DE PASAJE DEL CLORURO EN EL EPITELIO DEL TUBULO PROXIMAL

a) Modelo del gradiente sostenido (standing- gradient)

Teniendo el túbulo proximal un epitelio abierto, preparado, como el intestino, para la absorción de grandes volúmenes de agua, resulta sencillo aplicar aquí el modelo de Diamond y Bossert (Cap. 5 – Fig. 6.20) Sin embargo, por las objeciones al modelo y el descubribiento de las aquoporinas (ver EL MODELO DE DIAMOND – DOSSERT Y LAS AQUAPORINAS), hay que tener en cuenta otras teorías que, si bien no reemplazan la idea de un flujo de agua acoplado a un transporte de NaCl, permiten suponer la existencia de otros factores.

b) Modelo de reabsorción por presión coloido-osmótica peritubular.

Esta es una teoría originalmente descrita por C. Ludwing en 1844 y basada en lo siguiente: cuando el plasma pasa por el glomérulo, un cierto volumen, sin proteínas, pasa a los túbulos. Si la FF (fracción filtrada) es de 0,2, el plasma que sigue por la arteriola aferente tiene una concentración de proteínas que es un 20 % mayor que la de la sangre periférica. Como es este mismo plasma, rico en proteínas, el que circula por los capilares que rodean al tubulo proximal y como en la luz tubular no hay proteínas, esta diferencia de concentración de proteínas se convierte en una fuerza impulsora para el agua, llevándola desde la luz a los capilares.

Más allá de la maravillosa intuición de Herr Ludwing, los datos experimentales hacen más bien pensar que esta presión coloido-osmótica contribuiría a que el volumen de agua, ya arrastrado al espacio intercelular por un mecanismo asociado al transporte de Na+, sea llevado hacia los capilares. (Fig 6.21). El cálculo, muy similar al usado para describir la FG, seria:

$$J_v = L_p A \ (P_{cap} - P_{int}) - (P_{cap} - P_{int})$$

donde P_{cap} y P_{int} son las presiones coloido-osmóticas del capilar y el intersticio, mientras

P_{cap} y P_{int} son las presiones hidrostáticas del capilar y el intersticio. Este juego de presiones permitiría, también, REGULAR la reabsorción tubular. Cuando la FG aumenta, manteniéndose el FPR constante, aumenta la FF y aumenta P_{cap}, por lo que aumenta la reabsorción. Lo contrario también sería válido, por lo que se mantiene el llamado BALANCE GLOMERULO-TUBULAR.

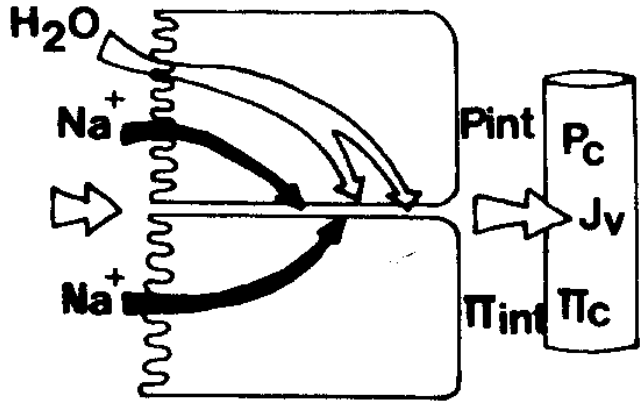


FIG. 6.20 LAS BOMBAS DE SODIO CREARIAN UNA ZONA HIPEROSMOTICA EN EL INTERSTICIO, QUE ARRASTRARIA AGUA, QUE SERIA REMOVIDA POR LOS CAPILARES POR EL JUEGO DE PRESIONES

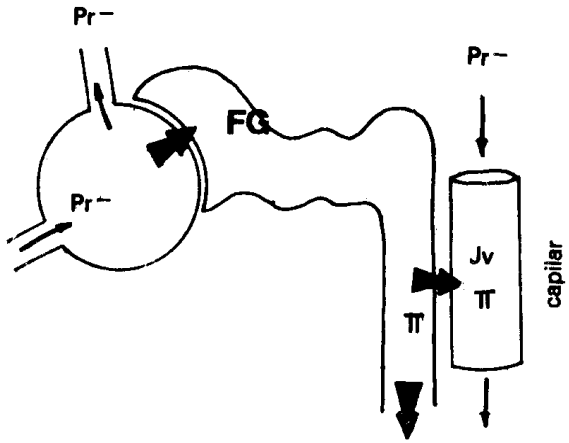


FIG. 6.21 COMO EL LA LUZ TUBULAR NO HAY PROTEINAS, APARECE UNA DIFERENCIA DE PRESION OSMOTICA (Π) ENTRE EL TUBULO Y EL CAPILAR QUE DETERMINA UN FLUJO DE VOLUMEN (Jv) . UN CAMBIO EN LA FF MODIFICA EL Jv.

c) Modelo para la reabsorción proximal de agua por la existencia de una osmolaridad efectiva más baja en el fluido tubular que en el intersticio.

Esta teoría, esbozada por Andreoli y Schaffer (Am. J. Physiol. 236: F89-F96, 1979), parte de la idea que las uniones estrechas serían bastante permeables al agua y a los solutos, por lo que sería difícil que pudiera existir, en el interespacio, una zona aislada e hiperosmótica. En este modelo, la permeabilidad al agua de toda la cara apical (membrana apical y uniones estrechas) seria MUY ALTA y un pequeño gradiente osmótico sería suficiente para mover el agua. La modelo coloca al fluido tubular con una OSMOLARIDAD EFECTIVA de apenas 0,65 mOsm/kg de agua más baja que la del intersticio. ¿Que quiere decir "osmolaridad efectiva"? Es la que resulta de multiplicar la osmolaridad por el coeficiente de reflexión. Como se mostró en la Fig. 6.16, el Cl^- queda, en el fluido tubular, con una concentración ligeramente mayor que en el plasma. Midiendo el descenso crioscópico del fluido tubular y del plasma, se ve que son isotónicos, pero si el cloruro tiene un coeficiente de reflexión MENOR que el otros iones, su contribución a la osmolaridad efectiva será menor y el fluido tubular se COMPORTARIA como si fuera hipotónico.

Si bien las aquoporinas han abierto un nuevo camino, habrá que esperar que los fisiólogos renales se pongan de acuerdo sobre el modelo más apropiado y, por el momento, para los estudiantes, es mejor seguir el consejo que Esculapio nos da al final del capítulo.

6.9 LAS SALIDA DE AGUA EN LA RAMA DESCENDENTE DEL ASA DE HENLE Y COMO EL FLUIDO TUBULAR LLEGA A TENER 1200 mOsm/L.

Como ya señaláramos en la Fig. 6.15, experimentalmente, por micropunción, se ha encontrado que, al final del túbulo proximal o, lo que es lo mismo, al comenzar la rama descendente del asa de Henle, el fluido tubular tiene una osmolaridad de alrededor de 290 mOsm/L. Midiendo la osmolaridad del fluido tubular en la punta de la papila, cuando el asa de Henle "da la vuelta" se encuentra, en el hombre, que ésta es de 1200 a 1400 mOsm/l. Si aceptamos que el volumen que pasa, por minuto, al final del descendente es menor que en el proximal, lo más sencillo es suponer que, en esta parte del nefrón, ha salido, desde la luz al intersticio, proporcionalmente más agua que solutos y que por eso el fluido tubular se concentró. Como esta porción del túbulo transcurre en un medio progresivamente hipertónico (**gradiente cortico-medular**), es bastante fácil explicar esta

reabsorción preferencial de agua: bastará que el asa descendente sea muy permeable al agua y poco permeable a los solutos

- Características de la rama descendente del asa de Henle

Las células de la rama descendente se caracterizan, al compararlas con las del túbulo proximal, por tener muchas menos microvellosidades y, para muchos, uniones estrechas más cortas y menos definidas. La diferencia de potencial eléctrico entre la luz y el intersticio es prácticamente cero y la permeabilidad al Na^+ y a la urea es baja, con coeficientes de reflexión cercanos a 1 para ambos. Por el contrario, la permeabilidad al agua es MUY alta y no se han encontrado evidencias de un transporte activo de iones. (Fig. 6.22).

En consecuencia, las condiciones están dadas para que se cumpla lo que señalamos: el agua sale de la rama descendente a medida que penetra en un intersticio hipertónico y la osmolaridad del fluido tubular aumenta hasta hacerse isosmótico con el intersticio (1200 - 1400 mOsm/L).

- En la punta de la papila, el fluido del asa descendente tiene la misma osmolaridad que el intersticio, pero no la misma concentración de Na^+ y de urea.

En la Fig. 6.23 podemos ver que, al comenzar la rama descendente, la concentración de Na^+ es de 140 mmol/L ~ 280 mOsm/L y la de urea es de 7 mmol/L = 7 mOsm/L. Con sólo estas dos sustancias, el fluido tubular, en ese punto, tendría 287 mOsm/L. Al llegar a la punta de la papila, el líquido del asa descendente se ha hecho iso-osmótico con el intersticio de 1400 mOsm/L. Si, como dijimos, solo ha salido AGUA por gradiente osmótico, el fluido tubular se ha concentrado, razonando solo para Na^+ y urea, 1400/287 = 4,88 veces. ¿Cuál sería la concentración de Na^+ y de urea en el fluido tubular por esta salida de agua?

Na^+ = 280 mOsm/L . 4,88 = 1366 mOsm/L = 683 mmol/L
Urea = 7 mOsm/L . 4,88 = 34.2 mOsm/L= 34,2 mmol/L

Si los 1400 mOsm/L que hay en la punta de la papila están formados en un 50% por Na^+ y sus aniones y en un 50% por urea, es fácil calcular que para formar 700 mOsm/L, la parte que aproximadamente le corresponde al Na^+, hace falta que haya, en el intersticio, sólo 350 mmol/L de Na^+. Como en el fluido tubular hay 683 mmol/L, hay **mayor** concentración de Na^+ en el FT que en intersticio, el Na^+ **tendería a**

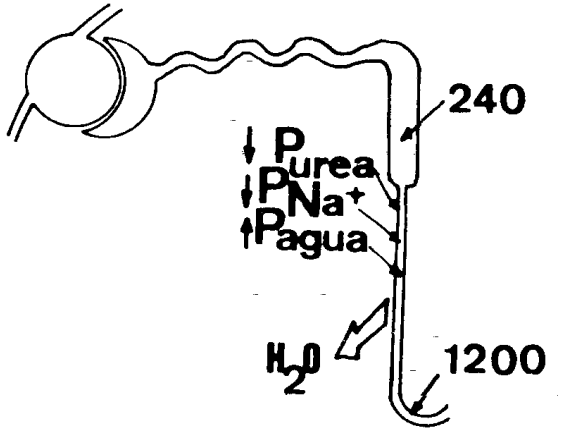


FIG. 6.22 EN LA RAMA DESCENDENTE DEL ASA DE HENLE LA OSMOLARIDAD PASA DE DE 300 A 1200 mOsm/L. ESTO SE LOGRA PORQUE LA PERMEABILIDAD ES BAJA PARA LOS SOLUTOS Y ALTA PARA EL AGUA . SIENDO LA MEDULA HIPERTONICA, EL AGUA SALE POR GRADIENTE OSMOTICO

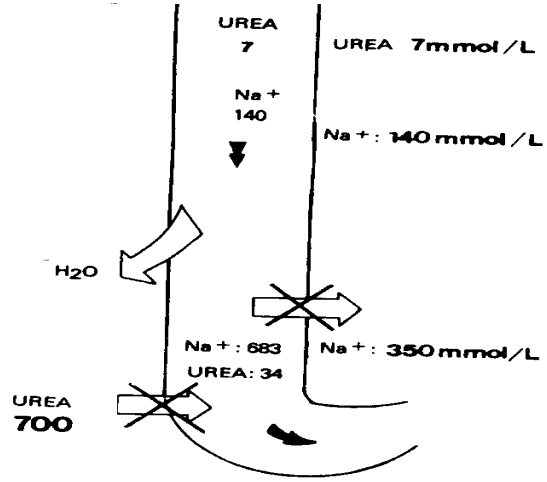


FIG. 6.23 LA OSMOLARIDAD DE LA MEDULA, EN SU EXTREMO ES DE 1400 mOsm/L (700 DE UREA + 700 DE NaCl) COMO EN EL TUBULO HAY 683 mmol/L DE SODIO, EL SODIO TIENDE A SALIR, PERO NO SALE YA QUE SU PERMEABILIDAD ES BAJA. EL GRADIENTE DE UREA ES DEL INTERSTICIO AL TUBULO, PERO NO ENTRA POR LA BAJA PERMEABILIDAD A LA UREA

salir a favor de su gradiente, hacia el intersticio, pero la baja permeabilidad al Na^+ de esta porción se lo impide. Lo mismo ocurriría, pero en sentido inverso, con la urea.

6.10 LA RAMA ASCENDENTE DEL ASA DE HENLE Y COMO, DESPUES DE TANTO TRABAJO, EL FLUIDO TUBULAR SE HACE HIPOTONICO CON RESPECTO AL PLASMA.

Si volvemos por un momento a la Fig. 6.15 y miramos el flujo y la osmolaridad del FT en el comienzo del túbulo distal o, lo que es lo mismo, a la salida de la rama ascendente, veremos que solo quedan 24 mL/min y que el fluido es hipotónico. Si en el túbulo proximal se reabsorben 78 mL/ min (65% de la FG) y pasan al asa (120-78) = 42 mL/min y al distal llegan 24 mL/min, está muy claro que en el asa se reabsorben 18 mL/min más o el 15% del volumen filtrado. Esta reducción del fluido tubular podría explicarse por la salida de agua en el descendente, pero el líquido que sale del descendente es hipertónico, y el que sale del ascendente es hipotónico, de modo que en esa porción tiene que haber ocurrido algo más.

- Características de la rama ascendente del asa de Henle.

En esta porción hay que distinguir, anatómica y funcionalmente, 2 partes: la PORCION DELGADA y la PORCION GRUESA (Fig. 6.1).

La **porción delgada** es muy poco permeable al agua, pero permeable al Na^+, al Cl^- y la urea. No se han encontrado evidencias de la existencia de una diferencia de potencial eléctrico o de transporte activo. Es una porción, entonces, apta para el equilibrio PASIVO DE SOLUTOS, por difusión. El fluido que sale de la rama descendente vimos que tiene una concentración de Na^+ y de Cl^- mayor que el intersticio, de modo que SALEN, ahora sí, a favor de sus gradientes químicos (Fig. 6.24) Se ha señalado que esta salida no es una función lineal de la diferencia de concentración, por lo que se piensa que puede existir un transportador en la membrana (difusión facilitada). La urea, por su parte, está más concentrada en el intersticio que en la luz, de modo que ENTRA.

La **porción gruesa** sigue siendo poco permeable al agua, pero el potencial eléctrico es positivo en la luz, con claras evidencias de un transporte activo a este nivel. La primera hipótesis que se manejó fue la existencia de un transporte activo de Cl^- desde la luz a sangre. Eso, como toda bomba electrogénica, arrastraría secundariamente Na^+ en el mismo sentido. Lo más aceptado actualmente es el funcionamiento

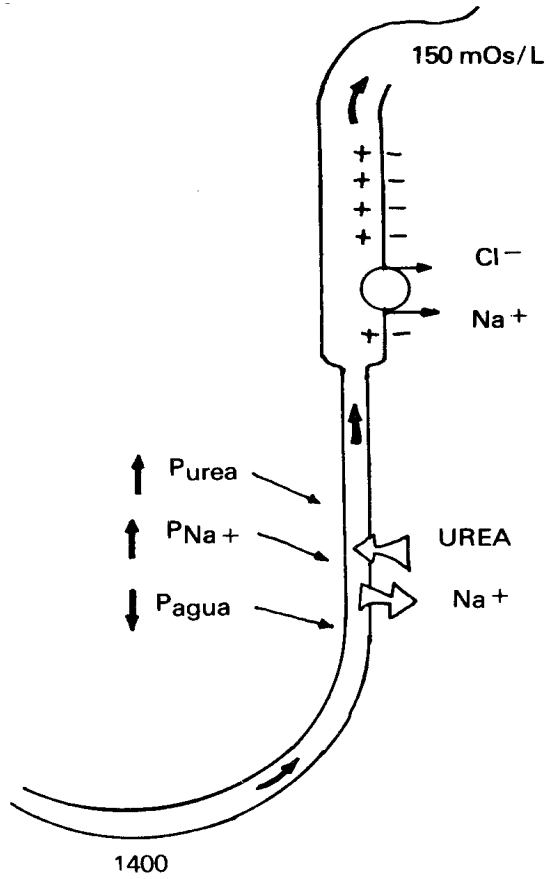


FIG. 6.24 CON LAS MISMAS CONCENTRACIONES INTRA Y EXTRATUBULARES DE LA FIG. 6.23 EL SEGMENTO ASCENDENTE DELGADO TIENE PERMEABILIDADES QUE SON ALTAS PARA LOS SOLUTOS Y BAJAS PARA EL AGUA: EL Na^+ SALE Y LA UREA ENTRA AL TUBULO. EN EL SEGMENTO GRUESO HAY UN TRANSPORTE ACTIVO QUE REABORBE NaCl . EL FLUIDO TUBULAR QUE LLEGA AL TUBULO DISTAL ES HIPOTONICO

de un sistema como el que muestra la Fig. 6.25. El Na^+, el Cl^- y el K^+ atravesarían la membrana luminal utilizando un transportador. La fuerza impulsora sería el gradiente electroquímico del Na^+, ya que la concentración de Na^+ en el interior celular es bajo y el potencial eléctrico es negativo. Es, entonces, un cotransporte. Nótese que por este mecanismo entran 2 Cl^-, 1 Na^+ y 1 K^+, de modo que es NEUTRO. En la membrana basolateral, la bomba de Na^+ / K^+, "movida" por la hidrólisis del ATP, saca el Na^+ de la célula e introduce K^+. El K^+ y el Cl^- saldrían hacia el intersticio, por gradiente de concentración, en la misma proporción que entraron: 2 Cl^- por 1 K^+. Como, por la bomba, sale 1 Na^+, la salida es neutra también. El potencial positivo en la luz tubular, negativo en el intersticio, se explicaría por las diferencias de permeabilidad, como en los potenciales de difusión .

En resumen, en la porción delgada del asa ascendente de Henle ocurre una salida PASIVA de solutos y en la porción gruesa una salida ACTIVA de solutos. Si las dos acciones se suman, queda explicado porque la osmolaridad del fluido tubular, al entrar al túbulo distal, es de unos 150 mOsm/L, cuando había salido de la rama descendente con 1400 mOsm/L.

- La concentración de urea al final de la rama ascendente del asa de Henle

Como puede verse en la Fig. 6.26, al final de la rama ascendente del asa de Henle, la concentración de todos los iones está por debajo de su valor en el plasma y en el filtrado glomerular. La urea, en cambio, tiene una concentración que es varias veces superior a la plasmática. Esto es debido a dos factores: la salida de agua desde la luz tubular al intersticio y la entrada de urea desde el intersticio a la luz tubular.

6.11 EL TUBULO DISTAL Y COMO LAS COSAS EMPIEZAN A CAMBIAR DE ACUERDO AL BALANCE DE SODIO Y DE AGUA DEL INDIVIDUO.

Volvamos ahora a la Fig. 6.14. Allí podemos ver que, como lo señalamos en un párrafo anterior, al entrar al túbulo distal, el volumen minuto del fluido tubular se ha reducido hasta ser sólo un 20% del volumen filtrado y su osmolaridad es inferior a la plasmática. En la primera parte del túbulo distal el volumen se sigue reduciendo y la osmolaridad sigue bajando y esto es más o menos independiente del estado de hidratación del individuo. En la segunda porción del distal, ya cerca del colector, si la persona está en balance negativo de agua, la osmolaridad del fluido del túbulo distal sube, acercándose a la

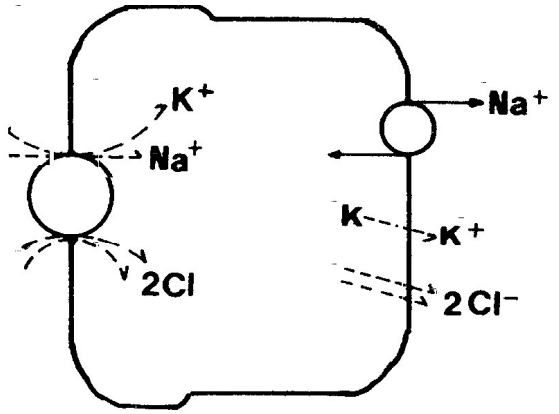


FIG. 6.25 MECANISMO PARA LA REABSORCION DE IONES EN EL SEGMENTO GRUESO DE LA RAMA ASCENDENTE DEL ASA DE HENLE

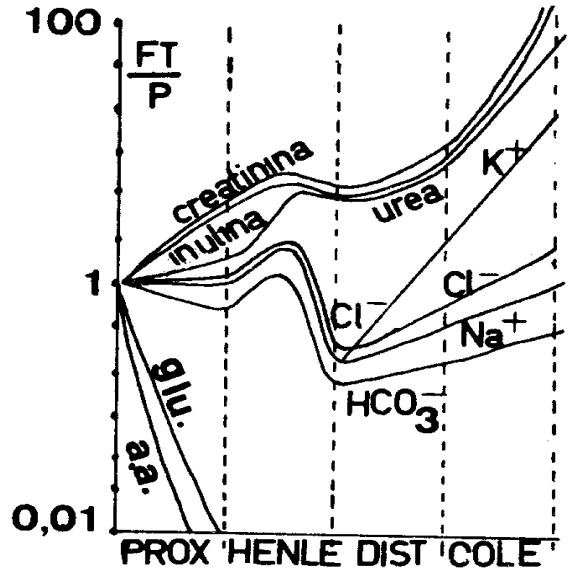


FIG. 6.26 CAMBIOS EN LA CONCENTRACION DE SOLUTOS EN LOS SEGMENTOS DEL NEFRON. NOTESE LA REABSORCION CASI TOTAL DE GLUCOSA Y AMINOACIDOS AL FINAL DEL PROXIMAL LAS CONCENTRACIONES DE INULINA Y CREATININA AUMNENTAN COR REABSORCION DE AGUA,. LA UREA AUMENTA POR ENTRDA DE UREA (Redibujado de Guyton AC, "Tratado de Fisiología Médica, 6ta. Ed. Interamewricana, 1984)

isotonicidad. ¿Qué es lo que puede haber pasado allí, que explique estos cambios? Lo más simple, como ya hemos razonado otras veces, es que se esté reabsorbiendo PROPORCIONALMENTE más agua que solutos. ¿Quién, cómo se decide si se sigue el camino de la dilución (curva 1) o el de la concentración (curva 2)? Lo decide la acción, sobre el epitelio, de la HORMONA ANTIDIURETICA (ADH), cuyas características generales ya vimos en el Cap. 4.

La concentración de Na^+ y K^+ en el fluido del tubulo distal, en su última porción, es también diferente al de la rama ascendente: la concentración de Na^+ ha disminuido y la de K^+ ha aumentado (Fig 6.26). Estos cambios están regulados por la acción de otra hormona que también conocemos: la ALDOSTERONA que estimula la reabsorción de Na^+ y, por lo tanto, hace que su concentración en el fluido tubular disminuya. Simultáneamente, estimula la secreción de K^+, por lo que su concentración intratubular aumenta.

- Características del tubulo distal

En su primera porción el tubulo distal mantiene algunas características similares a la rama ascendente del asa de Henle: hay una diferencia de potencial eléctrico que es positiva en la luz y la permeabilidad al agua es baja.

En la segunda porción, cercana al colector, las cosas son diferentes y hay que considerar, por separado, la permeabilidad al agua y la reabsorción de iones .

- Permeabilidad al agua de la segunda porción del distal y la influencia de la ADH

Si el sujeto esta tomado bastante agua y mantiene su osmolaridad extracelular por debajo de 290 mOsm/L, la permeabilidad al agua de este segmento del nefrón es baja. Si esta deshidratado o, simplemente, tiene la osmolaridad plasmática por encima de 290 mOsm/L, la permeabilidad al agua es mayor. ¿Debido a qué? A que se está liberando, a nivel de hipófisis, ADH, que abrirá nuevos canales o poros para el agua en la membrana apical de las células del túbulo distal. Si el FT del distal tiene, en su primera parte, una osmolaridad más baja que la del plasma, debemos entender que estos túbulos transcurren, en especial su parte final, por la corteza. Allí la osmolaridad es de 290 mOsm/L, y el agua tenderá a salir del túbulo por gradiente osmótico y el fluido tubular se concentrará.

METODOS EN FISIOLOGIA RENAL

Para saber cómo funciona el riñón hay que tener, antes que nada, información sobre QUE ES LO QUE HACE. Eso es relativamente sencillo ya que sólo hay que medir, en distintas condiciones, el volumen y la composición de la orina. Se dirá, comparándola con el plasma, que el riñón está concentrando, diluyendo, etc. Mucho más difícil es decir COMO LO HACE. Para ello hay que saber qué pasa en cada uno de los segmentos renales. Una primera información se obtiene por la técnica de DEPURACION o CLEARANCE, sobre la que se insistió en este capítulo ya que es la única que se puede usar en clínica, y que nos informa si la sustancia se está excretando solo por filtración, por filtración y posterior reabsorción o por filtración y secreción tubular. En animales de experimentación se puede conocer el comportamiento de algunos segmentos tubulares por MICROPUNCION. Esta técnica consiste en exponer, con el animal anestesiado, su riñón y, con una micropipeta, tomar muestras del fluido tubular o de la sangre de aquellos túbulos o vasos sanguíneos que están en la superficie del riñón. Se los ve con una lupa o microscopio, las micropipetas tienen menos de 10 μ m de punta y son llevadas a su posición por medio de micromanipuladores. Una variante es la MICROPERFUSION de segmentos tubulares, en la que se conoce exactamente la composición del líquido inyectado. Las muestras se obtienen en un punto del túbulo más allá del punto de inyección y los cambios de volumen y composición nos permitirán sabor que pasó en ese segmento. Gran parte de la información sobre las permeabilidades del segmento descendente y ascendente ha venido de la técnica del TUBULO AISLADO Y PREFUNDIDO ya que estos segmentos no son accesible desde la superficie renal. El segmento tubular es disecado y suspendido en un medio apropiado y con dos micropipetas, una en cada extremo, se perfunde el segmento. Se puede saber así la que entra y lo que sale y calcular flujos, permeabilidades, etc. El aislamiento de proteínas de membrana, ya sea canales de agua o transportadores de iones o glucosa es otra técnica usada en el estudio de la fisiología renal.

- Bomba de Na^+ / K^+ en la segunda porción del distal y la influencia de la aldosterona

En esta parte del nefrón hay un cambio muy importante en las características eléctricas y de transporte: la diferencia de potencial esahora de - 50 mV, con la luz tubular negativa y el intersticial positivo, su resistencia eléctrica es mas alta que en el proximal (5 ohm.cm^2 en el proximal y 300 ohm.cm^2 en el distal) y todas la evidencias indican que hay bombas de Na^+ / K^+ que mueven, activamente, iones desde la luz a la sangre (absorción) y desde la sangre a la luz (secreción).

a) La absorción de Na^+ del distal. Experimentalmente se demuestra que hay un flujo neto de Na^+ desde la luz a la sangre en la segunda porción del distal y que éste se hace mediante el mecanismo que ya conocemos (Fig. 6.27)

ENTRA, a la célula, a través de la membrana apical, pasivamente:
1) A favor de un gradiente eléctrico, ya que el interior celular es más negativo que la luz tubular.
2) A favor de un gradiente de concentración, porque la concentración intracelular de Na^+ es más baja que el FT.

SALE de la célula, a través de la membrana basolateral, activamente, por las bombas de Na^+ - K^+.

La aldosterona, a través de la síntesis de una proteína específica, aumenta el flujo de Na^+ desde el interior celular a la sangre, lo que haría que la concentración intracelular de Na^+ fuera aún más baja. Esto, a su vez, determina un aumento de la entrada apical de Na^+ y, consecuentemente, un aumento del flujo transepitelial de Na^+. Esto no quiere decir que en ausencia de aldosterona el Na^+ no es reabsorbido en el distal: simplemente que cuando la concentración de aldosterona circulante aumenta, la reabsorción distal de Na^+ también aumenta.

¿Cuáles son los factores que hacen que la concentración plasmática de aldosterona, en un momento dado, aumente? Son varios, (ver la Nota Aparte: LAS SEÑALES PARA LA SECRECION DE ADH Y DE ALDOSTERONA), pero para lo que estamos explicando aquí, la relación más importante es con la INGESTA y el BALANCE DE Na^+: si comemos menos sal o, por alguna razón, entramos en balance negativo de Na^+, la secreción de aldosterona y, consecuentemente, la reabsorción de Na^+ también aumenta. Inversamente, un balance positivo de Na^+ hace que disminuya la secreción de esta hormona.

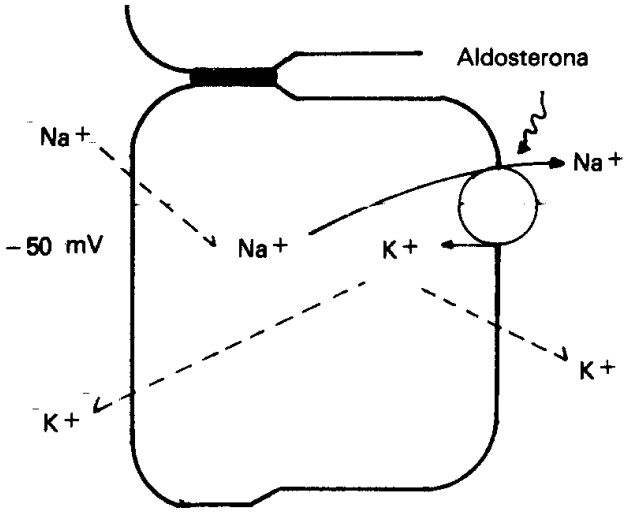


FIG. 6.27 MECANISMO PARA LA REABSORCION DE Na+ EN EL TUBULO DISTAL. LA LUZ TUBULAR TIENE UN POTENCIAL NEGATIVO CON RESPECTO AL INTERSTICIO DE – 50 mV. EL Na+ ENTRA POR GRADIENTE ELECTROQUIMICO Y SALE POR TRANSPORTE ACTIVO. LA ALDOSTERONA ESTIMULA LA SALIDA.

b) La secreción de K^+ en el distal. Cualquiera sea la ingesta o el balance de Na^+, siempre hay un flujo neto de Na^+ de la luz a la sangre: SIEMPRE hay reabsorción distal de Na^+. Puede haber más o menos reabsorción por la acción de la Aldosterona, pero siempre hay. En el caso del K^+ las cosas ocurren de este modo: si el balance de K^+ es, en un momento dado, positivo, las células del túbulo distal SECRETAN K^+, por lo que hay un flujo neto de K^+ de la sangre a la luz tubular. Como en el colector hay sólo una pequeña reabsorción de K^+, esta secreción en el distal determina que la excreción de K^+ por la orina aumente y el balance de K^+ tiende a hacerse cero. Cuando la ingesta de K^+ es baja o el balance de K^+ es negativo, no hay secreción en el distal y la reabsorción de K^+, en los otros segmentos renales, hace que la la excreción renal de K^+ y el balance se mantenga.

¿Cuál es el mecanismo de secreción de K^+ en el distal? Está representado en la Fig. 6.28. La tendencia del K^+ a "escapar" de la célula a favor de su gradiente químico siempre existe, pero miremos con cuidado las diferencias de potencial eléctrico: hay - 50 mV entre la luz tubular y la sangre, pero la diferencia de potencial entre el interior celular y la sangre, a través de membrana basal, es de -70 mV. Por lo tanto, la diferencia de potencial a través de la membrana apical es de -20 mV. Se puede decir, entonces, que el gradiente eléctrico se opone a la salida de K^+ hacia ambos lados, pero que se opone MENOS a la salida por la cara luminar, hacia la luz, por lo que la secreción sería un hecho natural. ¿Qué es lo que cambia con la ingesta de K^+ y hace que deje de secretarse K^+?. No se sabe con certeza, pero una hipótesis es que la diferencia de potencial a través de la cara luminar aumenta. El potasio estaría, entonces, más cerca de su potencial electroquímico de equilibrio y tendería a permanecer, con más facilidad, dentro de la célula.

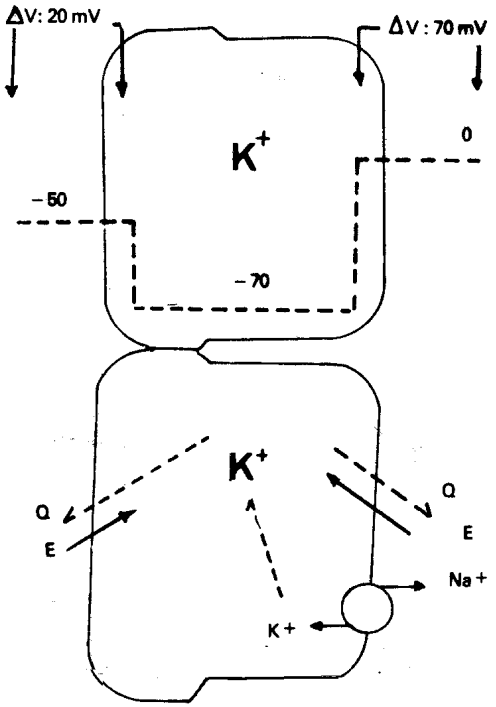


FIG. 6.28 MECANISMO DE SECRECION DE K+ EN EL TUBULO DISTAL. EN LA MEMBRANA LATERAL LA TENDENCIA DEL ION K+ ES SALIR DE LA CELULA POR POTENCIAL QUIMICO (Q) SERIA MAS FACILMENTE COMPENSADA POR EL POTENCIAL ELECTRICO (E) QUE EN LA CARA LATERAL

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAPITULO 6, CONTINUA PARTE 3

Capítulo 6 PARTE 3/3

6.12 EL TUBULO COLECTOR , EL LUGAR DONDE LA ORINA, POR FIN SE HACE HIPERTONICA ... A VECES

El túbulo colector, como su nombre lo indica, colecta, junta, el fluido tubular proveniente de diferentes nefrones. Aproximadamente hay un colector cada 5 ó 6 nefrones, que van desembocando en él desde la corteza hasta la punta de la papila. Histológicamente no se distinguen zonas o porciones, pero hay dos poblaciones de células: las claras o principales y las oscuras o intercalares. La altura de las principales aumenta a medida que el túbulo colector penetra en la médula. Lo más importante es, sin duda, que el túbulo colector atraviesa todas las zonas del riñón, desde la corteza con 290 mOsm/ L a la médula interna, con 1200-1400 mOsm/l y de allí que se hable, muchas veces, de una porción cortical y otra medular.

El VOLUMEN del fluido tubular que SALE del distal y ENTRA en los colectores varía entre unos 8 mL/min, si el sujeto está tomando poca agua, y unos 20 mL/min, cuando está tomando agua en cantidad. La OSMOLARIDAD de este líquido estará algo por encima de la plasmática en el primer caso y será hipotónica en el segundo.

- Magnitud de la reabsorción de agua y de osmoles en el túbulo colector.

Supongamos, por un momento, que el colector es un **tubo de plástico** y que **todo** lo que entra por un extremo, sale, sin modificar, por el otro.

a) ¿Cuál ***sería*** el VOLUMEN excretado?

SIN TOMAR AGUA: 8 mL/min . 1440 = 11520 mL/día

INDICE - Parte 3	Pág.
6.12 EL TUBULO COLECTOR , EL LUGAR DONDE LA ORINA, POR FIN SE HACE HIPERTONICA ... A VECES	1
- Mecanismo de reabsorción de agua en el colector	3
6.13 EL MECANISMO DE CONTRACORRIENTE O CUANDO APARECE EL CULPABLE DEL GRADIENTE CORTICO-MEDULAR	4
- El sistema de contracorriente en el riñón.	6
- El túbulo colector: el que aprovecha el sistema de contracorriente	7
- El sistema de vasos rectos asegura que el gradiente se quede donde debe estar	8
6.14 El CICLO DE LA UREA EN EL RIÑON, LA FILTRACION GLOMERULAR y LA UREMIA.	9
EL MODELO DE DIAMOND – DOSSERT Y LAS AQUAPORINAS	12
SITIO Y MODO DE ACCION DE LOS DIURETICOS	13
PROBLEMAS	14
DISCUSION	15
PRUEBA DE AUTOEVALUACION	18
RESPUESTAS	22

TOMANDO MUCHA AGUA: 20 mL/min . 1440 = 28800 mL/día

Ninguna de las dos cifras corresponde a lo que ya sabemos: sin tomar agua, LO MINIMO que se puede excretar (p. 135) son 300-350 mL/día y tomado mucha, pero mucha agua es posible que se llegue a excretar casi 30 litros por día, pero ... no es nada habitual. ¿Qué es, sí, lo habitual y cotidiano? Que orinemos 1 a 2 litros por día. Entonces, ¿qué conclusión sacamos ? Que en el túbulo colector se está, SIEMPRE, reabsorbiendo agua: lo que cambiará será la magnitud de esa reabsorción.

b) ¿Cuál ***sería*** la MASA osmolar excretada?

SIN TOMAR AGUA:

Entrada al colector = U_{osm} . V = 320 mOsm/L . 0.008 L/min

= 2,56 mOsm/min = 3686 mOsm/día

TOMANDO MUCHA AGUA

Entrada al colector = 150 mOsm/L . 0,020 L/min

= 3 mOsm/min = 4320 mOsm/día

Esta cifra tampoco coincide con lo que conocemos. Un sujeto, comiendo una dieta mixta, "DEBE" excretar, por la orina, cerca de 900 mOsm por día .

¿Conclusión? Que en el túbulo colector, cualquiera sea la condición del sujeto, SIEMPRE se estará reabsorbiendo agua y solutos, que pasarán de la luz tubular al intersticio, a los capilares y a los vasos rectos.

- Mecanismo de reabsorción de agua en el colector

El túbulo colector transcurre, desde la corteza renal hasta la punta de la papila, por un ambiente que es progresivamente hipertónico, de

LAS SEÑALES PARA LA -SECRECION 13E ALDOSTERONA Y DE ADH

A lo largo de este libro, cada vez que nos hemos referido a la aldosterona lo hemos hecho diciendo que su secreción aumenta frente a situaciones de balance negativo de sodio, mientras que para la ADH hemos dicho que su aumento está vinculado a balances negativos de agua. Esto es absolutamente cierto, pero... ¿cómo se enteran las células secretoras de aldosterona o de ADH que "deben" hacerlo?. En todas estas situaciones debe identificarse a) la señal; b) el sensor; e) el mensajero; d) el órgano blanco; c) las células secretoras y e) el sistema efector.

Para la **ALDOSTERONA** hay 4 señales básicas que pueden determinar un aumento de su secreción: una disminución de¡ volumen intravascular, una aumento en la concentración de K+ extracelular, una disminución en la concentración de Na+ extracelular o una reducción en la masa de Na+ extracelular. Hay lugares que sensan, se "dan cuenta" de estos cambios: la mácula densa para la concentración y la masa de Na+, los corpúsculos carotideos para el volumen y la presión sanguínea y la propia corteza suprarrenal para el K+. La información viaja, desde los sensores a la corteza suprarrenal, principalmente vía el sistema renina- angiotensina, en la secuencia: baja oferta tubular de NaCl --> aumento de renina -> aumento de angiotensina --> aumento de aldosterona. De los corpúsculos carotideos la información viaja por vía nerviosa. Las células secretoras son las de la corteza suprarrenal y el sistema efector está ubicado en el túbulo distal, donde la aldosterona promuevo la reabsorción de Na+ y la secreción de K+

Para la **ADH** hay 2 señales básicas que puede determinar un aumento de su secreción: el aumento de la osmolaridad plasmática y la disminución de¡ volumen extracelular. Los osmoreceptores están ubicados en el hipotálamo, próximos a las células secretoras de ADH. El cambio de volumen extraceiular sería detectado por baroreceptores (sensores de presión) también hipotalámicos. La hormona se almacena en el lóbulo posterior de la hip6fisis y las células efectoras son las del colector, que aumentan su permeabilidad al agua frente a la ADH, determinando un ahorro de agua y la formación de orinas hipertónicas.

modo que el agua puede salir del colector por gradiente osmótico siempre que la permeabilidad al agua del epitelio sea alta (Fig. 6.29).

Ya sabemos quien puede regular la permeabilidad al agua: la **ADH**. Cuando, por cualquier razón, se está en balance negativo de agua, la osmolaridad en TODO el líquido extracelular tiende a aumentar, se libera ADH, su concentración en plasma aumenta y actúa sobre las células del colector, que son sus células BLANCO principales. La ADH, ya lo sabemos, actúa sobre el lado seroso o sanguíneo y, a través del sistema adenil-ciclasa-AMPc, determina la aparición de canales para el agua en la membrana apical, aumentando la permeabilidad al agua.

Por el contrario, en un sujeto que toma agua como para, en un momento dado, estar en balance positivo de agua, la concentración de ADH en plasma es muy baja o indetectable, por lo que la permeabilidad del túbulo colector al agua es sólo la propia del tejido. Hay, por supuesto, un gradiente osmótico entre el fluido tubular del colector y los capilares, pero el flujo de agua entre esos puntos es bajo, el agua se reabsorbe poco y se excreta mucho por la orina.

- Mecanismo de reabsorción de osmoles en el túbulo colector

Las dos sustancias que, en mayor proporción, contribuyen a dar la osmolaridad del FT del colector son la urea y el Na^+ (con sus aniones acompañantes, por supuesto) (Fig. 6.31)

La UREA sale del colector por difusión, gracias al gradiente de concentración y a que esta porción tubular es muy permeable a este soluto. No está muy claro si la ADH modifica o no la permeabilidad de las células a la urea, pero lo que sí se sabe es que cuando el volumen urinario es alto, la reabsorción de urea, en esta parte, es menor.

El SODIO sale del colector por transporte activo, creando una diferencia de potencial en el que la luz es negativa y el intersticio es

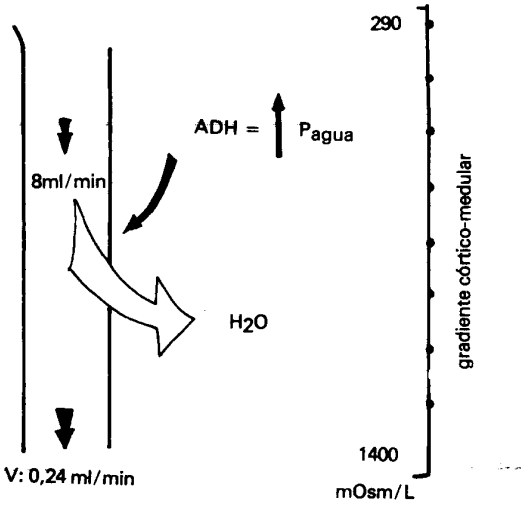


FIG. 6.30 EN PRESENCIA DE ADH, EN EL COLECTOR, EL AGUA SALE POR GRADIENTE OSMOTICO, DISMUNUYENDO EL VOLUMEN DE ORINA

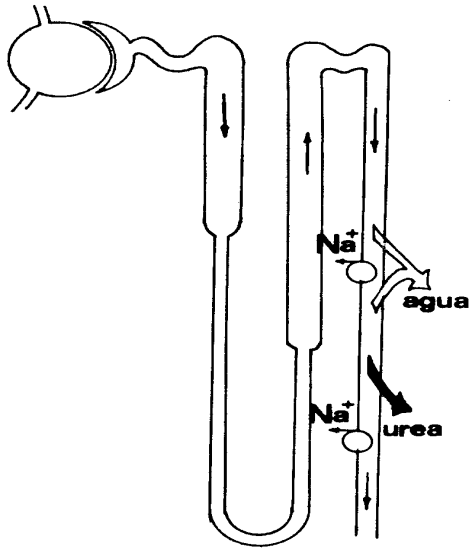


FIG. 6.31 LA UREA SALE DEL COLECTOR POR DIFUSION POR SU GRADIENTE DE CONCENTRACION. EL Na+ SALE POR TRANSPORTE ACTIVO Y AMBOS CONTRIBUYEN A AUMENTAR LA OSMOLARIDAD DE LA MEDULA

positivo. La cloruro acompañaría al Na^+, saliendo por electrodifusión. La reabsorción de Na^+ en el colector está, como en el distal, bajo el control de la aldosterona, de modo que el flujo neto de Na^+ del lado mucoso al seroso aumenta cuando el sujeto está en balance negativo de Na^+.

- Características del epitelio del túbulo colector

El epitelio de los túbulos colectores es, claramente, un **epitelio cerrado**: mantiene gradientes de concentración, tiene una diferencia de potencial eléctrico entre sus caras serosas y mucosas y su resistencia es del orden de 800 ohm. cm^2.

Es bueno señalar nuevamente que sobre este epitelio actúan las dos hormonas más importantes desde el punto de vista renal: la antidiurética y la aldosterona. No se puede, por supuesto, montar un túbulo colector en una cámara de Ussing, pero hay, en el sapo otra vez, un epitelio que se la parece funcionalmente mucho: la vejiga urinaria. Es un buen modelo: se le miden flujos de agua, de Na^+, etc., se prueban hormonas, drogas y es donde se hallaron, por primera vez, los agregados de partículas intramembrana.

6.13 EL MECANISMO DE CONTRACORRIENTE O CUANDO APARECE EL CULPABLE DEL GRADIENTE CORTICO-MEDULAR

Casi todos los tejidos y estructuras del organismo humano tienen osmolaridades cercanas a los 300 mOsm/L, SALVO el intersticio de la médula renal que puede tener 1200 a 1400 mOsm/L. ¿Cómo aparece esta alta concentración? Lo más sencillo sería imaginar, en algún sitio del nefrón, la existencia de una BOMBA que levantara la osmolaridad desde 300 mOsm/L a 1400. El "pequeño" problema que se plantea es que la **energía** necesaria para la operación de una bomba de ese tipo sería superior a la energía que, se sabe, todo el riñón utiliza. Deberá pensarse, entonces, en un mecanismo más eficiente que una simple bomba. La explicación fue hallada en los mecanismos de CONTRACORRIENTE, que fueron originalmente descritos para las tuberías de calderas y otros intercambiadores de calor.

- ¿Cómo funclona un slstema de contracorriente?

En la Fig, 6.32 se ve un tubo por donde pasa agua con una temperatura de 20 ºC y con un flujo de 1 L/min. En un punto de su camino se encuentra con una fuente de calor que le entrega 10 kcal/min. En el punto B, cuando sale de la fuente, el agua habrá ganado calor y su temperatura habrá aumentado. ¿A cuanto?

En el Cap. 2 hicimos un problema (2A) sobre la permeabilidad al agua en la vejiga de sapo y la acción de la ADH. Es una buena oportinidad para hacerlo nuevamente junto con el 2B

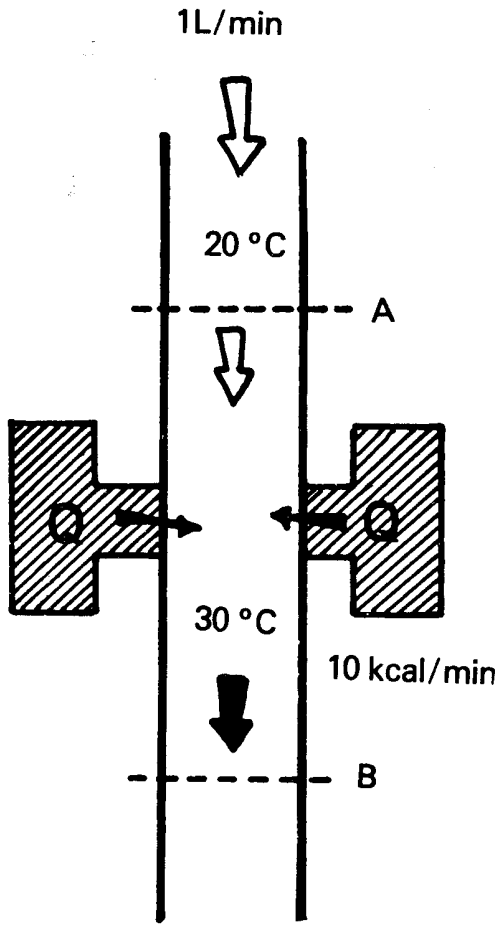


FIG 6.32 POR EL EXTREMO DEL TUBO ENTRA AGUA A 30 º Y SE CALIENTA A 30 º CUANDO PASA POR UNA FUENTE

El CALOR del agua que pasa, en un minuto, por el punto A es igual a

$$J_{Q\ entrada} = \frac{V_{agua}}{t} \cdot c \cdot T$$

donde

J_Q entrada es el flujo de calor a la entrada de la fuente
V_{agua}/ t es el flujo de agua (1 L/min)
c es el calor específico del agua (1 kcal . L- 1 . grado-)
T es la temperatura (20 ºC)

de donde:

$$J_{Q\ entrada} = 1\ L/min \cdot 1\ kcal \cdot L^{-1} \cdot grado^{-1} \cdot 20\ ºC = 20\ kcal.\ min^{-1}$$

El CALOR que sale por B, en un minuto, será:

$$J_{Q\ salida} = J_{Qentrada} + J_{Qfuente}$$

Como la fuente entrega 10 kcal/min, el flujo de calor, a la salida de fuente es de 30 kcal/min.

Despejando el término T, obtenemos la temperatura a la que sale el agua de la fuente y por el extremo B:

$$T_{salida} = \frac{J_{Q\ salida}}{V/t \cdot c} = \frac{30\ kcal/min}{1\ L/min \cdot 1\ kcal/L.grado}$$

$$T_{salida} = 30\ ºC$$

Ahora, doblemos el tubo y adosemos las paredes, como muestra la Fig. 6.33, e imaginemos que la pared entre los tubos deja pasar libremente el calor. La fuente sigue entregando 10 kcal/min, pero la temperatura a la que sale el agua que pasó por la fuente es ahora de 90 ºC. En el extremo B, como en el caso del tubo recto, la temperatura es nuevamente de 30 ºC. ¿Cómo ocurrió esto? Nótese que en ningún momento la diferencia de temperatura es mayor a los 10 grados, pero, en la punta, cuando el tubo da la vuelta, estos 10 grados son la diferencia entre 80 y 90 ºC y no entre 20 y 30 ºC. Simplemente, a través de la pared se fue intercambiando calor, haciendo que el nuevo líquido que entra reciba calor del líquido que sale, aumentando su temperatura. ¿Y qué importa que haya 90 ºC en la punta si, para las

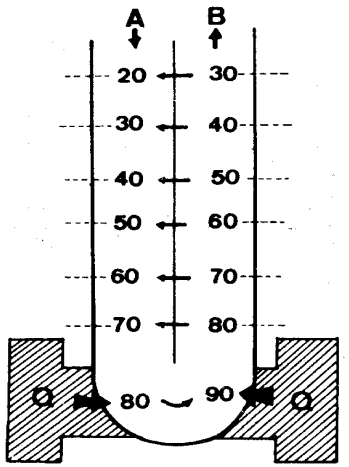


FIG. 6.33 SISTEMA DE CONTRACORRIENTE. POR EL EXTREMO DE UN TUBO ENTRA AGUA A 20 º Y PASA POR UNA FUENTE DE CALOR. LA PARED ENTRE LAS DOS RAMAS DEJA PASAR CALOR Y EL AGUA QUE BAJA RECIBE CALOR DE LA RAMA QUE SUBE. DE ESTE MODO SE LOGRA QUE LA TEMPERATURA LLEGUE A 90º , PERO LA DIFERENCIA DE TEMPERATURA ENTRE LAS RAMAS ES DE 10 º

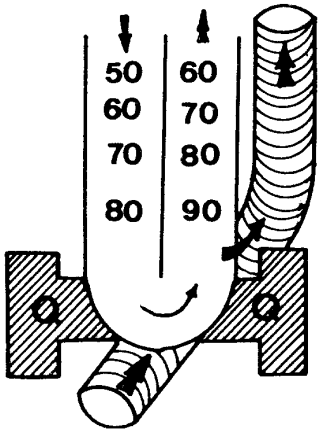


FIG. 6.34 LA ALTA TEMPERATURA CREADA POR EL SISTEMA DE CONTRACORRIENTE PORMITE OBTENER UNA GRAN DIFERENCIA DE TEMPERATURA ENTRE EL EXTREMO DEL SISTEMA DE CONTRACORRIENTE Y OYRO TUBO ADJUNTO

dos ramas la diferencia sigue siendo de 10 grados?. Para las dos ramas no importa, pero ¿qué tal si hacemos pasar un tercer tubo, con agua a 20 ºC, cerca de la punta? (Fig. 6.34). El gradiente será de 90-20 = 70 ºC, algo que no se hubiera podido lograr nunca con la operación de la fuente sola.

Este sistema de contracorriente es más eficiente que el tubo recto para aumentar la temperatura del tercer tubo, pero, atención, el calor, la energía, es la misma en los dos casos y es sólo lo de la fuente entrega. Pero, ¿qué es una fuente de calor? Pues simplemente, un mechero, una resistencia eléctrica o, simplemente, una masa que rodea al tubo que está a una temperatura más alta que el tubo y que el agua que pasa por adentro.

- El sistema de contracorriente en el riñón.

En el riñón hay también dos tubos paralelos: la rama descendente y rama ascendente del asa de Henaje. Imaginemos que, en un principio, el FT de las dos ramas tiene la misma osmolaridad (300 mOsm/L).

¿Que necesitamos para que empiece a actuar como mecanismo de contracorriente de concentración? Pues que haya una fuente de osmoles, que el líquido circule por las ramas y qua haya intercambio entre ellas. La osmolaridad es, como la temperatura, una propiedad intensiva y lo que necesitamos es una o varias "fuentes" de osmoles, capaces de crear un gradiente. En al asa de Henle hay varias fuentes e este tipo:

a) el sistema que transporta NaCl en la porción gruesa de la rama ascendente

b) la salida de pasiva de Na+ de la porción delgada de la rama ascendente

c) la salida de Na+ y de urea del colector

Pongamos, por ahora y para hacer las cosas lo más sencillas posible, a funcionar sólo el transporte de NaCl de la rama ascendente. Sale NaCl hacia al intersticio, la osmolaridad del fluido tubular baja y la del intersticio aumenta (Fig. 6.34). Como es una simple bomba, supongamos que el único gradiente que es capaz de crear es de 100 mOsm/L: llevará la osmolaridad del del ascendente de 300 mOsm/L a 200 mOsm/L y la osmolaridad del intersticio de 300 a 400 mOsm/L. Eso será suficiente para que, de la rama descendente, salga agua por gradiente osmótico. Entonces, la osmolaridad del FT de la rama descendente aumentará hasta equilibrarse con el intersticio de 400 mOsm/L. La bomba del ascendente vuelve a crear, con el intersticio,

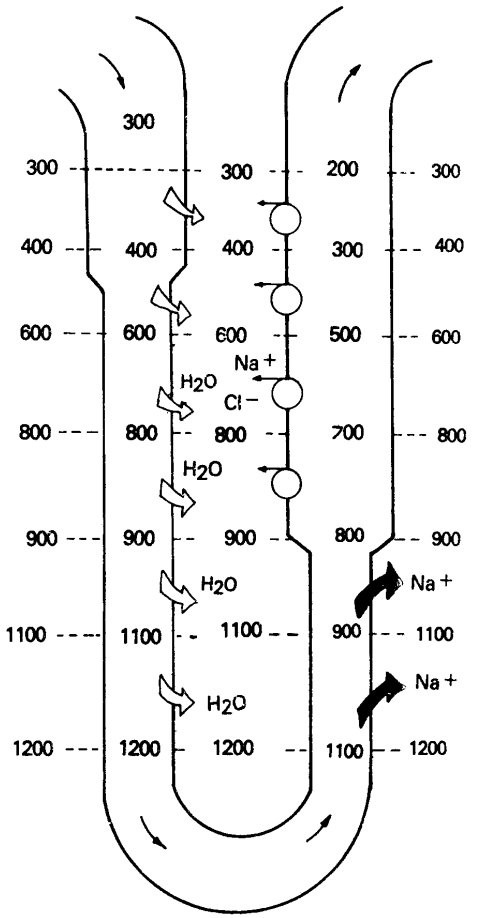


FIG. 6.35 SISTEMA DE CONTRACORRIENTE EN EL RIÑON HUMANO. LAS BOMBAS DE DEL ASA ASCENDENTE GRUESA HACEN QUE LA OSMOLARIDAD DEL TUBULO DESCIENDA Y QUE LA OSMOLARIDAD DEL INTERSTICIO AUMENTE. EL AGUA SALE SALE DEL DESCENDENTE GRACIAS A LA ALTA PERMEABILIDAD AL AGUA DEL DESCENDENTE, LLEGANDO, A CADA NIVEL, A UNA CONCENTRACION DE EQUILIBRIO)Valores em mOsm/L)

un gradiente de 100 mOsm/L, llevándolo a 500 mOsm/L. De la rama descendente, por su alta permeabilidad, saldrá agua, la osmolaridad de su FT aumentará, pero ahora hasta equilibrarse con un intersticio de 500 mOsm/L. El líquido "nuevo" que sale de túbulo proximal y entra en la rama descendente tendrá siempre 300 mOsm/L, pero el FT que sale de rama descendente tendrá progresivamente, una osmolaridad mayor. Luego de un tiempo bastante largo, el sistema llega a un estado estacionario y encontraremos, en la punta del asa y dependiendo de su longitud, una osmolaridad varias veces superior a la plasmática y que, en el hombre, llega a 1200-1400 mOsm/L.

Nótese que si se trazan líneas horizontales, nunca se encuentran diferencias da osmolarldad mayores a los 100 mOsm/L, que es lo lo que dijimos que la bomba podía crear.

La analogía entre la fuente de calor y una bomba que mueve osmoles es bastante fácil de aceptar, pero lo mismo se podría hacer con la llegada de urea al intesricio. Es un mecanismo pasivo, pero aporta osmoles. La masa de osmoles que llega aumenta la concentración osmolar, del mismo modo que el calor aumenta la temperatura. Lo importantes, para el riñón, será que, en algún punto del sistema, haya una fuente de osmoles que permita la formación del gradiente cortico-medular.

- El túbulo colector: el que aprovecha el sistema de contracorriente

El túbulo colector participa en el mecanismo de contracorriente en la medida que ayuda a crear, con la urea y el Na+ que salen de él, el ambiente hiperosmótico medular. Sin embargo, debe entenderse que el sistema de contracorriente está para “servir” al túbulo colector y no al revés.

El agua, en presencia de ADH y por la existencia de la médula hipertónica sale del colector y se producen orinas concentradas. Estas son propias, características de los animales terrestre y es lo que les ha permitido una vida más independiente con respecto a las fuentes de agua. El tercer tubo que colocamos en la Fig. 6..33 es precisamente el túbulo colector. El sistema de contracorriente sólo ha servido para crear un ambiente osmolar mayor al que podría crear una bomba y eso hace que la salida de agua del colector sea también mayor, lo que determina, a su vez, que se puedan crear orinas más concentradas. Y, no lo olvidemos, orinas concentradas significa ahorro de agua.

En cualquier persona se puede hacer el sencillo experimento de tomar un pequeño volumen de solución hipertónica (estéril) e inyectarla el celular subcutáneo. Se verá que al principio el líquido queda allí e incluso aumenta de volumen, pero poco tiempo después empieza a desaparecer y finalmente se borra todo rastro de la inyección. ¿Qué ha pasado? Simplemente la circulación capilar se ha ido llevando los osmoles inyectados y los ha diluido en la circulación.

- **El sistema de vasos rectos asegura que el gradiente se quede donde debe estar**

En el riñón hay una zona hipertónica, pero que se mantiene indefinidamente en ese sitio. Se podría argumentar, y es cierto, que la bomba del ascendente y la salida de Na+ y urea del colector, así como la salida de Na+ del ascendente, entregan continuamente nuevos osmoles que reemplazarán a los que se van. El problema es, otra vez, de energía. Sería un sistema de contracorriente que, para usar el ejemplo de Penélope, construiría gradientes "de día" para que para que la circulación lo destruya de noche y eso, claro, es un derroche de energía. Lo que hay en el riñón, en especial en su zona medular, es un sistema especial de vasos: los VASOS RECTOS o ***vasa recta*** (Fig. 6.3).

Los vasos rectos corren paralelos a las ramas del asa de Henle y son, ellos también, un sistema de contracorriente (Fig. 6.36). El plasma de la sangre que está, en momento dado, en la punta de la papila, tiene 1200 mOsm/L, pero el plasma que SALE por el punto B de la figura sólo tiene 300 mOsm/L. ¿Qué pasó? Pues que la rama de los vasos rectos que sube intercambió osmoles con la rama que baja. De ese modo, el gradiente SE QUEDA en la médula, cosa que no ocurriría si los capilares no tuvieran esta disposuición paralela a las ramas del asa de Henle.

Los vasos rectos, como todos los capilares peritubulares tienen, además, la misión de llevarse el agua y los solutos pasan de la luz tubular al intersticio. De ese modo, el VOLUMEN de líquido que sale en un minuto por B es mayor que el volumen que entró por A. Como el flujo de cualquier soluto es el producto del flujo de agua por la concentración del soluto, por el punto B de los vasos rectos pasarán,

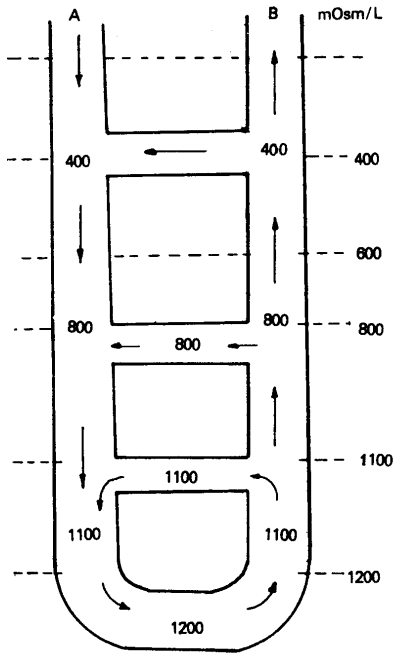


FIG. 6.36 SISTEMA DE CONTRACORRIENTE EN LOS VASOS RECTOS. LA ALTA OSMOLARIDAD DE LA MEDULA NO ES LAVADA POR LA CIRCULACION POR LA EXISTENCIA DE LOS VASOS RECTOS QUE MANTIENEN EL GRADIENTE CORTICOMEDULAR.

por minuto, más osmoles que por A y la diferencia será la masa reabsorbida por ese segmento tubular.

6.14 El CICLO DE LA UREA EN EL RIÑON, LA FILTRACION GLOMERULAR y LA UREMIA.

La UREA es el producto final del metabolismo proteico en el hombre y, se elimina, en gran parte, por vía renal. Un porcentaje menor lo hace por vía intestinal. En términos de masa es, sin duda, el soluto más importante de la orina. Para comprobarlo, usemos el dato que dimos en la p. 245. La depuración de urea usada allí fue de 75 mL/min. Entonces:

$$C_{urea} = \frac{U_{urea} \cdot V}{P_{urea}}$$

y $C_{urea} \cdot P_{urea} = U_{urea} \cdot V$

0,075 L/min . 0,3 g/L = 0,0225 g/min = 32,4 g/día

Como el peso molecular de la urea es 60, se estarán eliminando 540 mmol/día o 540 mOsm/día.

El soluto, siempre en términos de masa, que le sigue en importancia es el Na^+ y sus aniones y si en la dieta entran 150 mEq de Na^+ al día, se eliminarán, por orina y vinculados a este ion, unos 300 mOsm/día.

La CONCENTRACION de urea en plasma, por su parte, y que hemos colocado en el párrafo anterior en 0,3 g/L (5 mmol/L), ha sido siempre objeto de mucho interés médico y su determinación forma parte de todos los exámenes de ***"rutina"***. Una urea elevada hace sospechar la existencia de un daño renal y determina que el paciente sea catalogado como UREMICO. En realidad, el término "uremia" quiere decir algo así como "orina en la sangre" y debe tomarse como sinónimo de insuficiencia renal, la que se traduce, **entre muchas otras cosas** en un aumento de la urea en plasma. ¿Y que es una insuficiencia renal? Pues la disminución severa, patológica, de la filtración glomerular.

En la medida en que la urea se elimina sin intervención de procesos activos, su excreción y su concentración en plasma depende de la FG, como lo muestra la Fig. 6.37. Nótese que cuando de la FG pasa de

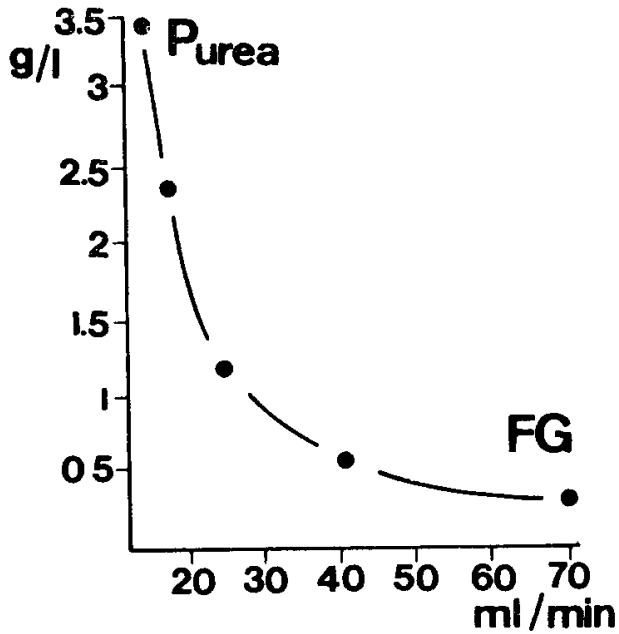


FIG. 6.37 ESQUEMA IDEALIZADO DE LA RELACION ENTRE LA FG Y LA CONCENTRACION DE UREA EN PLASMA. AUNQUE LA EXACTA RELACION VARIA DE ACUERDO A LA INGESTA PROTEICA Y LA DIURESIS, ESTE GRAFICO MUESTRA QUE CUANDO LA FG CAE A LA MITAD, LA UREA AUMENTA AL DOBLE.

120 mL/min a 60 mL/min la concentración de urea pasa de 0,30 a 0,60 g/L, cuando la FG es de 30 mL/min, la concentración de urea es 1,2 g/L. Es imposible, a través de la urea en plasma, detectar un cambio en la FG de 120 a 100 mL/min (hay que hacer una depuración de creatinina), por ejemplo, pero en los pacientes con FG de 5 mL/min, por ejemplo (insuficiencia renal severa), un pequeño cambio, para arriba o para abajo, en la FG, se traducirá en una modificación importante de la concentración de urea en plasma. Eso permitirá ***seguir*** la evolución de una insuficiencia renal.

- Reabsorción tubular de urea

Usando los valores de depuración de urea y de creatinina se llega a la conclusión que buena parte de la urea filtrada se reabsorbe en los túbulos. ¿Cuánto?

Oferta de urea:

FG . P_{urea} = 0,12 L/min . 0,3 g/L = 0,036 g/min = 51,84 g/día

Excreción de urea:

U_{urea} . V = 32,4 g/día

Reabsorción tubular de urea = 51,84 - 32,4 = 19,44 g/día

(37,5 % de lo filtrado)

¿No resulta contradictorio que un supuesto "desecho", que logramos que salga de la circulación por filtración, lo estemos recuperando, al menos en parte, por reabsorción tubular? Lo cierto es que excretamos urea para mantener el balance nitrogenado pero, al mismo tiempo, usamos a la urea como un soluto fundamental para lograr una médula hipertónica y orinas concentradas.

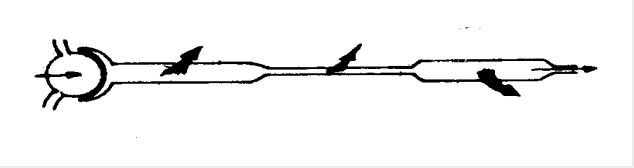
- El ciclo de la urea dentro del riñón

El comportamiento de la urea en cada uno de los segmentos renales podemos ahora reconstruirlo utilizando algunas figuras de este capítulo. Así:

a) la urea sale del túbulo proximal un poco retrasada con respeto a la salida de agua, por lo que su concentración al final del proximal es mayor que en plasma (Fig. 6.16)

EL ASA DE MENLE: ¿UNA BROMA DE LA NATURALEZA

Para aquellos que creen que la naturaleza, por encima de todas las cosas "es sabia", el asa de Henlo y sus "locuras", se mostró, por mucho tiempo, como un fenómeno raro. ¿Cómo era que algunos animales, en especial los mamíferos terrestres, tenían tan desarrollado ese tubo tan loco que bajaba hacia la médula y después vovía a subir? ¿No sería más lógico y sencillo un túbulo recto, de donde fuera saliendo progresivamente agua y solutos? Si, claro y en los libros de hace algunos años el nefrón de los mamíferos aparecía dibujado así:



No se establecían, entonces, diferencias entre el nefrón de los anfibios (que no tienen asa de Henle) y el de un hombre. Es en 1951 cuando Henrich Wirz aporta evidencias claras que demuestran que una orina concentrada, como la de los mamiferos a los que se priva de agua, se debía a que el agua del túbulo colector era reabsorbida porque la médula era hipertónica y que esa hipertonía rnodular se debla al funcionamiento de¡ asa de Henle. Se construye, entonces, basándose en el rnodelo de Hargitay y Kuhn, lo que se llamó el modelo de contracorriente de multiplicación. De una aparente “broma de la naturaleza”, el asa de Henle pasóé a ser el elemento decisivo para la concentración urinaria: los animales que más concentran (como nuestra amiga la rata del desierto, cuya osmofaridad urinaria puede llegar a los 5000 mOsrn/L), tienen asas más largas que los que concentran poco. Los animales sin asa, como el sapo, no pueden fabricar orinas con una osmolaridad superior a la de¡ plasma. El hombre está a mitad de camino y fabrica, con su asa más o manos larga, orinas de hasta 1400 mOsm/I. **Atencion: elasa de henle no fabrica orinas hipertonicas: solo prepara una medula hi- pertonica para que el tubulo colector lo haga, ¿**Es importante poder producir orinas hiportónicas? Decidiciamente si. El agua no nos rodea sino que hay que buscarla y si no hay mucha, hay que ahorrarla. En un litro cle orina concentrada de 1200 rnOsmIL se pueden eliminar del cuerpo los mismos so lutos que en 4 litros de una orina de 300 mOsm/ L.

b) la urea se concentra en el asa descendente por la salida de agua (Fig. 6.24).

c) la urea entra en el asa ascendente a favor de su gradiente de concentración (Fig. 6.24).

d) la concentración de urea en el distal aumenta de la misma manera que aumenta la concentración de inulina, por lo que se puede presumir que sólo salió agua del distal (Fig. 6.26)

e) la urea sale del colector por gradiente de concentración (Fig. 6.30)

Con estos datos se puede hacer el diagrama de la Fig. 6.38, donde se ve que la urea cumple un ciclo, recircula, racicla, por los túbulos renales y de ese modo contribuye a la elevación de la osmolaridad medular.

LOS PROBLEMAS, LA DISCUSION Y LA PRUEBA DE AUTOEVALUACION SE ENCUENTRAN EN LA PAGINA 14

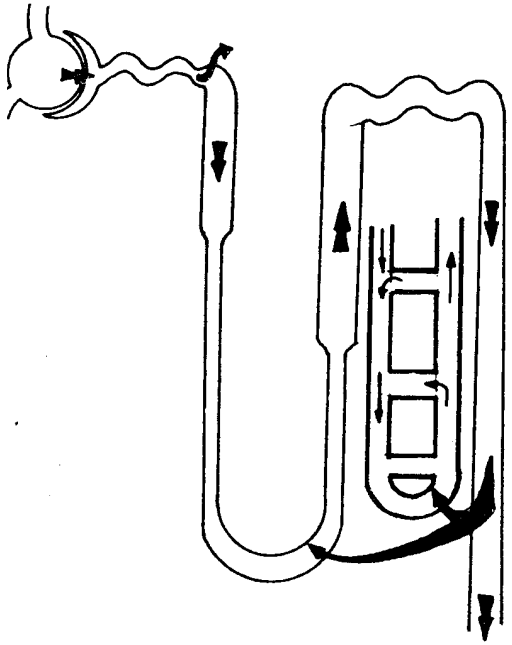


FIG. 6.38 CICLO DE UREA EN EL RIÑON. (Explicaión en el texto)

EL MODELO DE DIAMOND – DOSSERT Y LAS AQUAPORINAS

La reabsorción del fluido contenido en el túbulo proximal se hace en forma isotónica y, para todos los modelos, incluido el de Diamond y Bossert, es fundamental la actividad de las bombas de Na+/K+ Una diferencia de osmolaridad entre la luz tubular y el lado contraluminal, aún siendo muy pequeña, determinaría el flujo de agua y la reabsorción. Los modelos, claro está, sirven para que entendamos mejor un sistema determinado, pero, para ser aceptado tiene que ser no sólo cualitativamente posible, sino también cuantitativamente cierto. Eso quiere decir, en el caso del modelo del gradiente sostenido, que las bombas de Na+ /K+ deben tener una mayor densidad en las proximidades de las uniones estrechas, la permeabilidad al agua de la membrana apical debe ser muy alta, el largo del espacio intercelular debe ser el adecuado, etcetera, de modo que todos estos elementos, puestos en una ecuación, nos den el flujo transepitelial de agua que realmente ocurre en el túbulo de un animal entero.
Si recordamos la sencilla ecuación

$$Jv = Lp \cdot A \cdot \Delta\Pi$$

para que exista un flujo de volumen (Jv) bastaría un pequeño gradiente osmótico (menos de 1 mOsm/L), siempre que la conductividad hidráulica, sea lo suficientemente alta. Un punto importante para esta discusión ha sido el descubrimiento, aislamiento y clonación de la familia de proteínas-canales o poros de agua transmembrana, las **aquaporinas (AQP)** La AQP1 se expresa en la cara apical del túbulo proximal y la rama descendente del asa de Henle, AQP2 es sensible a la ADH y está presente en presente en el colector. Al presente son 8 las AQPs aisladas del riñón y su distribución y función coincide con lo que se sabía de la actividad de los distintos segmentos renales.

Para más detalles, ver la revisión: Aquoporins in the kidney: from molecules to medicina. Nielsen S, Frokier J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Physiol Rev 2002; 82: 205-244

SITIO Y MODO DE ACCION DE LOS DIURETICOS

DIURETICOS son todas aquellas sustancias que, dadas por boca o inyectadas, pasan a la sangre y, por algún mecanismo renal, aumentan el volumen urinario. Se utilizan en clínica para inducir un balance negativo de agua y solutos y reducir el volumen del espacio extracelular. En fisiología se los usa como herramientas para modificar la absorción tubular y estudiar el comportamiento de los distintos segmentos renales. A continuación se dará una clasificación de los diuréticos por su modo y sitio de acción y con algunos ejemplos de cada uno de ellos

a) Diuréticos osmóticos: manitol, urea, glucosa.

b) Inhibidores de la anhidrasa carbónica: acetozolamida.

c) Inhibidores de la bomba de la rama ascendente: fursemida, ácido etacrínico, bumetanida.

d) Inhibidores de la reabsorción de Na^+ en el distal: tiazidas.

e) Diuréticos que ahorran K^+: amiloride, espirolactona, triamtirene.

a) Los **diuréticos osmóticos** son sustancias que se filtran a nivel glomerular, pero que no son totalmente reabsorbidos en el proximal. Como la reabosorción en este segmento es isotónica, al haber en el túbulo una cantidad de osmoles "extra" debidos a la presencia de esta sustancia, queda retenida allí una mayor cantidad de agua y, en consecuencia, el volumen que pasa al asa descendente será mayor. El manitol es un polisacárido poco absorbible. La urea, pese a que se absorbe en el proximal, lo hace más lentamente que el agua, por lo que la osmolaridad proximal aumenta, reteniéndose agua en este segmento. Es muy interesante ver que enfermos con insuficiencia renal, con urea plasmática elevada, mantienen una cierta diuresis pese a la enfermedad y que se vuelve anúrlcos (sin orina) cuando se les baja la urea en plasma por medio del riñón artificial. La glucosa, por una parte, que habitualmente se reabsorbe totalmente en el proximal, lo hace utilizando transportadores, por lo que, si la concentración de glucosa en el fluido tubular es suficientemente alta, no puede ser totalmente reabsorbida, parte queda en el túbulo proximal, reteniéndose también agua para mantener el fluido isotónico. Los enfermos diabéticos, tienen, como uno de los síntomas más evidentes, poliuria (aumento del volumen urinario).

b) Los **inhibidores de la anhidrasa carbónica** actúan sobre los mecanismos de reabsorción del bicarbonato. La anhidrasa carbónica (a.c.) cataliza la hidratación del dióxido de carbono, de acuerdo a la reacción:

$$C0_2 + H_20 \xrightarrow{(a.c)} HC0_3^- + H^+$$

La acetazolamlda es un inhibidor de la a.c., por lo que retrasa la formación de bicarbonato que, como anión, no puede acompañar al Na+, por lo que su reabsorción disminuye. Actúa principalmente en el túbulo proximal.

c) Los **inhibidores de la bomba del ascendente** son en este momento los diuréticos más potentes que se conocen. Son llamados, también, "diuréticos de asa". Su acción principal es la de inhibir la reabsorción de NaCl en la rama ascendente, por lo que la osmolaridad y el volumen del FT que llega al distal aumenta y se excretan, por orina, más solutos y agua.

d) **Los inhibidores de la reabsorción de sodio en el distal** producen una diuresis más suave y prolongada que los anteriores. Se supone que las tiazldas, los diuréticos más importantes de este grupo, actúan sobre un transportador ubicado en la membrana apical, disminuyendo la entrada de Na+.

e) Los **diuréticos que ahorran K+** actúan inhibiendo la reabsorción de Na+, pero, al mismo tiempo, bloqueando la secreción de K+. El amiloride es un muy específico y efectivo bloqueador de la permeabilidad al Na+ a nivel de la membrana apical. Se usa, por lo general, combinado con otros diuréticos, como las tiazidas, que aumentan la excreción de K+ . La espirolactona, por su parte, actúa como inhibidor competiivo de la aldosterona a nivel del receptor citoplasmático.

PROBLEMAS, DISCUSION Y PRUEBA DE AUTOEVALUACION

PROBLEMA 1

A) A un paciente se le quiere determinar un clearance de creatinina, para lo cual se le pide que, durante 24 horas, recoja, en un frasco que se le provee, la orina emitida. Al día siguiente, se le mide el volumen urinario y se toma una muestra de esa orina, se extrae una muestra de sangre y se mide, allí, y en la muestra de orina, la concentración de creatinina. Los resultados son los siguientes:

a) Concentración de creatinina en plasma: 0,8 mg/dL
b) Concentración de creatinina en orina: 71 mg/dL
c) Volumen de orina emitido en 24 horas: 1,560 L = 1,08 ml/min

Preguntas:

a) ¿Cuál es la FG de este paciente?
b) ¿Es una cifra normal o patológica?

Respuestas:

a) La depuración de creatinina ($\mathbf{C_{Cr}}$) se calcula por la fórmula:

$$C_{cr} = \frac{U_{cr} \cdot V}{P_{cr}} = \frac{71 \text{ mg/dL} \cdot 1{,}08 \text{ ml/min}}{0{,}8 \text{ mg/dL}}$$

$C_{cr} = 95{,}85 \approx 96$ ml/min

b) La cifra es más baja que la habitual de 110-120 ml/min, pero no sabemos el peso y la talla del paciente. En todo caso debe corregirse para 1,73 m^2 de superficie corporal. No parece probable que exista insuficiencia renal porque la cifra de creatinina en plasma es normal.

B) Aprovechando la sangre y la orina del paciente, un fisiólogo quiere saber el comportamiento del ion K^+. Mide, con un fotómetro de llama, la concentración de K^+ en sangre y orina y obtiene lo siguiente:

K^+ en plasma = 4,5 mEq/L
K^+ en orina = 58 mEq/L

Preguntas:

a) ¿El K^+ se está reabsorbiendo o secretando?
b) ¿Que porcentaje de lo filtrado se ha excretado?

Respuestas:

a) La oferta tubular de K^+ es:

Oferta = 0,096 L/min . 4,5 mEq/L = 0,432 mEq/min

La excreción es de:

Excreción = 1,08 ml/min . 0,058 mEq/ml = 0,063 mEq/min

Por lo tanto, como la oferta supera lo excretado: hay REABSORCION de K^+

b) El porcentaje de lo filtrado que se excreta se calcula como:

0,432 mEq/min ..... 100 %
0,063 mEq/min ..... x = 14,58 % Lo que, a su vez indica que se ha reabsorbido el 100 - 14,58 = 85,4 % de lo filtrado.

PROBLEMA 2

En un paciente se quiere conocer su FG y al mismo tiempo, saber su "clearance osmolar" (C_{osm}) y otros elementos relacionados.

Los datos son:

Creatinina en plasma: 1,1 mg/dL

Creatinina en orina:198 mg/dL

Volumen urinario: 920 ml/ día

Osmolaridad plasmática: 292 mOsm/L

Osmolaridad urinaria: 728 mOsm/L

Respuesta

La FG de este paciente es de ..... ml/min, su C_{osm} es de ..... ml/min, con una excreción de ..... mOsm/día. La orina se ha concentrado ..... veces con respecto a su plasma y la reabsorción tubular de agua ha sido del .....% de lo filtrado

DISCUSION

En el cap. 3 se estudiaron diversos casos de desequilibrio del balance hidroelectrolítico y cuál sería la respuesta renal. Ahora, sabiendo cómo funciona el riñón, podemos analizarlos nuevamente, pero indicando qué pasa en cada segmento del nefrón. El estudiante, solo o en grupo, deberá llenar los espacios en blanco. Al final se encuentran las respuestas correctas.

Desbalances de agua

CASO 1 (Cap. 3) Un hombre bebe, rápidamente, 1,5 litros de agua, su osmolaridad EC baja, sus volúmenes EC e IC aumentan y su respuesta renal es la formación de orinas hipotónicas. Esto es debido a que la concentración en plasma de la hormona (a) ..... ha (b) .....la permeabilidad al agua del túbulo (c) .....ha (d)....., el flujo de agua de (e) ..... a (f)..... ha (g) ..... y el volumen minuto de orina ha (h)..... La osmolaridad de la orina ha disminuido, pero el producto Uosm.V ha (i) .....

CASO 2 (Cap.3) Un atleta corre una carrera. Al finalizar tiene una osmolaridad EC e IC aumentada y un volumen de agua corporal disminuido. Ha perdido agua y Na^+, de modo que tanto la hormona (a) ..... como la (b) ..... estarán aumentadas. La hormona (c) ....., siendo una hormona polipetídica, actúa rápidamente aumentando la concentración intracelular de (d) ..... y determinando un aumento de la permeabilidad al (e) .....en la membrana (f) .....de las células del túbulo (g) ..... Eso determina que la reabsorción tubular de (h) ..... aumente y las orinas que se produzcan sean (i)..... La hormona (j) ....., siendo esteroide, actúa más lentamente, determinando, a nivel celular (k) ..... Las células blanco de esta hormona son las del (l) ..... en las que determina un aumento de (m) .....La acción combinada de estas dos hormonas determina que el $U_{Na+}.V$ (n) ..... y el V (o) ..... Poco después de finalizada la carrera, el atleta bebe agua, pero no repone Na^+, por lo que la hormona (p) ..... estará inhibida y la hormona (q) .....estará estimulada.

CASO 3 (Cap. 3) Una persona está en el desierto y no tiene agua para beber. La osmolaridad EC e IC está aumentada y el volumen de agua corporal está disminuido. El mecanismo de concentración renal está funcionando al máximo y pronto las orinas del sujeto llegarán a tener una osmolaridad de (a) ..... mOsm/L. Esto se debe a que la permeabilidad al agua del túbulo (b) ..... y (c) ..... están (d) ....., la reabsorción de agua es (e) ..... De todos modos, la persona seguirá eliminando un volumen de orina que, como mínimo es de (f) ..... ml/día, ya que .....

Desbalances de Na^+

CASO 1 (Cap. 3) Una persona que come queso muy salado. La osmolaridad EC e IC está aumentada y hay un pasaje de agua del IC al EC. El sujeto siente sed, su concentración plasmática de ADH está (a) ..... y se forma orinas (b) ..... La eliminación de la sal en exceso se realiza por (c) ..... de la actividad de la bomba de Na^+ del (d) ..... y haciendo que el U_{Na+}. V sea (e) .....que antes.

CASO 2 (Cap. 3)) Una persona tomó ***fursemida***, un potente diurético. La fursemida actúa inhibiendo la permeabilidad al Cl^- en la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, por lo que el potencial de la luz, que a ese nivel es (a) ..... se hará (b) ..... La reabsorción de NaCl, a este nivel, entonces (c) ..... por lo que la osmolaridad del FT que entra en el distal será (d)....., la cantidad de Na^+ que se oferta al colector será (e) ..... y la excreción de Na^+ por orina será mayor. El uso prolongado de diuréticos hace que la concentración plasmática de la hormona (f) ..... aumente, de modo que cuando la persona deja de tomar el diurético, hay un (g) ..... de la reabsorción tubular de Na^+, lo que determina, a su vez, un (h) .....del peso corporal, por retención de (i) .....

CASO 3 (Cap. 3) Una persona recibe 1,5 litros de dextrosa al 5% por vía endovenosa. Hay una hiponatremia que se corregirá por (a) ..... de la reabsorción de Na^+ en el túbulo (b) ..... produciendo una diuresis (c) .....

PRUEBA DE AUTOEVALUACION

1) 48 horas después de comenzar una dieta hiposódica, las condiciones renales y hormonales son las siguientes . Los signos (+) significan aumento, los signos (-) disminución y los (=) que no hubo cambios (señale la linea correcta)

	Aldosterona en plasma	**ADH en plasma**	**Reabsorción de Na+**	**Reabsorción de agua**
a)	+	+	+	+
b)	-	-	-	-
c)	+	-	+	=
d)	+	=	=	=
e)	+	-	+	-

2) Un niño de pocos meses recibe, para el tratamiento de su diarrea, una solución que le aporta mas Na^+ que lo que perdió en el líquido fecal. Su respuesta renal **inmediata** sera (señale la correcta)

a) perder agua y sal con orinas de escaso volumen pero hipertónicas
b) retener agua formado orinas hipertónicas
c) perder sal formando orinas hipertónicas
d) retener agua formando orinas hipotónicas
e) perder agua y sal con orinas de gran volumen pero hipertónicas

3) Las características de la reabsorción en el túbulo proximal hacen que las concentraciones de agua, sodio, glucosa, aminoácidos y urea se modifiquen, de modo que la final del proximal se observa que: (señale la correcta)

	Agua	**Na+**	**Concentración de glucosa**	**Aminoácidos**	**Urea**
a)	-	-	-	-	-
b)	=	+	-	-	+
c)	=	=	=	=	=
d)	=	=	-	-	+
e)	-	-	-	-	+

4) Un sujeto que bebe un gran volumen de agua, la formación de orinas hipotónicas se debe fundamentalmente a (señale la correcta)

a) la reabsorción de Na^+ en el proximal
b) la salida de Na^+ del ascendente y la salida de Na^+ y urea del colector
c) la salida de Na^+ del distal
d) la entrada de urea al colector
e) la salida de urea del ascendente y la salida de Na^+ y urea del colector

5) Para el funcionamiento del sistema de contracorriente se necesita que existan algunas característica muy especiales del asa de Henle, que se pueden resumir en (señale la correcta)

	Asa descendente		Asa ascendente delgada		Asa ascendente gruesa
	P_{Na+}	P_{agua}	P_{agua}	P_{urea}	P_{Na+}
a)	baja	baja	alta	baja	alta
b)	baja	alta	baja	alta	baja
c)	alta	alta	baja	alta	baja
d)	baja	baja	alta	baja	alta
e)	alta	baja	baja	alta	alta

6) Si, en un momento determinado, sin modificarse el flujo plasmático renal, la presión glomerular aumentara, ocurrirían los siguientes cambios en el funcionamiento renal (señale la correcta)

	FG	**Fracción Filtrada**	**Reabsorción proximal**
a)	aumenta	disminuye	aumenta
b)	igual	igual	igual
c)	aumenta	igual	igual
d)	diminuye	aumenta	disminuye
e)	aumenta	aumenta	aumenta

7) Una de las hipótesis para explicar la secreción de K^+ en el distal es que (señale la correcta)

a) La diferencia de potencial es mayor en la membrana apical que en la basal y aumenta cuando se inhibe la secreción.
b) La diferencia de potencial es menor en la membrana apical que en la basal y aumenta cuando se inhibe la secreción.
b) La diferencia de potencial es mayor en la membrana apical que en la basal y disminuye cuando se inhibe la secreción.
c) La diferencia de potencial es menor en la membrana apical que en la basal y disminuye cuando se inhibe la secreción.
e) La diferencia de potencial es menor en la membrana apical que en la basal y aumenta cuando se estimula la secreción.

8) En un sujeto que está sin beber agua un cierto tiempo, la formación de orinas hipertónicas se debe fundamentalmente a (señale la correcta)

a) la inhibición de la reabsorción de Na^+ en el distal
b) aumento de la salida de agua en el descendente
c) aumento del flujo neto de Na^+ en el colector
d) aumento del gradiente córtico-medular
e) aumento del flujo de agua en el colector

9) Los diuréticos se pueden clasificar de acuerdo al sitio principal donde actúen. En el cuadro siguiente señale la línea donde todas las opciones son correctas (TP: túbulo proximal; AH: asa de Henle; TD: túbulo distal)

	manitol	**acetozo-lamida**	**fursemide**	**amiloride**	**tiazidas**
a)	TP	TD	AH	TD	TP
b)	AH	TP	TD	TD	TD
c)	TP	TP	AH	TD	TD
d)	TD	TD	TP	AH	TD
e)	TP	AH	AH	TP	TP

10) La determinación de la concentración urea en plasma es útil para (señale la correcta)

a) calcular la FG
b) estimar las variaciones de la FG cerca del rango normal
c) evaluar la ingesta proteíca del sujeto
d) evaluar la evolución de una insuficiencia renal
e) estimar el funcionamiento del sistema de contracorriente

RESPUESTAS PROBLEMAS Y DISCUSION

PROBLEMA 2: FG: 115 ml/min; Cosm; 1,59 ml/min
Excreción osmolar: 669 mOsm/día; Se ha concentrado 2,49 veces; Reabsorción de agua: 99,4 % de lo filtrado.

DISCUSION **Desbalances de agua**

CASO 1: a) antidiurética; b) disminuido; c) colector; d) disminuido; e) luz tubular; f) intersticio; g) disminuido; h) aumentado; i) constante.

CASO 2: a) antidiurética; b) aldosterona; c) antidiurética; d) AMPc; e) agua; f) apical; g) colector; h) agua; i) hipertónicas; j) aldosterona; k) aumento de síntesis proteica; l) túbulo distal; m) aumento de actividad de la bomba Na^+ / K^+; n) disminuya; o) disminuya; p) antidiurética; q) aldosterona.

CASO 3: a) 1200 mOsm/L; b) colector; c) segunda porción del distal; d) aumentadas; e) máxima; f) 900 mOsm/ día para dieta mixta y unos 300 mOsm/ día si no come; g) 750 ml/día para dieta mixta y 400 ml/ día en ayunas.

Desbalances de sodio

CASO 1: a) aumentada; b) hipertónicas; c) inhibiendo; d) distal; e) mayor

CASO 2: a) positivo; b) cero; c) disminuye; d) mayor; e) mayor; f) aldosterona; g) aumento; h) aumento; i) agua.

CASO 3: a) un aumento; b) distal; c) mayor.

RESPUESTAS PRUEBA DE AUTOEVALUACION

1) e 6) e
2) b 7) b
3) e 8) e
4) b 9) c
5) b 10) d

FIN DEL CAP. 6

Manual de Fisiología y Biofísica para Estudiantes de Medicina

R. Montoreano – edición electrónica 2002

Capítulo 7 PARTE 1/3

INDICE - Parte 1	Pág.
7.1 ¿POR QUE RESPIRA UN HOMBRE?	1
7.2 RESPIRACION EN UNA CÉLULA AISLADA Y EN EL HOMBRE	2
7.3 INTERCAMBIO DE GASES EN LOS ALVEOLOS	6
- DIFUSION DE OXIGENO A NIVEL ALVEOLAR	12

7.1 ¿POR QUE RESPIRA UN HOMBRE?

Aunque esta pregunta parezca trivial, la respuesta sólo se tendrá si se revisa cómo, de qué manera, las CELULAS que componen el cuerpo de un hombre utilizan la ENERGIA que les llega con los alimentos. Ya sea que ingiera carbohidratos, proteínas, grasas o, como es habitual, una dieta mixta, estos entrarán en una ruta metabólica común, como muestra la Fig. 7.1. ¿Dónde, de toda esta cadena, se utiliza oxígeno? Al final, en la unión de 2 átomos de hidrógeno con 1/2 molécula de oxígeno para formar agua. ¿De dónde han venido esos hidrógenos? Pues de "arriba", de los aminoácidos, los monosacáridos y los ácidos grasos. Mientras tanto, se han ido formado moléculas de ATP, que serán las encargadas de ceder la energía necesaria para realizar TRABAJO, como es el trabajo químico de la biosíntesis de nuevos compuestos, el trabajo de crear y mantener gradientes y el trabajo muscular, como ya se señaló en el Cap. 2

Es ya clásico decir que el ATP es la MONEDA del metabolismo: al ATP se lo GANA mediante la OXIDACION de los alimentos y se lo PIERDE cuando se utiliza energía. En el caso de la glucosa, por ejemplo, la reacción AEROBICA es:

$$C_6H_{12}O_6 + 6\ O_2 \leftrightarrow 6\ C0_2 + 6\ H_20$$

y el balance energético final es:

$$C_6H_{12}O_6 + 6\ O_2 + 36\ Pi + 36\ ADP \leftrightarrow 6\ CO_2 + 36\ ATP + 42\ H_20$$

De la hidrólisis del ATP se obtendrá la energía, pero, como en cualquier proceso termodinámico, parte se podrá utilizar como trabajo y parte se perderá como CALOR. Lo cierto es que por cada mol de glucosa consumida se obtienen 2872 Joule o, lo que es lo mismo, 686 calorías. Si, como sabemos, el peso molecular de la glucosa es 180, el cociente 686/180 nos da la cantidad de calorías por gramo de glucosa y que es igual a 3,81 cal/g. Por comodidad, se usa la cifra de 4 cal/g de glucosa, que es una aproximación.

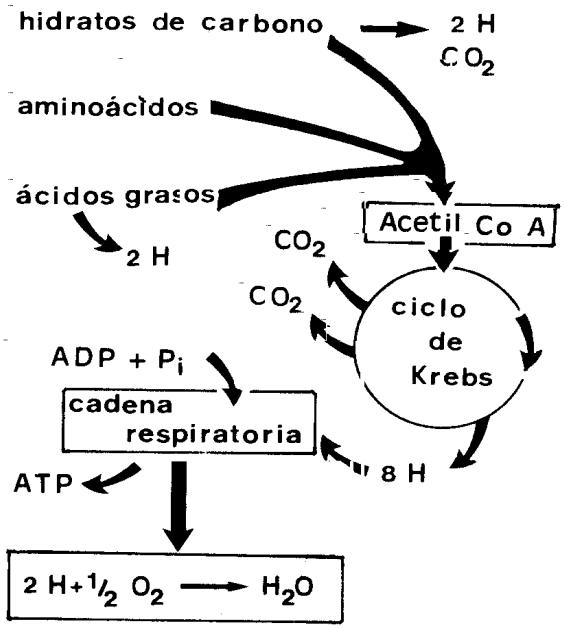


FIG. 7.1ESQUEMA GENERAL DE LA RESPIRACION AEROBIA. QUE MUESTRA EL CICLO DE KREBS, LA CADENA RESPIRATORIA Y SU ACOPLAMIENTO CON LA FOSFORILACION OXIDATIVA. NOTESE LA UTLIZACION DE 1/2 O_2 PARA COMBINARSE CON 2 H+ Y FORMAR AGUA

¿Para que ha sido necesario, entonces, el OXIGENO? En última instancia, para unirse con los hidrógenos provenientes de la glucosa, por ejemplo, y formar agua: sacar HIDROGENO de la glucosa es, claro, una OXIDACION.

¿No hay forma de quitarle HIDROGENO a la glucosa en ausencia de oxigeno? Si, en condiciones ANAEROBIAS se produce:

$$C_6H_{12}O_6 + 2\ Pi + 2\ ADP \leftrightarrow 2\ C_3H_6O_3 + 2\ ATP + 2\ H_2O$$

Como se ve, la reacción produce sólo 2 moléculas de ATP, mientras la reacción aeróbica produce 36. La anoxia y la muerte de una célula en ausencia de oxígeno se producirá porque el sistema de producción de energía es insuficiente para las necesidades energéticas de ESA célula. El hombre RESPIRA, entonces, para llevar oxígeno a las células y lograr una producción de energía más eficiente.

7.2 RESPIRACION EN UNA CÉLULA AISLADA Y EN EL HOMBRE

Si volvemos a la célula aislada y "navegando" en un inmenso mar, tal como la describimos en Cap. 1, será fácil aceptar que esa célula puede obtener su oxígeno de aquel que se encuentra DISUELTO en el agua y que penetra al interior celular por simple DIFUSION. Cuando se forma el "MAR INTERIOR" de los animales más evolucionados, ya es necesario disponer de algún sistema de conduzca el oxigeno desde el medio exterior al medio interno. Así, la cucaracha, un insecto que ha resistido los embates de la amas de casa por siglos, tiene más de 20 traqueas que comunican el aire con la cavidad celomática, un sistema muy eficiente que le permite incorporar el O_2 con poco trabajo.

Para el hombre la situación es mucho más compleja. Su CONSUMO DE OXIGENO es bastante alto, del orden de los 250 mL de O_2 por minuto en reposo y de hasta 4000 mL de O_2 por minuto durante el ejercicio. El medio en que vive el hombre, y de donde toma el O_2, es suficiente para proveérselo, ya que el AIRE tiene 20,98% de O_2. Por lo tanto, si su sistema respiratorio funcionara con un 100% de eficiencia, bastaría incorporar 1250 mL de AIRE por minuto y, de allí, sacar los 250 mL de O_2 que se necesitan. Esto no es así (Fig. 7.2) y el hombre tiene unas 16 INSPIRACIONES Y ESPIRACIONES por minuto y en cada una se mueven unos 500 mL de aire, por lo que es fácil calcular que un hombre, en reposo, moviliza unos 8000 mL/min de aire para obtener sus 250 mL/min de O_2 .

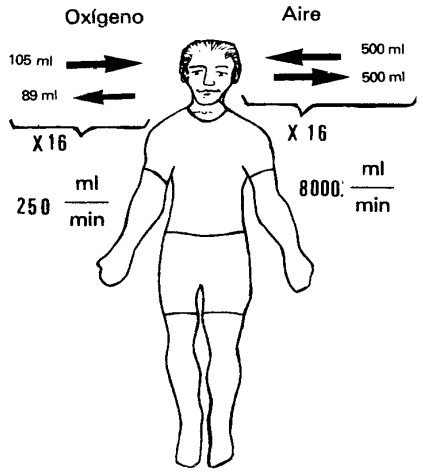


FIG. 7.2 UN HOMBRE ADULTO CONS UME ALREDEDOR DE 200 mL/min DE O2. A LA DERECHA: EL MOVIMIENTO DE AIRE, A LA IZQUIERDA , EL DE OXIGENO

Tan importante como llevar oxígeno a todas las células del cuerpo es disponer de un sistema que se encargue de eliminar al exterior el DIOXIDO DE CARBONO (CO_2) que se produce en las células. Si se examina la reacción de la glucosa en presencia de oxígeno, que mostramos más arriba, se puede ver que, por cada molécula de glucosa, se producen 6 moléculas de CO_2 y se consumen 6 moléculas de O_2.

La relación:

$$CR = \frac{CO_2 \text{ producido}}{O_2 \text{ consumido}}$$

se llama COCIENTE RESPIRATORIO y, en el ejemplo de la glucosa, es igual a 1. Si en un hombre se mide el CO_2 producido y el O_2 consumido y se encuentra un CR de 1, es un clara indicación de que está logrando TODA su energía de los carbohidratos. Esto no es, por lo general, así y un hombre, CON ALIMENTACION MIXTA, tiene un cociente respiratorio de 0,825, ya que las aminoácidos de las proteínas tienen una relación CO_2 / O_2 de 0,83 y los ácidos grasos una relación de 0,71. Lo cierto es, entonces, que un hombre adulto debe eliminar (0,825 . 250 mL) = 206 mL de CO_2 por minuto.

- **Viaje, en el hombre, de una molécula de oxígeno desde la atmósfera al interior de una célula.**

Como se ve en la Fig. 7.3, lo primero que ocurre es el pasaje de una masa de aire, a través de la boca, nariz, tráquea y bronquios hasta llegar a los ALVEOLOS, verdadero órgano respiratorio en el hombre. Esa masa de aire se moviliza como un FLUJO VISCOSO, en que cada molécula no se mueve individualmente y a la azar, sino en conjunto como en la filtración, por ejemplo (Fig. 2.21) La FUERZA IMPULSORA para este flujo es la diferencia de presión entre el exterior y el alvéolo y ésta se produce por la expansión del tórax y el descenso del diafragma de cada inspiración.

En su pasaje por las vías respiratorias este aire fresco se ha ido mezclando con el aire que ya estaba en los pulmones y que constituye el ESPACIO MUERTO. De ese modo, la concentración de O_2 alveolar es menor a la del aire atmosférico. Los alvéolos están formados por un epitelio de tipo CERRADO, que no permite que pase con facilidad ni Na^+ ni K^+, pero si agua y también gases como el O_2, el CO_2 y el N_2. Es el LIMITE entre el exterior y el compartimento corporal. El O_2

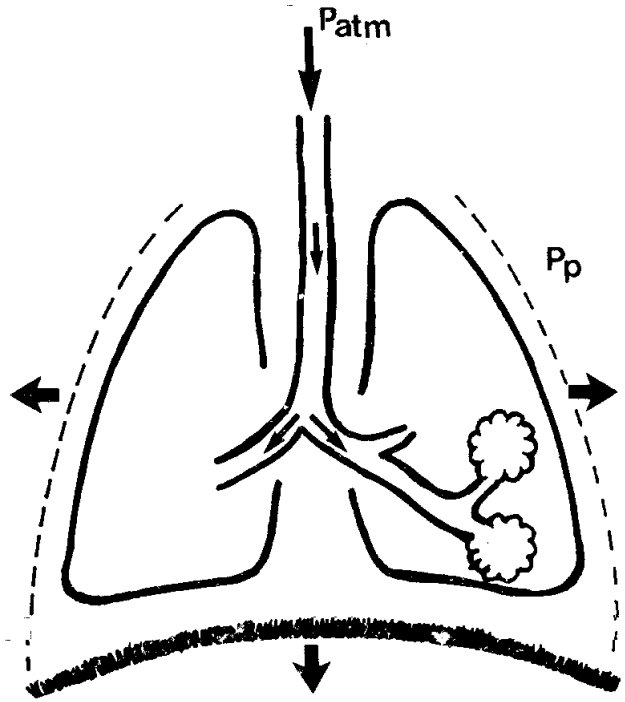


FIG. 7.3 EL AIRE EN LA TRAQUEA Y LOS BRONQUIOS TIENE UN FLUJO VISCOSO Y LLEGA A LOS ALVEOLOS (ALV) POR LA DIFERENCIA DE PRESION (Patm – Palv) CREADA POR LA EXPANSION DE LA CAJA TORACICA Y EL DESCENSO DEL DIAFRAGMA

atraviesa la membrana alveolar por DIFUSION SIMPLE, siendo la fuerza impulsora la diferencia de PRESIONES PARCIALES de O_2 que existe entre la luz del alvéolo y el plasma que se encuentra en el CAPILAR PULMONAR. De este modo, el O_2 llega a la sangre que proveniente de la ARTERIA PULMONAR (Fig. 7.5), en donde se DISUELVE en el agua plasmática, del mismo modo que, como vimos en el Cap. 1, el O_2 de un cilindro se disolvía en el agua de un recipiente.

El O_2 es muy poco soluble en el agua ya que, como ya vimos, la concentración máxima que puede alcanzar está dada por la PRESION PARCIAL del O_2 y por el coeficiente de solubilidad. En las condiciones habituales, el agua plasmática sólo puede albergar, en disolución física, unos 3 mL de O_2 por cada litro. Para cubrir los requerimientos mínimos de 250 mL de O_2 por minuto, habría que "vaciar" de O_2 a ¡83 litros de plasma en 1 minuto! No hay, obviamente, ni la más mínima posibilidad de que eso ocurra. Lo que hay es, si, un reservorio intravascular de O_2 formado por la HEMOGLOBINA (Hb), que está en el interior de los glóbulos rojos y que tiene la capacidad de tomar 1,34 mL de O_2 por cada gramo de Hb. Como la concentración habitual de Hb en el hombre es de unos 15 g/dL (150 g de Hb por cada litro de sangre), se puede calcular que la Hb puede contener 201 mL de O_2 por cada litro de sangre, que es unas 67 veces mas de lo que puede albergar el plasma. Habría que "vaciar", siguiendo con la idea, 1,24 litros de sangre en un minuto, cosa que es más lógica.

De todas maneras, a este sistema respiratorio, con su Hb, hay que agregarle, para que funcione, un SISTEMA DE DISTRIBUCION Y MEZCLA encargado de llevar el oxígeno desde el capilar pulmonar hasta el capilar periférico, allí descargarlo y regresar a tomar más O_2. Esto lo cumple eficientemente el SISTEMA CIRCULATORIO del hombre, que lo transporta a través de las VENAS PULMONARES a la AURICULA IZQUIERDA, de allí al VENTRICULO IZQUIERDO, a la AORTA y a los CAPILARES PERIFERICOS. Allí la Hb libera al O_2, éste sale del glóbulo rojo, vuelve a disolverse en el agua plasmática, atraviesa, por difusión, la pared capilar, llega al intersticio y de allí, otra vez por difusión, pasa al interior celular.

La cantidad de sangre que se mueve, a través de la aorta, es de unos 5 litros por minuto. Como la VOLEMIA (volumen sanguíneo) es también de unos 5 litros, es fácil decir que UN glóbulo rojo da la vuelta completa al sistema circulatorio en 60 segundos. ¿Podría existir un sistema de transporte de O_2 SIN Hb? Si, pero las presiones parciales de O_2 en el aire tendrían que ser enormemente más

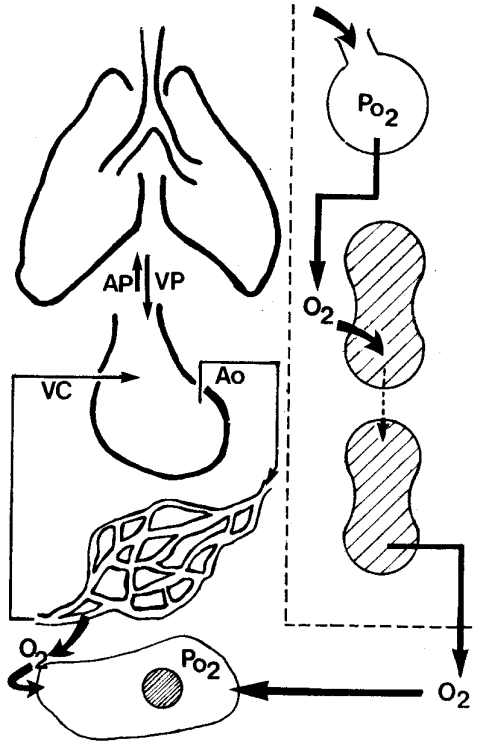


FIG. 7.5 ESQUEMA DEL CAMINO SEGUIDO POR EL OXIGENO. A LA IZQUIERDA EL SISTEMA CIRCULATORIO LO LLEVA POR LAS VENAS PULMONARES (VP) A LA AURICULA IZQUIERDA, DE ALLI AL VENTRICULO IZQUIERDO Y, POR LA AORTA (Ao) A LOS CAPILARES PERIFERICOS Y A LOS TEJIDOS. LA SANGRE VENOSA, CON PARTE DEL O2 VUELVE POR LAS VENAS CAVAS (VC) A LA AURICULA DERECHA Y DE ALLI AL VENTRICULO DERECHO Y POR LA ARTERIA PULMONAR A LOS PULMONES. ALA DERECHA, EL O2 PASA DE LA FASE GASEOSA EN QUE SE ENCUENTRA EN EL ALVEOLO AL AGUA PLASMATICA , DONDE SE DISUELVE. DE ALLI ES TOMADO POR LA Hb DE LOS ERITROCITOS Y TRANSPORTADO A LOS CAPILARES, DONDE VUELE A DISOLVERSE EN EL AGUA PLASMATICA E INTERSTICIAL

elevadas. A la presión atmosférica de 760 mm Hg y con una proporción de O_2 en el aire de alrededor del 21%, solo se podría vivir sin Hb si la sangre circulara mucho más rápido. ¿Cuánto más rápido? Alrededor de 67 veces más, ya que esa es la capacidad de transporte de la sangre con respecto a la del plasma solo. Es bastante difícil imaginar un volumen minuto de 5 litros . 67 = 335 litros/min y, suponiendo que el corazón pudiera trabajar a esa frecuencia, verlo latir (80 . 67) = ¡ 5360 veces por minuto !

- Pasos o etapas de la respiración

Lo que se ha hecho en los párrafos anteriores no es más que una DESCRIPCION GENERAL de lo que ocurre con el O_2 en el hombre y algo similar se podría hacer con el CO_2 en su viaje desde las células hasta el exterior, pero no nos dice nada POR QUE esto ocurre, cuáles son los mecanismos y fuerzas involucradas, etc., etc. Más grave aún, todos esos cálculos de la capacidad de transporte... ¿cómo se hicieron? Es necesario, ahora, entrar en las bases físicas de la RESPIRACION. Se suele considerar que en la respiración hay 4 pasos o etapas que constituyen temas diferentes:

1) MECANICA RESPIRATORIA, en la que se describen los procesos relacionados con la entrada y salida de aire de los pulmones.

2) INTERCAMBIO DE GASES EN LOS ALVEOLOS, en la que se estudia la difusión de O_2 y CO_2 en la membrana respiratoria.

3) TRANSPORTE DE GASES POR LA SANGRE, que incluye todas las maneras en que los gases son transportado y entregados a las células.

4) CONTROL Y REGULACION DE LA RESPIRACION, donde se explica cómo se ajusta la respiración a las distintas necesidades.

Esta división es también aplicable a las situaciones clínicas que pueden llevar, en un momento dado, a una INSUFICIENCIA RESPIRATORIA, entendiéndose por tal cualquier condición que limite la capacidad de proveer oxígeno a las células o expulsar el dióxido de carbono. En este capítulo nos ocuparemos de los puntos 2) y 3), pensando que si se comprende estos puntos primero, se podrá entender mucho más fácilmente los restantes, tratados, con detalle, en los libros de Fisiología de Sistemas.

7.3 INTERCAMBIO DE GASES EN LOS ALVEOLOS

El intercambio de gases a nivel alveolar se realiza por DIFUSION SIMPLE, sin intervención de transportadores ni mecanismos activos. En esas condiciones, el flujo de O_2 y de CO_2 se realiza de acuerdo a la **Ley de Fick** (Cap.1), representada en la ecuación general

$$J_{neto} = D \cdot A \cdot \frac{C_1 - C_2}{\Delta x}$$

Como se trata de gases, las concentraciones son reemplazadas por PRESIONES PARCIALES, que tienen un manejo algo especial. Por lo tanto, en este momento el lector DEBE volver a leer los párrafos:

1) 1.11 CONCENTRACION DE GASES EN SOLUCIONES Y LIQUIDOS BIOLOGICOS

- Composición del aire atmosférico (Cap. 1)
- Presión atmosférica (Cap. 1)
- Gases en solución (Cap. 1).

2) - Pérdida de agua por respiración (Cap. 3)

3) - Notas aparte: ¿QUE ES PRESION DE VAPOR? (Cap. 3)
HUMEDAD RELATIVA (Cap. 3)

Con estos elementos hay que responder algunas preguntas:

Pregunta a) La Tabla 1.X del Cap. 3 muestra la composición del aire atmosférico SECO. ¿Cuál sería su composición si estuviera, a 37 ºC, SATURADO de vapor de agua?

Respuesta: Con el agregado de AGUA, en forma de vapor, el total de constituyentes, como en cualquier mezcla, sigue dando un total de 100% y la PRESION TOTAL sigue siendo de 760 mm Hg, pero lo que el agregado de agua lo que ha hecho es disminuir la participación del O_2, el CO_2 y los otros gases en el total (Fig. 7.6). Como la PRESION DE VAPOR a 37 ºC es de 47 mm Hg, se calcula:

P de O_2 + P de CO_2 + P de N_2 = P total - P vapor de agua

P de O_2 + CO_2 + N_2 = 760 mm Hg - 47 mm Hg = 713 mm Hg

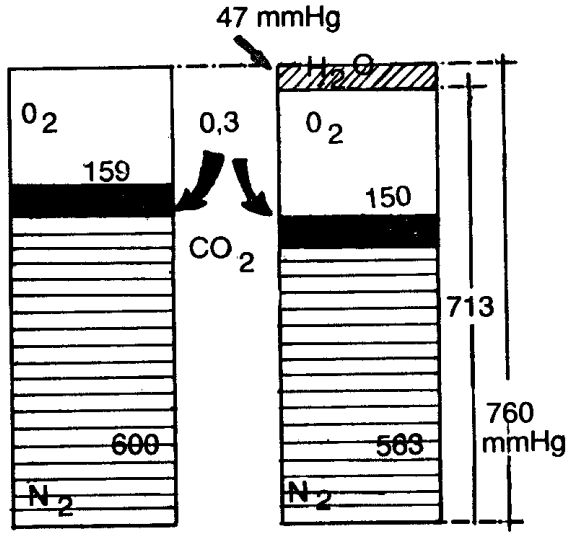


FIG. 7.6 PRESIONES PARCIALES DE CADA UNO DE LOS GASES EN EL AIRE SECO (A) Y EN EL AIRE HUMEDO (B) TODOS LOS VALORES SON EN mm Hg

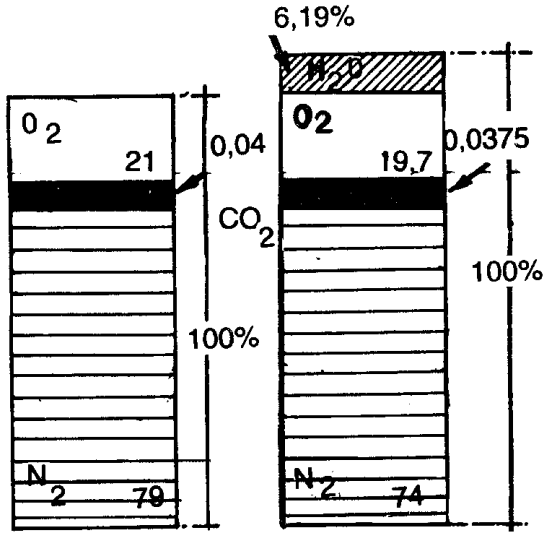


FIG. 7.7 COMPOSICION DEL AIRE ATMOSFERICO SECO (A) Y HUMEDO (B) TODOS LOS VALORES SON EN % DEL TOTAL

(en N_2 se han incluido, por comodidad, los "OTROS GASES" - argón, xenón, etc. que, como el nitrógeno, son inertes).

Estos 713 mm Hg es la presión de los gases O_2, CO_2 y N_2 en ESTA mezcla, en la que no está incluido el vapor de agua. El O_2, el CO_2 y el N_2, siguen, cada uno, manteniendo la misma PROPORCION que tenían en el aire seco. Por lo tanto, la presión parcial de O_2 será el producto de la presión total por la proporción ocupada por el oxígeno en la mezcla:

$PO_2 = 713 \text{ mm Hg} \cdot 0{,}2098 = 149{,}58 \text{ mm Hg} \approx 150 \text{ mm Hg}$

y, en general:

$$PO_2 = (P_{atmosférica} - P_{vapor}) \cdot \text{Vol. } O_2\% / 100$$

Si el aire está **saturado de vapor de agua**:

$PO_2 = (760 \text{ mm Hg} - 47 \text{ mm Hg}) \cdot 21\% / 100$

$PO_2 \approx 150 \text{ mm Hg}$

Con el mismo razonamiento se puede calcular la presión parcial de los otros gases y construir la Tabla 7.I. Nótese que para el CO_2 la diferencia, en valores absolutos, entre seco y húmedo es muy pequeña y, en fisiología, se usa el valor de PCO_2 del aire, seco o húmedo, como igual a 0,3 mm Hg.

Si ahora se quiere calcular los ***VOLUMENES %*** (Fig. 7.7) de cada uno de los gases cuando el aire está **saturado de vapor**, se puede razonar que el agregado del vapor de agua ha aumentado el volumen total, que esta ahora formado por $O_2 + CO_2 + N_2$ + AGUA y, en consecuencia, el VOLUMEN PORCENTUAL de cada uno de los gases tiene que haber disminuido.

Asi, para el O_2

760 mm Hg ..... 20,98 %

713 mm Hg ..... x = 19,68 %

Del mismo modo se obtiene el Volumen % de los otros gases y se completa la Tabla 7.I

TABLA 7.1 COMPOSICION DEL AIRE ATMOSFERICO

	SECO		HUMEDO *	
	Volumen (%)	**Presión parcial (mm Hg)**	**Volumen (%)**	**Presión parcial (mm Hg)**
O_2	20,98	159,44	19,68	149,59
CO_2	0,04	0,30	0,0375	0,285
N_2	78,98	600,25	74,09	583,13
VAPOR DE AGUA*	-	-	6,19	47

* Se refiera al aire en equilibrio con el agua a 37 °C

Pregunta b) En Fisiología es frecuente expresar el VOLUMEN de un gas en dos condiciones diferentes:

- BTPS: Es un gas o mezcla de gases a la temperatura del cuerpo humano (37 - 38 ºC) y saturado de vapor a esa temperatura (47 mm Hg) y se la llama BTPS por las siglas en ingles: B (Body: cuerpo), T (temperatura), P (presión: 1 Atm), S (saturado de vapor de agua).

- STPD: Es volumen de esa misma masa de gas a la misma presión, pero a 0 ºC y seco. Su sigla es STPD por de S (standard), T (temperatura), P (presión) y D (dry: seco)

Si se tiene, por ejemplo, 250 mL de aire en condiciones BTPS, ¿qué volumen ocupará en condiciones STPD?

Respuesta: hay que razonar que, al pasar de una condición a otra se podrá cambiar el volumen, pero no se cambiará, por supuesto, el número de moléculas. Entonces, si llamamos:

BTPS = condición 1 ; STPD = condición 2

podemos decir:

$$P_1 . V_1 = R . T_1 . n$$

$$P_2 . V_2 = R . T_2 . n$$

de donde

$$\frac{P_1 . V_1}{T_1} = \frac{P_2 . V_2}{T_2} \bullet\bullet\bullet\bullet\bullet\bullet\bullet\bullet\bullet\bullet\bullet\bullet$$

y como la **condición 1 (BTPS)** tiene:

$P_1 = 760$ mm Hg

$V_1 = 250$ mL

$T1 = 273 + 37 = 310$ ºK

y la **condición 2 (STPD)** tiene:

$P_2 = 760 - 47 = 713$ mm Hg

V_2 = ?

T_2 = 273 º K

podemos calcular el volumen como:

$$V_2 = \frac{P_1 \cdot V_1 \cdot T_2}{T_1 \cdot P_2}$$

$$V_2 = \frac{760 \text{ mm Hg} \cdot 250 \text{ mL} \cdot 273 \text{ º K}}{310 \text{ º K} \cdot 713 \text{ mm Hg}} = 234,67 \text{ mL} \bullet\bullet\bullet\bullet\bullet$$

¿Qué fue lo que se hizo? Simplemente, a ese volumen de aire, quitarle el agua (pasarlo de S a D), cambiarle la temperatura (de 37 º C a 0 º C) y ahora calcular el nuevo volumen.

Pregunta c) El AIRE SECO y el AIRE SATURADO de vapor de agua no son las únicas condiciones en que puede estar el aire. Asi, por ejemplo, el aire que respiramos tiene, generalmente, un 20 a un 40 % de HUMEDAD RELATIVA, dependiendo de la región y la época del año. Hay veces que respiramos con 0% de humedad y también las hay en que respiramos con 100% de humedad, pero no son situaciones frecuentes. ¿Cuál será la PO_2 del aire, a nivel del mar, pero con 30% de humedad relativa?

Respuesta: Como se vio en Cap 3, la humedad relativa es una forma de expresar la presión de vapor y éste depende de la temperatura. A 37 º C, si hay 100% de humedad, es que hay 47 mm de Hg de presión de vapor. Si a 37 º C hay 50% de humedad, la presión de vapor será de 23,5 mm Hg. Entonces, para responder a la pregunta anterior hay que saber a qué temperatura está el aire y cuál es la PRESION DE VAPOR PARA ESA TEMPERATURA. En la Tabla 4.II se muestran las presiones y supongamos que el aire de la pregunta, con 30% de humedad, tiene una temperatura de 25 º C. Le corresponde una presión de vapor de 23,73 mm Hg y por lo tanto:

100 % de humedad (a 25 º C) .... 23,73 mm Hg

30 % de humedad (a 25 C) .... x = 7,12 mm Hg

TABLA 7.II PRESION DE VAPOR DEL AGUA A DIFERENTES TEMPERATURAS (Indica a que presión se el vapor de agua cuando una mezcla gaseosa está saturada de vapor de agua)

TEMPERATURA (grados C)	**PRESION (mm Hg)**
0	4,58
5	6,53
10	9,20
15	12,77
20	17,52
25	23,73
30	31,80
37	**47,04**
40	55,29
100	760

INTENTE RESOLVER LOS PROBLEMAS 1, 2 Y 3 DEL FINAL DEL CAPITULO

Con este dato de la presión de vapor podemos hacer el mismo razonamiento que en la pregunta a)

$PO_2 = (P_{atmosférica} - P_{vapor}) \cdot Vol\ O_2\% / 100$

El ***" Vol O_2 "*** que figura aquí es el del del aire seco (20,98 ≈ 21 %) y

PO_2 (30% hum. y 25 ºC) = (760 - 7,12) . 0,21 ≈ •158 mm Hg

Pregunta d) Una persona subió en el teleférico de Mérida (Venezuela) y en la última estación, cercana a los 5000 metros de altura, sintió todos los síntomas del mal de altura: cefalea, disnea (falta de aire), taquicardia, obnubilación, etc. ¿A qué se debe esto? Los que lo acompañaban dicen que en la altura "hay menos oxígeno": ¿es eso cierto?

Respuesta: La explicación es falsa. Lo que hay, si se quiere hablar de ese modo, es MENOS AIRE y la PRESION ATMOSFERICA es inferior a los 760 mm Hg. Sin embargo, la proporción de O_2 sigue siendo de unos 21 volúmenes %. Como a 5000 metros la presión atmosférica es de 405 mm Hg, la PO_2, suponiendo, para hacer fácil el cálculo, que es aire seco, será:

$PO_2 = P_{atm} . Vol\ O_2\% / 100 = 405\ mm\ Hg . 0,21\ \%$

$PO_2 = 85$ mm Hg

Comparada con la PO_2 del aire seco a nivel del mar, que, como vimos, es de 150 mm Hg, el FLUJO OXIGENO a nivel alveolar estará disminuido y la DISOLUCION DE OXIGENO en plasma también, lo que lo lleva a una HIPOXIA, con sus síntomas característicos. La persona mejora si, aún a esa altura, se le hace respirar oxígeno puro.

- DIFUSION DE OXIGENO A NIVEL ALVEOLAR

Conociendo ahora lo que significa una presión parcial, se puede escribir la Ley de Fick como:

$$Jneto\ O_2 = D \cdot A. \frac{PO_{2(alv)} - PO_{2(cap)}}{\Delta x}$$

donde

TABLA 7.III COMPOSICION DEL AIRE ALVREOLAR EN COMPARACION CON EL AIRE ATMOSFERICO SECO Y HUMEDO

	AIRE ATMOS-FERICO SECO	**AIRE ATMOS-FERICO HUMEDO***	**AIRE ALVEOLAR**
	Presión parcial (mm Hg) y Volumen (5)	**Presión parcial (mm Hg) y Volumen (5)**	**Presión parcial (mm Hg) y Volumen (5)**
O_2	159,44 20,98	149,59 19,68	104 13,06
CO_2	0,30 0,04	0,285 0,0375	40 5,3
N_2	600,25 78,98	563,13 74,06	569 74,9
Vapor de agua	-	47 6,19	47 6,19
Total	760 100	760 100	760 100

* Se refiera al aire en equilibrio con el agua a 37 °C

$PO_{2(alv)}$ es la presión parcial de O_2 en el alvéolo pulmonar

$PO_{2(cap)}$ es la presión parcial de O_2 en capilar pulmonar

Δx es la distancia que hay entre la luz del alvéolo y la luz del capilar

A es el área total de intercambio

D es el coeficiente de difusión del O_2 a través de todas las estructuras que éste atraviesa

- Presión parcial de O_2 en el alvéolo.

En la Tabla 4.III se puede ver la composición del AIRE ALVEOLAR. Es evidente que difiere del aire atmosférico SECO en:

a) Tiene VAPOR DE AGUA a saturación, lo que lo aproxima a la composición del aire húmedo. Esto es debido a que el aire alveolar está en equilibrio con el agua del capilar pulmonar

b) La proporción y presión parcial del O_2 es menor que la del aire, aun la del aire húmedo. Eso es debido a que el aire atmosférico se ha mezclado con el aire que quedó en el espacio muerto y a que el oxígeno que llegó con el aire fresco es continuamente removido hacia la sangre, disminuyendo su concentración en el alvéolo.

c) La proporción y la presión parcial del CO_2 es mayor que la del aire. Esto es debido a la difusión de CO_2 desde la sangre hacia el alvéolo y a que éste no es instantáneamente expulsado hacia el exterior.

- Presión parcial de O_2 en el capilar pulmonar

Si se observa la Fig. 7.8 será fácil deducir que la PO_2 en el capilar no puede ser la misma cuando la sangre recién entra en contacto con el alvéolo que cuando se aleja de él: entrará sangre con bajo PO_2 y saldrá sangre con alto PO_2: la PO_2 cambia de 40 mm Hg hasta 104 mm Hg, punto en que se llega al EQUILIBRIO con la PO_2 del aire alveolar. ¿Cuál sería el valor de PO_2 capilar que habría que poner en la ley de Fick? Es un valor promedio, pero de ninguna manera 104-40/2. Eso se podría hacer sólo si la PO_2 cambiara, de un extremo a otro, en forma lineal. Como no es sí, el valor de la PO_2 capilar está más cerca de 104 mm Hg y, en reposo, se lo suele tomar como próxima a 90 mm Hg.

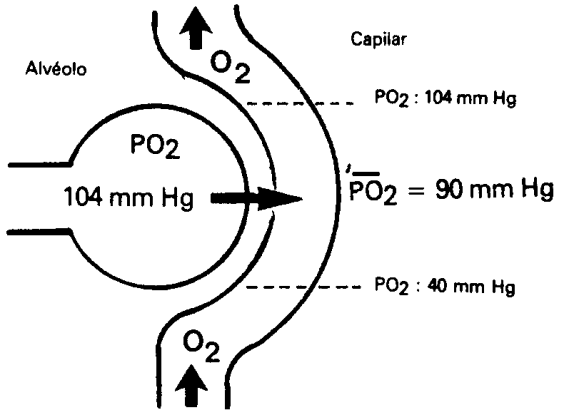


FIG. 7.8 DIFUSION DEL O_2 DE LOS ALVEOLOS A LOS CAPILARES. LA SANGRE QUE PASO POR LOS ALVEOLOS TIENE UNA PO_2 QUE ESTA EN EQUILIBRIO CON LA PO_2 ALVEOLAR. LA PO_2 MEDIA INDICA LA PRESION EN EL CAPILAR QUE SE USA PARA EL CALCULO DE LA DIFERENCIA DE PRESION

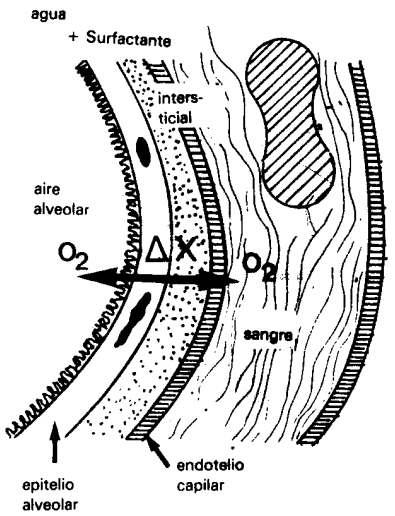


FIG. 7.9 ESQUEMA DE LAS ESTRUCTURAS QUE DEBE ATRAVESAR EL O_2 DESDE LA LUZ ALVEOLAR A LA SANGRE

- Distancia que hay entre la luz del alvéolo y la luz del capilar

La distancia que debe recorrer el O_2 está dada por el espesor de las capas epiteliales y por las capas de liquido que hay a ambos lados (Fig 7.9). En el alvéolo hay una capa de agua que normalmente lo recubre por su cara interior y en esa capa de agua hay moléculas de una sustancia tensioactiva (que modifica la tensión superficial del agua) llamada SURFACTANTE. (Ver nota aparte: PAPEL DEL SURFACTANTE PULMONAR). De todos modos, en un sujeto sano, la distancia Δ x no suele ser mayor a los 0,2 µm.

- Area total de intercambio

La superficie de TODOS los alvéolos es de unos 70 metros cuadrados. Sin embargo no toda esta superficie puede, en un momento dado, ser considerada como funcionante. En primer lugar, no todos los segmentos del pulmón están sometidos a la misma diferencia de presión. Un ejemplo típico lo constituyen las bases pulmonares, donde el descenso del diafragma produce una mayor expansión que en los vértices. En segundo lugar, pueden existir alvéolos que estén recibiendo aire, pero que tengan una perfusión sanguínea insuficiente. En los dos casos, el AREA DE INTERCAMBIO no será la superficie anatómica de los alvéolos. Hay cálculos que indicarían que, EN REPOSO, el área de intercambio FUNCIONALMENTE ACTIVA no es mayor a los 14 m^2.

- **Coeficiente de difusión del O_2**

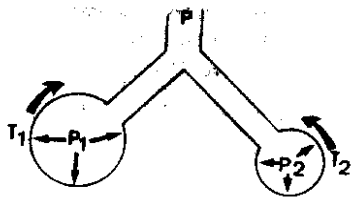
El O_2, como todos los gases, atraviesa sin dificultad, por ser liposoluble, las membranas celulares. En esas condiciones, para la difusión de O_2 desde el alvéolo a la sangre, se da una situación inversa a la que se describió para el Na^+, por ejemplo (Cap. 1): el FACTOR LIMITANTE para la difusión del O_2 no está ahora en la pared celular sino en el AGUA misma. A qué VELOCIDAD "viaja" el O_2 por el agua es lo que hay que saber. Pero, el O_2 que está EN EL ALVEOLO en una fase GASEOSA y, en cambio, en el agua plasmática esta en una fase ACUOSA. ¿Que ha tenido que ocurrir, entonces, antes que el O_2 viaje por el agua? Ha tenido que DISOLVERSE en ella. Se acepta, para lo que estamos discutiendo, que LA DIFUSIBILIDAD DE UN GAS ES DIRECTAMENTE PROPORCIONAL A SU SOLUBILIDAD EN AGUA. En la Tabla 4.IV. se muestran los coeficientes de solubilidad de los diferentes gases. En base a lo anterior podemos decir, por ejemplo, que el CO_2 es 20 veces más DIFUSIBLE que el O_2.

PAPEL DEL SURFACTANTE PULMONAR

Los alvéolos pueden ser considerados como esferas huecas recubiertas, por su interiar, de una capa de AGUA y con un diámetro promedio de 280 µrn. Como esferas tienen una superfice dada por $4\pi r^2$ y un volumen dado por $4/3\pi^3$, lo que hace una relación superficie-volumen S/V = 1/3 r, indicando que cuando más pequeño sea el radio mayor sera la relación supefice volumen, lo que facilita el intercambio gaseoso. Por supuesto que habrá alvéolos más pequeños y alvéolos más grandes, pero lo cierto es que cada uno guarda su volumen constante a través de¡ tiempo. Lo interesante es, como en cualquier esfera no rígida (pornpa de jabón, gota de agua, etc.), que en los alvéolos debe existir, para que se pueda hablar de un diámetro constante, un equilibrio entre la presión P que tiende a distenderlos y la tensión t que tiende a colapsarlos. La **LEY DE LAPLACE** establece que **t = P. r**, donde r es, en este caso, el radio de los alvéolos. Para

$$P_1 = \frac{t_1}{r_1}$$

$$P_2 = \frac{t_1}{r_1}$$



todos los alvéolos pulmonares deberá cornplirse:
Y como la presión es la misma para todos los alvéolos ($P_1 = P_2$),

t/r = cosntante

El problema es que el agua que recubre los alvéolos tiene una tensión superficial constante de alrededor de 70 dinas/cm, y de no existir algún otro factor, los alvéolos de pequeño diámetro tenderían a cerrarse ya que su tensión, para su radio, sería mayor de lo que necesitan para soportar la presión P. El SURFACTANTE es un fosfolípido que está presente en el líquido que recubre el alvéolo y que actúa, como los detergentes, disminuyendo la tensión superficial. La característica notable es que, cuando el radio del alvéolo tiende a disminuir, su efecto es más intenso, por lo que la tensión superficial del agua disminuye. De ese modo, hace que la tensión sea menor en los alvéolos pequeños y estos mantengas su diámetro. La ausencia congénita de surfactante puirnonar da origen a un grave problema pulmonar conocido como SINDROME DE LA MEMBRANA HIALINA.

-

Capacidad de difusión del pulmón

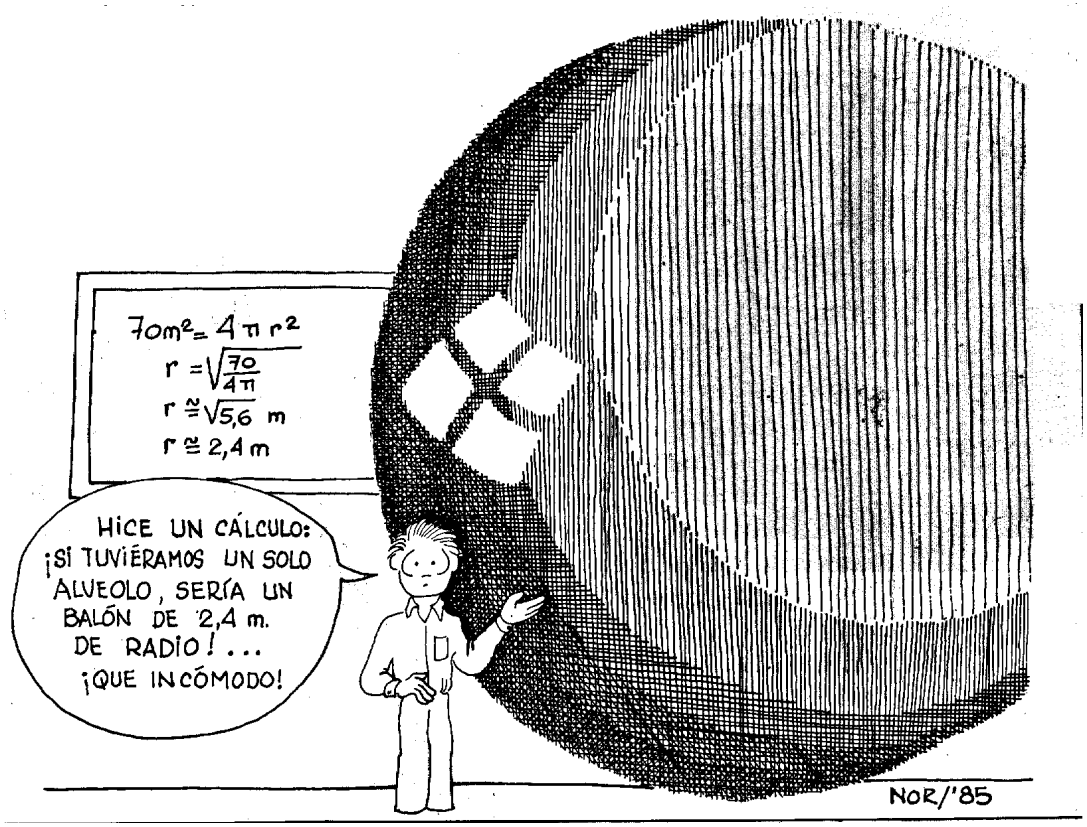
Por lo que se ha visto en los párrafos anteriores, tratar de aplicar, con todas sus variables, la Ley de Fick en un pulmón es mucho más complicado que en los recipientes que usábamos en el Cap. 2. Calcular así un Coeficiente de Difusión o una Permeabilidad es, si no imposible, por lo menos poco real y práctico. Por ello, se calcula lo que se llama la CAPACIDAD DE DIFUSION PULMONAR (DO_2). Así:

$$DO_2 = \frac{\text{mL/min consumidos}}{PO_{2alv} - PO_{2cap}}$$

Si un hombre adulto, en reposo, "gasta" 250 mL de O_2 por minuto y si los valores de PO_2 en el alvéolo y en el capilar son los que ya señaláramos, su DO_2 será:

$$DO2 = \frac{250 \text{ mL/ min de } O_2}{104 \text{ mm Hg} - 9O \text{ mm Hg}} = 17{,}8 \text{ mL . min-1 . mm Hg-1}$$

Los límites normales del DO2 están entre 17 y 20 mL de O2 por minuto y por milímetro de mercurio y cambia en numerosas condiciones fisiológicas y patológicas.



FIN DE LA PARTE 1 DEL CAP. 7 CONTINUA PARTE 2

Capítulo 7 PARTE 2/3

INDICE - Parte 2	Pág.
7.4 TRANSPORTE DE OXIGENO POR LA SANGRE	1
7.5 LA HEMOGLOBINA COMO TRANPORTADOR DEL O_2 EN LOS GLOBULOS ROJOS.	4
- La relación entre el oxígeno y la hemoglobina es de 4 a 1	5
- Significado de la PO_2 en presencia y en ausencia de Hb	8

7.4 TRANSPORTE DE OXIGENO POR LA SANGRE

Para tratar de entender cómo el oxígeno es transportado, vamos ahora a MEDIR, en una persona, algunos elementos de la fisiología respiratoria. Para ello, por punción de la arteria femoral, obtengamos una muestra de sangre arterial y, por punción de una vena del pliegue del codo, una muestra de sangre venosa. En ambos casos, con un electrodo de O_2, determinemos la PO_2. Ahora hacemos que la persona respire en un espirómetro y medimos el consumo de O_2 (Ver las Notas Aparte "COMO SE MIDE EL CONSUMO DE OXIGENO EN UN HOMBRE" y "COMO SE MIDE LA PO_2 EN UNA MUESTRA DE SANGRE O DE AIRE") En un adulto sano, los valores habituales son:

1) CONSUMO de O_2: 250 mL/min.

2) PO_2 ARTERIAL (PaO_2): 100 mm Hg

3) PO_2 VENOSA (PvO_2): 40 mm Hg

Lo primero que nos llama la atención es la PaO_2 de 100 mm Hg, cuando, en la Fig. 7.8 se mostraba un valor de 104 mm Hg como la PO_2 en el **extremo distal** del capilar pulmonar. ¿Cómo es que salió del pulmón con 104 y llega a una arteria, como la femoral, con 100?. Esto es debido a la existencia de zonas del pulmón donde la sangre venosa (que viene por la arteria pulmonar) pasa directamente a las venas pulmonares, sin pasar por un alvéolo, que es la zona de intercambio gaseoso. Entonces, a la sangre que SI paso por los alveolos, con 104 mm Hg de PO_2**,** se le mezcla una cierta proporción de sangre con 40 mm Hg, dando un valor, medido en una arteria periférica, un poco más bajo. Aceptando, entonces, la cifra de 100 mm Hg de PaO_2 y sabiendo que el hombre tiene un VOLUMEN MINUTO cardíaco de alrededor de 5000 mL/min, podemos, muy sencillamente, que la RESPIRACION, en este hombre, le proveyó, en 1 minuto, 25O mL de O_2 que determinaron que la sangre arterial alcanzara una PaO_2 de 100 mm Hg. Al llegar a los capilares periféricos, estos 250 mL de O_2 fueron entregados a los tejidos, por lo que la presión parcial de

oxigeno cayó hasta una PvO_2 de 40 mm Hg.- Como el volumen minuto cardiaco es de 5 litros, es forzoso decir que 5 litros de sangre entregan a los tejidos 250 mL de O_2**.** Por lo tanto, CADA LITRO de sangre aporta 250/5 = 50 mL de O_2 por minuto.

- Contenido de O_2 del plasma y de la sangre

Si ya sabemos que la SANGRE debe aportar, a los tejidos y estando el sujeto en reposo, 50 mL de O_2 / L, veamos ahora si podemos averiguar dónde estaban esos 50 mL. ¿en el plasma, en los glóbulos, en ambos? Para ello, tomamos la muestra de sangre arterial y, sin exponerla al aire, separamos el plasma de los glóbulos. Luego, del **PLASMA** extraemos todo el O_2 que pueda contener. ¿Cómo se puede EXTRAER todo el O_2? Simplemente colocándolo en una cámara al vacío: todos los gases DISUELTOS en el plasma se irán al compartimiento donde se hizo el vacío (Ver METODO DE VAN SLAYKE) Midiendo el VOLUMEN de O_2 extraído sabremos cuanto O_2 contenía el plasma. El resultado es sorprendente: sólo obtenemos **unos 3 mL de O_2 por cada litro de plasma.** Este bajo contenido de O_2 en plasma se debe, como ya lo sabemos, a la baja solubilidad de los gases, en general, en agua.

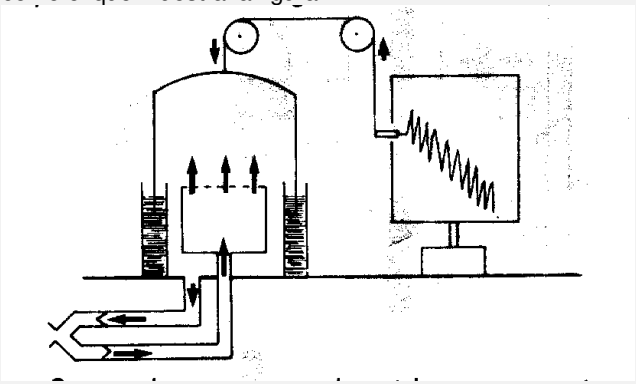
El coeficiente α de solubilidad del O_2 en agua o en plasma debe entenderse como la cantidad máxima de moléculas de O_2 que pueden entrar en solución, por cada litro de agua, cuando la presión es de 1 atmósfera. Esta cantidad cambia con la temperatura, siendo MENOR la solubilidad cuanto MAYOR sea la temperatura. La cosa se complica porque, en vez de usar moles de O_2, es tradicional usar mililitros de O_2 y eso es un volumen que cambia con la presión y la temperatura. Veamos el caso concreto del O_2: a 37 ºC, la temperatura corporal, y a 1 atmósfera, la presión en el alvéolo, se disuelven (Fig. 7.10) 0,0272 mL de O_2 por cada mL de plasma. ¿Este mismo volumen, a 1 atm, pero a 0 ºC, cuántos mililitros son? Si:

$$\frac{V_1}{V_2} = \frac{T_1}{T_2}$$

$$V_2 = \frac{V_1 \cdot T_2}{T_1} = \frac{0{,}0272 \text{ mL} \cdot 273 \text{ º K}}{310 \text{ ºK}} = 0{,}024 \text{ mL}$$

COMO SE MIDE EL CONSUMO DE OXIGENO EN UN HOMBRE

El volumen de O_2 que una persona consume en un tiempo dado es bastante sencillo de medir usando un aparato como el que muestra la figura



Se trata de una campana de metal que se encuentra suspendida por medio de poleas y un contrapeso, de modo que puede subir o bajar con poca resistencia. Esta campana está colocada en un cilindro de doble pared, donde hay agua para que actúe como sello. En el interior del cilindro se coloca un recipiente con cal sodada, KOH o cualquier otra sustancia capaz de absorber $C0_2$ y se lo llena con AIRE. A este recipiente están conectadas dos mangueras provistas de válvulas y que se unen en una boquilla. Se instruye al sujeto que respire normalmente, se lo cierra la nariz con una pinza y se le coloca la boquilla en la boca. En cada inspiración tomará aire de la campana y el aire espirado, por el otro tubo, irá también a la campana. Como el contenido de $C0_2$ en el aire atmosférico es muy bajo, el $C0_2$ espirado queda en la sustancia absorbente y siendo que no hay consumo de N_2 (es inerte), la campana irá descendiendo a medida que se vaya consumiendo el 0_2. Con un sistema de registro apropiado se puede conocer el 0_2 consumido en cada respiración y el total en un cierto período. Con dispositivos tan simples como éste es que se obtuvo el dato de que un hombre consume, si no está haciendo ejercicio, unos 250 mL de 0_2 por minuto.

La Tabla 7.IV están los mililitros de O_2, CO_2 y N_2 que se disuelven a 37 ºC, pero ya reducidos a 0 ºC y que se los conoce con el nombre de **coeficientes de solubilidad.**

En el alvéolo hay una PO_2 de 100 mm Hg, qué expresado en atmósferas

760 mm Hg..... .... 1 atm
100 mm Hg ..... x = 0,132 atm

por lo que concentración de O_2 disuelto en plasma se puede calcular como:

O_2 disuelto = coef.solub. x PO_2 (en atm)

$$O_2 \text{ disuelto} = 0{,}024 \text{ mL } O_2/\text{ mL plasma.atm} \quad \frac{PO_2 \text{ Alv}}{P_{atm}}$$

$$= 0{,}024 \cdot 0{,}132 = 0{,}003 \text{ mL } O_2 / \text{ mL plasma}$$

$$= 0{,}003 \text{ L } O_2/ \text{ L de plasma} = 3 \text{ mL } O_2 / \text{ L de plasma}$$

Como en 5 litros de sangre hay 5 (1-Hematocrito) = 5 . 0,55 = 2,75 litros de plasma y como cada litro sólo se puede entregar 3 mL de O_2, el MAXIMO que el plasma podría entregar a los tejidos sería 3 . 2,75 = 8,25 mL de O_2 por minuto.Obviamente, no hay posibilidades que el O_2 sea transportado desde los pulmones a los tejidos sólo en base a su disolución física en el agua plasmática. Piénsese que, si así fuera, para entregar 250 mL de O_2 por minuto, habría que, como lo dijimos al comienzo del capítulo, "vaciar" de O_2, en 1 minuto, 89 litros de plasma. Como esto es imposible, hay que mirar qué pasa con la **SANGRE** arterial entera. Si se la coloca, como al plasma, en un cámara al vacío, se obtiene un volumen de O_2 que, reducido a 0 ºC Y 760 mm Hg, es de alrededor de 20 mL por cada 100 mL de SANGRE (20 Volúmenes %) o, lo que es lo mismo, 200 mL de O_2 por cada litro de sangre.

Ahora si es posible: hay que "vaciar", para entregárselo a los tejidos, el O_2 de 1,25 litros de sangre en 1 minuto. ¿Dónde ocurre este "vaciamiento? En los capilares, claro, cuando el O_2 se va a los tejidos

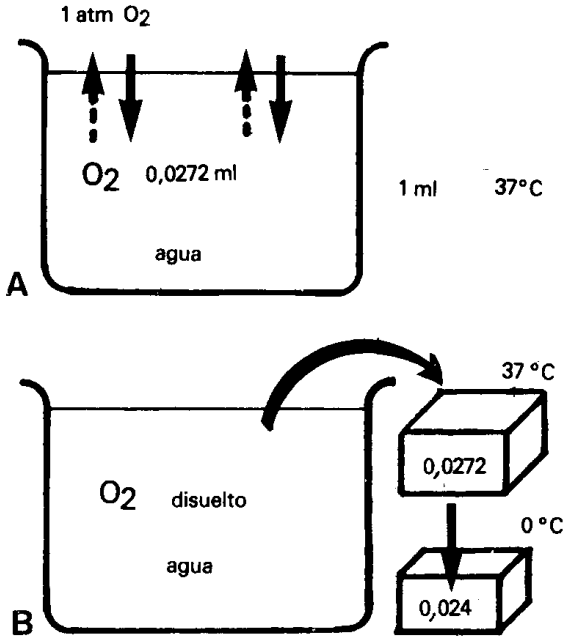


FIG. 7.10 a) EL VOLUMEN DE O_2 DISUELTO A 37 °C Y 1 atm ES DE 0,0272 mL/mL DE PLASMA.; B) EL VOLUMEN DISUELO ES DE 0,O24 mL DE OXÍGENO POR mL DE PLASMA CUANDO SE LO EXPRESA A 0 °C.

TABLA 7.11 SOLUBILIDAD DE LOS DIFERENTES GASES EN AGUA

Gas	mL O2 / mL plasma
OXIGENO	0,024
DIOXIDO DE CARBONO	0,57
MONOXIDO DE CARBONO	0,078
NITROGENO	0,012

Datos tomados de Guyton A,. Tratado de Fisología Mëdica. 8a. Ed. 1992 , 1992, Madrid

y la sangre arterial se convierte en sangre venosa. Un aporte de 50 mL de O_2 por cada litro de sangre es, ahora, razonable, ya que hay 200 mL de O_2 por litro de sangre. ¿Cuánto O_2 queda en la sangre venosa? Simplemente 200-50 = 150 mL de O_2 /L de sangre venosa (15 volúmenes %).

Todo esto que dijimos se comprueba extrayendo todo el O_2 de una muestra venosa: su CONTENIDO de O_2 es de 15 Volúmenes %. En otras palabras, si la sangre arterial tiene 20 Vol % de O_2 y la sangre venosa tiene 15 Vol %, quiere decir que por cada litro de sangre arterial que pasa por los capilares, se "pierden" 50 mL de O_2. Como pasan 5 L/min, se pierden 250 mL de O_2 por minuto, que es el consumo medido en el espirómetro. **En conclusión**, podemos decir que 1 litro de sangre arterial TRANSPORTA menos del 1 % del O_2 en forma disuelta en el plasma, mientras que el 99 % lo hace a través de algún factor que está en los glóbulos.

7.5 LA HEMOGLOBINA COMO TRANPORTADOR DEL O_2 EN LOS GLÓBULOS ROJOS.

El "factor" que está en los glóbulos y que tranporta O_2 es la HEMOGLOBINA (**Hb**), una proteína que está en el interior de las eritrocitos.

Para estudiar el comportamiento de la Hb, lo primero que se puede hacer es tomar varias muestras de sangre de UNA PERSONA SANA, con una CONCENTRACIÓN DE Hb en sangre que sea NORMAL (15 g de Hb por 100 mL de sangre) y exponerlas a mezclas de gases con DIFERENTES PO_2. Luego, medir, en cada una, el CONTENIDO de O_2 (Fig. 7.11). Se puede ver que el contenido de O_2 tiene un máximo alrededor de los 120 mm Hg de PO_2, con un contenido de O_2 de 20,6 Vol %. Por lo tanto, prácticamente no hay diferencia si se expone la sangre a un ambiente de O_2 puro (PO_2 = 760 mm Hg) o a un ambiente con aire (PO_2 = 150 mm Hg). Para valores de PO_2 inferiores a los 100 mm Hg el contenido de O_2 comienza a descender casi linealmente. Eso sugiere que hay un equilibrio entre el O_2 ligado a la Hb y la PO_2 ambiente: si la PO_2 aumenta, se fija más O_2; si la PO_2 disminuye, el O_2 es liberado. Por eso esta curva se llama de ***DISOCIACION DE LA Hb.***

Lo habitual, para construir este tipo de curvas, es tomar el contenido de O_2 cuando la sangre es expuesta al aire o, mejor aún, cuando la muestra está en una atmósfera de O_2 puro y llamar a ese punto **"100% de saturación"**. A partir de allí se puede construir la curva de la Fig.

MEDICION DEL CONTENIDO DE 02 POR ESPECTROFOTOMETRIA

Para medir el contenido da 02 de una muestra de sangre hay que extraer, por vacío, todos los gases, absorber, con sustancias apropiadas, cada uno de ellos y determinar los volúmenes (Ver MÉTODO DE VAN SLYKE) . Este es un proceso engorroso de realizar en la práctica, por lo que se buscó utilizar algo más sencillo. Todos sabemos que la SANGRE ARTERIAL, con ALTO CONTENIDO de 02 y ALTO P02, tiene un color ROJO ESCARLATA, mientras que la SANGRE VENOSA, con BAJO CONTENIDO y BAJO P02, tiene un color ROJO VINOSO, más azulado. Eso que nos dice el ojo, lo podemos cuantificar con un espectrofotómetro. La idea es medir la absorbancia de DOS muestras de sangre: una con 0 de oxígeno (0% de saturación) y la otra expuesta al aire durante un tiempo (100% de saturación). Como se- mostró en la Fig. 7.13 hay un cambio notable entre uno y otro estado. Si ahora colocamos en el espectrofotómetro una muestra cuyo porcentaje de saturación desconocemos, podemos medir la absorbacia y saber la saturación.

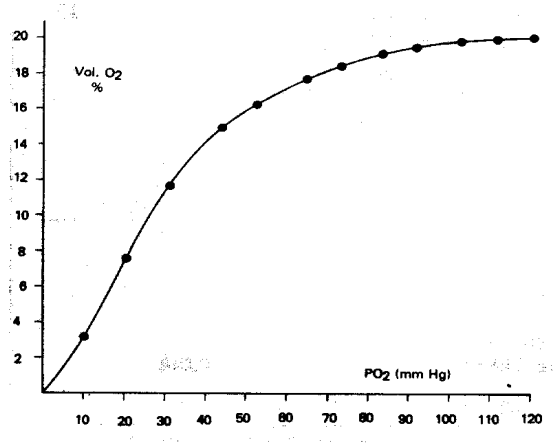


FIG. 7.11 CURVA DEL CONTENIDO DE O2 DE MUESTRAS DE SANGRE SOMETIDAS A DIFERENTES PRESIONES PARCIALES DE DE O2. SATURACION = 20,6 mL DE O2 POR CADA 100 mL DE SANGRE

7.13. En ella se ve que cuando la PO_2 es de 100 mm Hg, la presión parcial en sangre arterial, la SATURACION es del 97% - **Cantidad de O_2 transportado por la Hb**

Cuando la curva de Vol % vs. PO_2 se expresa en % de saturación hay que tener en cuenta si el sujeto tiene o no la concentración habitual de Hb. Una persona sana tiene unos 14-15 g de Hb por cada 100 mL de sangre pero, en un ANEMICO, la concentración de Hb puede ser más baja, digamos, 8 g % de Hb. Sin embargo, la ***CURVA DE SATURACION*** es exactamente la misma, ya que es un porcentaje del total. Ahora bien, con 97% de saturación, si el sujeto tiene sus 15 g % de Hb, su sangre contendrá los 20 Vol % que le corresponden, lo que permite afirmar que:

EN CONDICIONES NORMALES SE TRANSPORTAN 20 VOL% POR CADA 15 g Hb. ES DECIR QUE CADA GRAMO DE HEMOGLOBINA TRANSPORTA 1,33 mL O_2.

En un anémico, la Hb sigue transportando 1,33 mL O_2 /g Hb, pero, si tiene 8 g%, tendrá sólo 10,72 Vol% de O_2.

- La relación entre el oxígeno y la hemoglobina es de 4 a 1

Es bastante fácil asegurar, en base a los datos aportados, que cada gramo de Hb "acepta" 1,33 mL de O_2. Algo más complicado es cuando se quiere dar la relación estequeométrica entre ambos, es decir, qué relación hay entre los moles de Hb y los moles de O_2.

Esto se resuelve sabiendo que el peso molecular de la Hb es de 64450 daltons (g/mol) y que su concentración normal es de 15 g% (150 g/L). Por lo tanto:

64450 g Hb.... 1 mol

150 g Hb.... x = 2,327. 10^{-3} mol de Hb

y como cuando la PO_2 es de 100 mm Hg esa cantidad de Hb está asociada con 20 Vol % de O_2

2,327. 10^{-3} mol Hb ... 200 mL O_2

1 mol Hb ... x = 85947,5 mL O_2

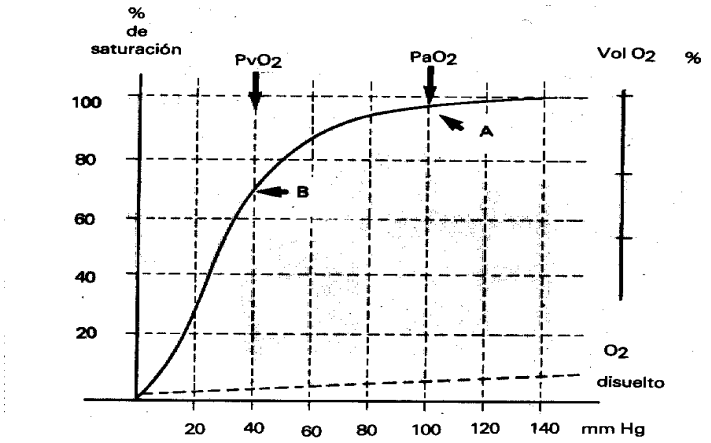


FIG. 7.12 CURVA DEL CONTENIDO DE O_2 EXPRESADA COMO PORCENTAJE DE SATURACION. A) SANGRE ARTERIAL, B) SANGRE VENOSA

IMPORTANCIA DE LA FORMA SIGMOIDEA DE LA CURVA DE DISOCIACION DE LA HEMOGLOBINA

La forma de S de la curva de asociación y disociación de la Hb con el oxígeno tiene mucha importancia, ya que establece dos zonas de seguridad y una zona de "buena descarga". La primera la podemos ubicar desde el punto A de la Fig. 7.12 hacia la derecha, hacia donde la P0$_2$ es más elevada. Allí, grandes cambios en la P02 significarán sólo pequeños cambios in la cantidad de 0$_2$ unida a la Hb. De ese modo, un individuo que, por cualquier causa, HIPERVENTILE, por ejemplo, puede tener una P02 alveolar más elevada, ya que su espacio muerto disminuye, pero la cantidad de HbO2 seguirá siendo aproximadamente la misma. De la misma manera, y este es quizás más importante, si por problemas respiratorios su P0$_2$ alveolar disminuye, mientras ese cambio no sea importante, la HbO$_2$, la saturación y los volúmenes de 0$_2$ se mantendrán constantes. En el otro extremo, por debajo de 40 mm Hg (punto B), la Hb tiene todavía buenas condiciones para seguir liberando 0$_2$. Eso quiere decir que la sangre venosa no vuelve totalmente desprovista de 0$_2$ Y si los requerimientos de 0$_2$ de un órgano, o de todo el cuerpo, aumentan, la Hb sigue en condiciones de entregar oxígeno. La zona de "buena descarga" será toda aquella porción de la curva en la que pequeños cambios en la P02 determinan grandes cambios en la saturación de Hb y comprende toda la zona entro la PaO2 Y la PvO2 Y también hasta 20 mm Hg de P02.

Si ahora calculamos los MOLES que debe haber para que, a 0 ºC y 760 mm Hg, el O_2 ocupe ese VOLUMEN

$$P.V = R . T . n \qquad n = \frac{P . V}{R . T}$$

$$n = \frac{1\ atm . 85{,}9475\ L}{0{,}082\ L . atm^{-1} . mol^{-1} . ºK^{-1} . 273\ ºK} = 3{,}84\ mol$$

Como a la PO_2 de 100 mm Hg la saturación es del 97%, para una saturación del 100 % la relación será, aproximadamente, de:

1 MOL de Hb $\leftrightarrow$ 4 MOL de O_2

- La estructura de la Hb explica porqué puede asociarse con 4 O_2

La HEMOGLOBINA es una molécula proteína de un peso molecular de 64450. Una idea de su estructura y cómo ella se liga al O_2 la podemos tener si seguimos, de una manera MUY simplificada, su síntesis:

1) A partir de 2 moléculas de acetato ($C_2H_3O_2^-$) se forma 1 molécula de ácido α-cetoglutárico

2) 2 moléculas de α-cetoglutárico se unen con 1 de glicina para dar un grupo PIRROL (Fig.7.13)

3) 4 grupos pirrólicos se unen para dar 1 molécula de PROTOPORFIRINA III.

4) La Protoporfirina se une con un átomo de Hierro que tiene 6 valencias, de las cuales los grupos pirrólicos ocupan 4, por lo que queda como Fe++ (ferroso). El grupo formado por la Protoporfirina III y el hierro se llama grupo HEM (que significa sangre), que queda con 2 valencias libres (Fig. 7.14)

5) 4 grupos hem se unen, a través de 1 de estas valencias, con una GLOBINA, un tipo de proteína, para dar HEMOGLOBINA. La otra valencia de cada uno de los grupos hem PUEDE, si existe oxigeno en el medio, unirse en forma reversible con una molécula de O_2

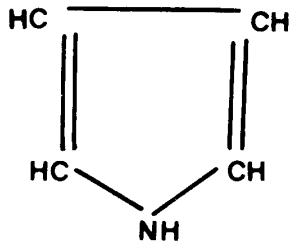


FIG. 7.13 ESTRUCTURA DE UN GRUPO PIRROL

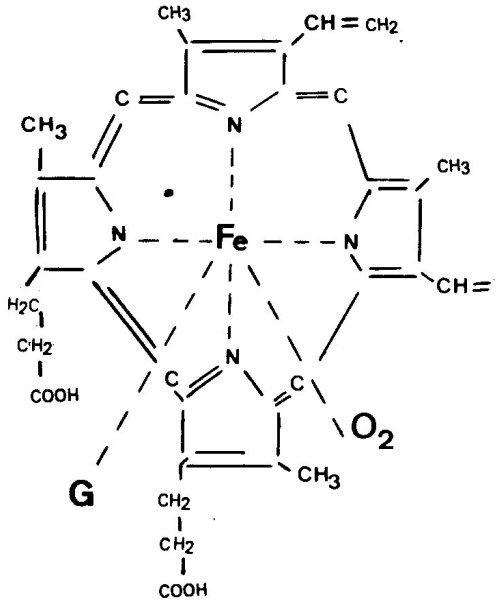


FIG. 7.14 ESTRUCTURA DEL GRUPO HEM, CON 4 GRUPOS PIRROIL UNIDOS A UN ATOMO DE HIERRO QUE SE UNE A SU VEZ CON O2 Y A UNA PROTEINA (GLOBINA)

(oxigenación), dando lo que se conoce como OXIHEMO - GLOBINA (HbO_2). Una representación de todas estas combinaciones de grupos químicos se puede ver en la Fig. 7.14 y 7.15

EN RESUMEN, QUE CADA MOLECULA DE HEMOGLOBINA SE PUEDE UNIR EN FORMA REVERSIBLE CON 4 MOLECULAS DE O_2 DE ACUERDO A:

$$4\ O_2 + Hb \leftrightarrow Hb_4\ O_2$$

- Análisis de la curva de disociación de la Hb.

La relación entre PO_2 y contenido de O_2 o entre PO_2 y % saturación, que se ha mostrado en la Fig 7.13, tiene algunas características muy importantes que deben ser analizadas "leyendo" cuidadosamente la curva:

1) Si se levanta una vertical en 100 mm Hg de PO_2, la PaO_2, se ve, como ya se dijo, que el contenido de O_2 es de 20 Vol % y la saturación del 97%.

2) Si se levanta una vertical en 40 mm Hg de PO_2, la PvO_2 o presión parcial de O_2 en la sangre venosa, se ve que el contenido de O_2 es de 15 Vol % y la saturación es de un 75%.

3) El O_2 físicamente disuelto en plasma tiene una pendiente muy baja y, en todo el rango fisiológico, no hay prácticamente diferencia entre el O_2 total (plasma + glóbulos) y el O_2 unido a la Hb de los glóbulos. Por eso se puede hablar, directamente, de SATURACIÓN de la Hb (en vez de saturación de la sangre) cuando se construye esta curva con sangre entera.

4) La curva es SIGMOIDEA (en forma de S), por lo que, a bajas PO_2, la Hb toma proporcionalmente MENOS O_2 que en el rango fisiológico, entre la PvO_2 y la PaO_2. Por supuesto, también toma proporcionalmente menos por encima de 100 mm Hg.

Ahora podemos usar esta curva para seguir el "viaje" del O_2 desde los pulmones a los tejidos y vuelta. Podemos comenzar en el punto A de la curva de la Fig.7.16. Allí la PO_2 es de 100 mm Hg, la de la sangre arterial y la Hb tiene una cantidad de O_2 que esta en EQUILIBRIO con esa presión. ¿Qué significa, en este caso, que está en equilibrio? Que si la PO_2 disminuye, la Hb "soltara" oxígeno hacia el

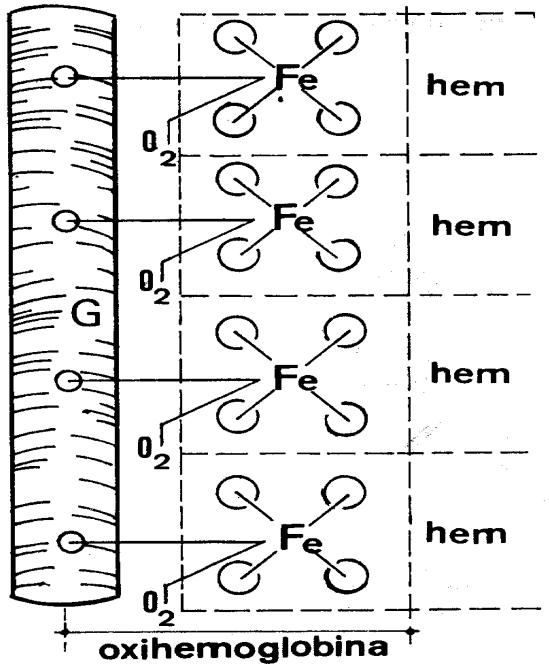


FIG. 7.15 ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA: 4 GRUPOS PIRROL SE ENCUENTRAN UNIDOS A LA GLOBINA Y CADA UNO, A SU VEZ, SE UNE A UN O_2

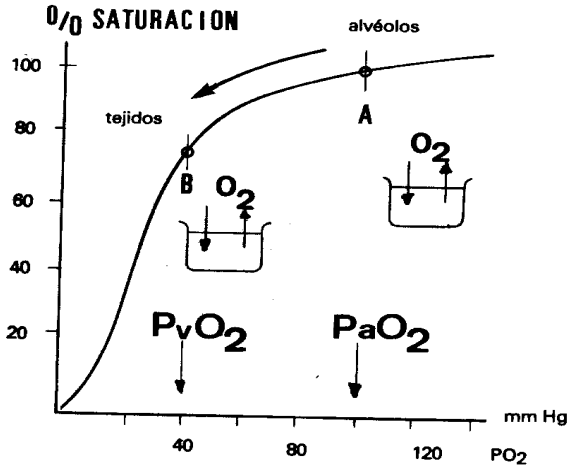


FIG. 7.16 ASOCIACION Y DISOCIACION DE LA Hb A DIFERENTES PO_2

plasma y su saturación disminuirá. Eso es lo que ocurre cuando la sangre arterial llega a los capilares: allí hay una PO_2 más cercana alos 40 mm Hg que a 100 mm Hg y, si caminamos sobre la curva hasta el punto B, nos encontramos con una saturación del 75 % y, claro, la Hb ha liberado 5 vol % de O_2. Con esa PO_2 y esa saturación, la Hb vuelve a los pulmones, donde el ciclo recomienza.

- Significado de la PO_2 en presencia y en ausencia de Hb

A veces no queda claro qué es lo que mide la PO_2 cuando hay Hb en el medio y cuando no la hay. EN AMBOS CASOS MIDE LA CONCENTRACIÓN DE O_2 DISUELTO EN EL AGUA PLASMATICA. La diferencia está en que la Hb actúa como un reservorio de O_2 y lo va soltando a medida que la PO_2 baja. El siguiente es un experimento clásico, muy ilustrativo (Fig. 7.17) En A hay un recipiente con agua y, sobre ella, una atmósfera de aire a 760 mm Hg, por lo que la PO_2 en el aire y en el agua es de 150 mm Hg. La concentración de O_2 en el agua es baja, sólo unos 3 mL por litro. Ahora se agrega (recipiente B) Hb al agua. Rápidamente la Hb tomara O_2 del que está disuelto en el agua y la PO_2 del agua TENDERA a bajar. Sin embargo, rápidamente entra más O_2 desde el aire y la PO_2 se sigue manteniendo en 150 mm Hg. La **cantidad total de O_2** en esta mezcla es ahora mucho **mayor**, y, si se pusieron 150 g de Hb por litro de agua, habrá 200 mL de O_2. Sin embargo, con Hb o sin Hb, la **PO_2 sigue siendo de 150 mm Hg.**

- La afinidad de la Hb por el O_2 y el desplazamiento de la curva de disociación

La AFINIDAD de la Hb por el O_2 se determina, del mismo modo que entre un agonista y un receptor, midiendo la concentración necesaria para obtener el 50% del efecto máximo. En este caso, la concentración es la $P0_2$ y el efecto es la saturación de la Hb. De la Fig. 7.13 se deduce que esa $P0_2$ (llamada también ***P50***) es de 27 mm Hg. Mientras la curva mantenga su forma sigmoidea, podremos hablar de DESPLAZAMIENTO A LA DERECHA (curva 3 en la Fig. 7.18) o de DESPLAZAMIENTO A LA IZQUIERDA (curva 1). En la curva 3 la afinidad ha disminuido con respecto a la curva 2, ya que se necesita más $P0_2$ para lograr el mismo porcentaje de saturación. En la curva 1, por el contrario, la afinidad ha aumentado, ya que se necesita menos $P0_2$ para obtener la misma saturación. ¿Cuáles serían, al menos teóricamente, las propiedades IDEALES de un transportador de O_2, como lo es la Hb. Pues que su afinidad aumentara cuando tiene que tomar oxígeno, como cuando pasa por los pulmones, y que su afinidad disminuyera cuando tiene que soltarlo, como cuando pasa por los

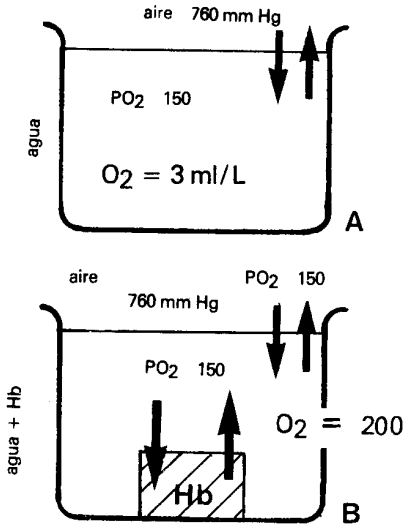


FIG. 7.17 EN a) EL O2 DEL AGUA Y EL AIRE ESTAN EN EQUILIBRIO (IGUALES PO_2) Y EL CONTENIDO FDE O2 ES BAJO. EN b) EL CONTENIDO AUMENTA DE 3 A 200 mL DE O_2 POR EL AGREGADO DE Hb, PERO LA PO_2 NO CAMBIA

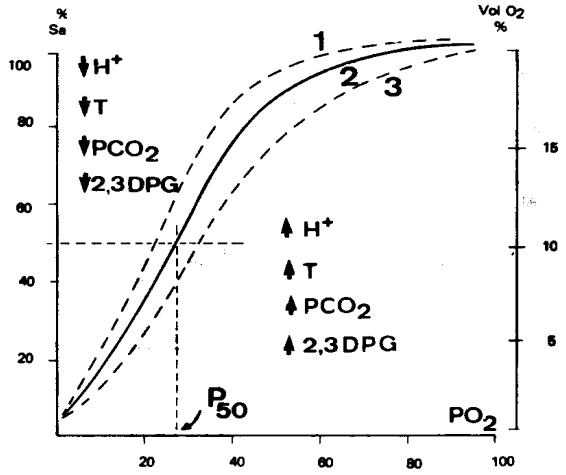


FIG. 7.18 INFLUENCIA DE DIVERSOS FACTORES SOBRE LA AFINIDAD DE LA Hb POR EL OXÍGENO (Explicación en el texto)

tejidos. Para la Hb, la AFINIDAD DISMINUYE, la curva se corre a la derecha y la P50 aumenta cuando:

a) aumenta la concentración de H^+ en el medio: se lo conoce con el nombre de ***EFECTO BOHR***.

b) aumenta la PCO_2.

c) aumenta la temperatura

d) aumenta la concentración, dentro del glóbulo rojo, del 2,3 - difosfoglicerato

La AFINIDAD AUMENTA, la curva se corre a la izquierda y la P50 disminuye cuando los factores anteriores disminuyen.

a) **Efecto Bohr**: sería debido a que, ***de alguna manera***, el H^+ compite con el O_2 por le molécula de Hb (no es una competición directa sino un ***efecto alostérico*** - Ver Cap. 8). Un aumento de su concentración, al disminuir la afinidad de la Hb por el O_2, aumenta le liberación de O_2. En los tejidos, el pH es ligeramente más ácido que a nivel pulmonar, debido a la mayor PCO_2.

b) PCO_2: El CO_2 que se produce en los tejidos pasa al agua intersticial y al agua plasmática. Allí se hidrata, dando ácido carbónico, acuerdo a:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2C0_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

El efecto del CO_2 sobre le afinidad de la Hb se debe el aumento de concentración de H^+.

c) Temperatura: A una determinada PO_2, un aumento de la temperatura aumenta la disociación . Sin embargo, es un efecto de poca significación fisiológica ya que para observarlo los cambios de temperatura deben ser grandes, más allá de los que se encuentren en condiciones habituales.

d) 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG): ésta es una sustancia que se encuentra en alta concentración en los eritrocitos, mientras que, en otras células, es prácticamente indetectable. Lo primero que llamó la atención acerca de ella fue el hecho de que la hemoglobina desnuda, es decir la que se coloca en solución fuera de los glóbulos, tiene una

LA ACCION DEL 2,3-DPG ES A TRAVES DE UN EFECTO ALOSTERICO

Si dos moléculas se unen, como en los casos de un transportador con su molécula transportada, el de una enzima con su sustrato o, como vimos, el de la Hb con el 02, siempre hay posibilidades de que exista una sustancia que compita POR EL MISMO SITIO. Ese sería el caso de las inhibiciones competitivas y no competitivas. Una situación distinta es cuando hay un EFECTO ALOSTERICO NEGATIVO: la afinidad, por ejemplo, de la Hb por el 02, está disminuida en presencia de 2,3- DPG, pero sin éste ocupe sitios que debía ocupar el 02. Ocupa OTRO SITIO dentro de la molécula de Hb y de allí el nombre de ALOSTERICO para este efecto (alo = diferente, otra). En un efecto alostérico positivo, la afinidad aumenta. ¿Cómo se sabe que un efecto es alostórica? ¿A qué se debe este efecto? Se podría señalar "cambios confor-rnacionales" en la molécula de Hb, pero ese no explica nada. En realidad no es posible hablar de alosterismo sin describir todo lo que se conoce de cinética enzimática, Kemes, Vemes, etc., cosa que escapa a los objetivos de este libro. Por suerte para el estudiante, todo está en los buenos libros de Bioquímica.

afinidad por el O_2 mayor que la Hb que se encuentre dentro de los eritrocitos. La reacción sería:

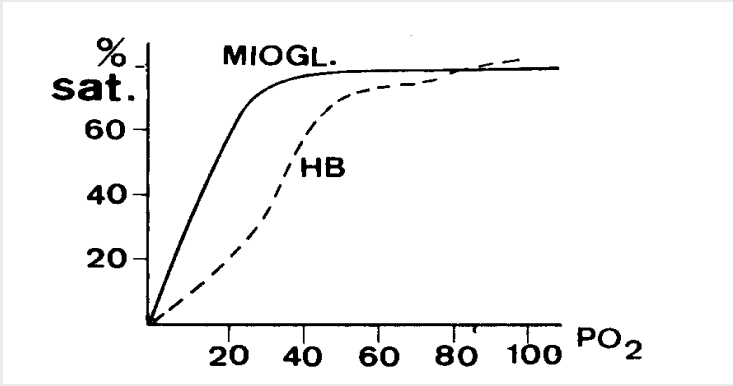
$$HbO_2 + 2{,}3\ DPG \leftrightarrow Hb\text{-}2{,}3\ DPG + 2\ O_2$$

Hay una acción competitiva del 2,3 DPG, que desplaza al O_2, por lo que la afinidad disminuye en presencia de 2,3 DPG.

El 2,3 DPG aumenta en el ejercicio, cuando el sujeto sube a alturas y en las anemias. Su concentración disminuye en las acidosis.

EL FENOMENO DE COOPERATIVIDAD EXPLICA LA FORMA SIGMOIDEA DE LA CURVA DE DISOCIACION DE LA Hb

Lo más llamativo de la curva de disociación de la Hb es que tiene una forma sigmoidea aun cuando los dos ejes (% de saturación Y $P0_2$) sean escalas uniformes (gráfico cartesiano). Recuérdese que cuando hablarnos de sitios y de afinidades indicamos que esta forma de curva aparecía cuando se gratificaba en escala logaritmica en el eje x. Para la Hb, en base a su curva de saturación, debe aceptarse que la AFINIDAD de la Hb por el 0_2 no es la misma en todo el rango de $P0_2$. En la Fig. 7.12 se puede ver que para $P0_2$ bajas la afinidad es baja, ya que se necesita una $\Delta P0_2$ relativamente gran de para obtener un cambio en la saturación. Luego la afinidad aumenta y, en el rango fisiológico, la pendiente es bastante empinada, indicando un afinidad aún mayor. Por último, como es lógico, se satura cuando todos los sitios están ocupados. Sabiendo que la Hb tiene 4 sitios donde se puede unir con el 0_2, se puede pensar que todos los sitios NO tienen la misma afinidad: la idea sería que cuando el 0_2 ocupa el primer sitio en la molécula de Hb, aumenta la afinidad del segundo sitio, que la ocupación de éste aumenta la del tercero, etc.



Este fenómeno es conocido con el nombre de COOPERATIVIDAD, a indica que cada unidad o grupo hem, encargado de tornar el 02, no actúa, en la molécula de Hb, en forma independiente. Por eso se puede afirmar que UNA MOLECULA DE HEMOGLOBINA CON 4 GRUPOS HEM NO ES LO MISMO QUE CUATRO MOLECULAS CON UN GRUPO HEM CADA UNA. Este sería el caso de la MIOBLOBINA, una molécula muy parecida a la Hb que se encuentra en las células musculares y tiene 1 solo grupo hem por molécula. Su curva es, como se muestra en la figura, una hipérbola y no una sigmoidea. La alta afinidad de la mioglobina por el oxígeno a bajos valores de PO_2 es muy útil, cuando, a causa de un ejercicio intenso, el suministro de O_2 al músculo (y su PO_2) es bajo. En esas condiciones la mioglobina aún puede tomar O_2, mientras que la Hb ya lo ha liberado totalmente

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAP. 7 CONTINUA PARTE 3

Capítulo 7 PARTE 3/3

7.6 VIAJE DEL DIOXIDO DE CARBONO DE LAS CELULAS AL AIRE

Después de haber seguido el O_2 desde los pulmones a las células, le toca el turno al CO_2 en su viaje en sentido inverso. Es frecuente ver que se presta poca importancia a esta aspecto de la respiración, posiblemente porque profesores y alumnos hemos quedado agotados con los problemas del oxígeno. Sin embargo, debe recordarse la definición que se da en clínica a INSUFICIENCIA RESPIRATORIA: es lo que ocurre cuando la presión parcial de O_2 arteriial cae de 50 mm Hg o la presión parcial de CO_2 sube por encima de los 50 mm Hg. Como la PaO_2 de un sujeto normal es de 100 mm Hg y su $PaCO_2$, la presión parcial de CO_2 en sangre arterial, es de 40 mm Hg, se podría pensar que, quizás, el hombre está más cerca de la insuficiencia respiratoria por acumulación de CO_2 que por déficit de O_2. Veremos, al final de todo este punto, si eso es realmente cierto.

Los datos que se pueden obtener sobre el CO son los siguientes:

1) ELIMINACION DE CO: $_2$06 mL/min.

$_2$) PCO_2 ARTERIAL ($PaCO_2$): 40 mm Hg

3) PCO_2 VENOSA ($PvCO_2$): 45 mm Hg

Conociendo sólo estos datos, el "viaje" del CO_2 puede ser estudiado en varias etapas:

1) La difusión del CO_2 de la célula al EC y su disolución en el agua EC.

$_2$) Su transporte en la sangre.

3) Su difusión a través de la membrana alvéolo-capilar, en el pulmón.

1) Difusión de CO_2 desde las células. En la Fig. 7. 19 se ha representado un capilar de la circulación periférica y una célula. Por el extremo proximal del capilar llega sangre arterial con una PCO_2 de 40 mm Hg y por, el extremo distal, sale sangre venosa con una PCO_2 de 45 mm Hg. Para que

INDICE - Parte 3	Pág.
7.6 VIAJE DEL DIOXIDO DE CARBONO DE LAS CELULAS AL AIRE	1
7.6 VIAJE DEL DIOXIDO DE CARBONO DE LAS CELULAS AL AIRE	8
- PROBLEMAS Y PREGUNTAS	5
- VALORES USADOS EN ESTE CAPITULO	11
- PRUEBA DE AUTOEVALUACION	16

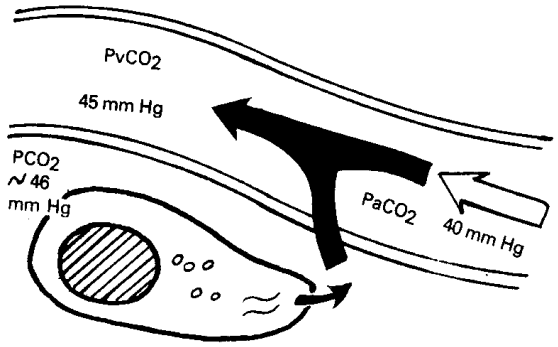


FIG. 7.19 EL CO_2 DIFUNDE DE LAS CELULAS AL AGUA INTERSTICIAL Y DE ALLI A LA SANGRE, A FAVOR DE SU GRADIENTE DE PRESION

esto ocurra, debe haber habido un FLUJO de CO_2 desde la célula a la sangre. Igual que en el capilar pulmonar, aquí no hay mecanismos activos ni difusión facilitada y el CO_2 sale de las células por difusión simple. Ya en el agua intersticial, el CO_2 se disuelve de acuerdo a su presión y a su coeficiente de solubilidad (Ley de Henry). Del intersticial, el CO_2 pasa rápidamente a la sangre, que será el sistema de distribución que lo llevará a los pulmones.

2) Transporte de CO_2 por la sangre. El CO_2, ya en la sangre, puede:

a) Permanecer disuelto en el agua plasmática.

b) Formar bicarbonato en el plasma.

c) Formar compuestos carbamídicos en el plasma.

d) Formar bicarbonato en el interior de los eritrocitos.

e) Formar grupos carbamino en el interior de los eritrocitos.

Veamos con detalle cada uno de los puntos

a) Permanecer disuelto en el AGUA PLASMATICA.

Como un adulto ELIMINA por pulmón 206 mL de CO_2 por minuto, tratemos de ver, como lo hicimos para el O_2, qué cantidad puede haber viajado DISUELTA en el agua plasmática.

- Disolución del CO_2 en agua. El coeficiente de solubilidad del CO_2 en agua es (Tabla 7.IV) de 0,57 mL de CO_2 por cada mL de agua, lo que hace que sea unas veces 20 más soluble y unas 20 veces más difusible que el O_2. Por lo tanto, a una $PvCO_2$ de 45 mm Hg, la cantidad que se puede disolver es de:

En sangre venosa, a 37 ºC:

CO_2 disuelto = 0,57. 45 / 760 = 0,0337 mL CO_2 / mL agua

= 33,7 mL/ litro de agua

Recuérdese que, si bien este volumen de CO_2 es el que se disuelve a 37 ºC, está expresado como un volumen corregido para 0 ºC

INTOXICACION POR MONOXIDO DE CARBONO

La fuente más común de rnonóxido de carbono (C0) es, sin duda, los motores de automóviles y camiones y sus gases de combustión. Las intoxicaciones ocurren generalmente por tubos de escape defectuosos, condiciones en las que puede ocurrir una acumulación de gases en el compartimiento de los pasajeros. También están expuestos al CO los bomberos, los que queman carbón para cocinar o para calefacción y los que quedan atrapados en un túnel en una "tranca" de automóviles. Es un cuadro de intoxicación aguda con cefalea, naúseas, vómitos, taquicardia y taquipnea (aumento de la frecuencia respiratoria), oscurecimiento de la visión y, si el porcentaje de CO en aire es más elevado, coma y muerte. La intoxicación se produce porque el CO se une a la Hb de una manera similar a la del 02, pero con una afinidad que es 210 veces mayor. Por lo tanto, si se requiere una $P0_2$ a nivel alveolar de 100 mm Hg para lograr una saturación de la Hb de casi el 100%, bastará que haya, AL MISMO TIEMPO, una PCO de 100/210 = 0,47 mm Hg para que el porcentaje de 0_2 captado por la Hb caiga al 50%, ya que el CO estará compitiendo por el sitio en igualdad de condiciones que el 0_2. Se podría, EQUIVOCADAMENTE, pensar que está situación es similar a la de un anémico con 7,5 g% de Hb en vez de 15 g%. No es así, ya que aquí, además de no poderse transportar una cierta cantidad de 0_2, hay una pérdida de la COOPERATIVIDAD, por lo que la curva de disociación de Hb para el 0_2, de sigmoide, se transforma en hipérbola (ver en Parte 2 de este capítulo). Hay aumento de afinidad para el 0_2: ¡el POCO 0_2 que hay y la Hb no lo suelta!. El tratamiento es hacerle respirar al intoxicado, si se puede, 0_2 al 100%, evitar todo movimiento y esperar. No debe confundirse esta intoxicación con la ASFIXIA por gas de cocina. Actualmente el gas que se usa en las casas es GAS NATURAL y es una mezcla de propano y butano y está libre de CO. Para que una persona muera por gas de cocina, su concentración en el aire tiene que ser tal que haga que la $P0_2$ bajo a valores mínirnos ya que la afinidad de estos gases por la Hb es baja. Cuando, hace ya muchos años, el gas se obtenía del carbón, sí contenía CO y sus escapes producían intoxicaciones graves,

Pero la sangre no llega al capilar LIBRE de CO_2, ya que la sangre arterial ya viene con una cierta cantidad de CO_2 disuelta. Como la **$PaCO_2$** es de 40 mm Hg, el CO_2 disuelto allí es de:

En sangre arterial, a 37 ºC:

CO_2 disuelto = 0,57 . 40 / 760 = 0,03 mL CO_2 / mL agua

= 30 mL CO_2 / litro de agua

Enonces, la agua que está en la sangre arterial puede "acomodar" unos 3,7 mL de CO_2 por litro de agua plasmática.

Como en 5 litros de sangre hay 2,75 litros de plasma en 1 miinuto la sangre venosa se puede llevarse de los tejidos, por simple disolución, 2,75 . 3,7 = 10,2 mL de CO_2 Esto significa que, disuelto en el agua plasmática, sólo puede ser transportado, de los tejidos a los pulmones, el 5% de todo el CO_2 producido. (Fig. 7. 20)

Entonces, los 206 mL/min de CO_2 salen de las células por DIFUSION, se disuelven en el agua extracelular, PERO DEBEN SER TOMADOS por alguna sustancia de la sangre o formar algún compuesto allí, para ser transportados y luego, a nivel pulmonar, ser expulsados al exterior.

Más aún, el CO_2 no sólo debe ser tomado para ser transportado, sino que también debe ser "NEUTRALIZADO" ya que, al hidratarse, da ácido carbónico, que al disociarse da HCO_3^- y H^+. Los sistemas "BUFFER", TAMPON o AMORTIGUADORES de la sangre deben impedir que el pH sanguíneo baje de 7,4, pese a la CARGA ACIDA que representa el CO_2 (Ver Cap. 8)

b) Formar bicarbonato EN EL PLASMA.

Ocurre por la reacción:

$$CO_2 + H_2O \underset{\leftarrow k_{-1}}{\overset{k_1 \rightarrow}{\leftrightarrow}} \bullet H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

De ella hay que entender que es una reacción de equilibrio y que procederá hacia la derecha, dando H^+, cuando la PCO_2 aumenta y que

FIG. 7.20 EL AGUA PLASMATICA, EN EL EXTREMO ARTERIAL, LLEGA A LOS TEJIDOS CON 30 mL DE $C0_2$ POR LITRO, SE LE AGREGAN 3,37 mL MAS Y LA SANFRE SALE POR EL EXTREMO VENOSO CON 33,7 mL/L LO QUE ES INSUFICIENTE PARA LLEVARSE EL TODO CO_2 PRODUCIDO METABOLICAMENTE

procederá hacia la izquierda, liberando CO_2, cuando el CO_2 disminuye o la concentración de H^+ aumenta.

La VELOCIDAD con que ocurre el primer paso, la hidratación del CO_2 con formación del ácido carbónico, está dada por el coeficiente **k1** mientras que la deshidratación, con liberación de CO_2, esta dado por **k-1** (ver la Nota Aparte: SIGNIFICADO DE LOS COEFICIENTES k_1 y k_{-1}). En un sistema en el que sólo haya CO_2 y agua, los valores de estos coeficientes son:

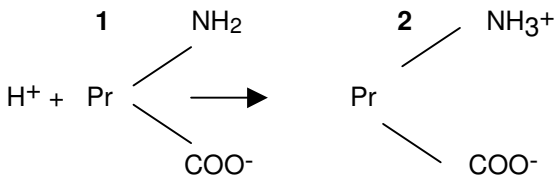
$k_1 = 0{,}15\ s^{-1}$ (hidratación CO_2)

$k_{-1} = 49\ s^{-1}$ (deshidratación H_2CO_3)

Por lo tanto, la hidratación del CO_2 es 49/0,15 = 327 veces más LENTA que la deshidratación. (No se confunda: los coeficientes se expresan como "la inversa de un tiempo" y **cuanto mas pequeño el NUMERO, más lenta es la reacción).**

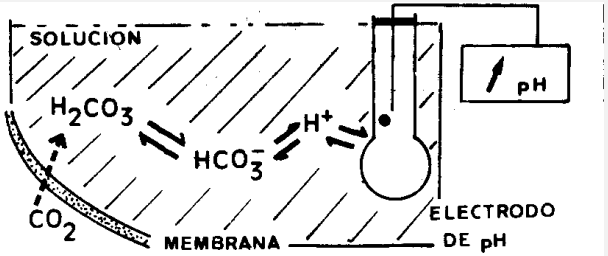
Hay una enzima, la ANHIDRASA CARBONICA, que es capaz de acelerar la reacción y podría lograr una mayor conversión de CO_2 en HCO_3^-, pero ésta no existe en plasma. Por lo tanto, este mecanismo de formación de bicarbonato es muy lento y, por la velocidad con que la sangre pasa por los capilares, el plasma no podría LLEVARSE, por si solo, todo el CO_2 de los tejidos: Sólo contribuye a transportar otro 5% del CO_2 producido metabólicamente. Si le sumamos el CO_2 disuelto en el agua plasmática, tendremos, ya ubicado, al 10% (20,6 mL) del CO_2 producido.

Aún lentamente, algo de CO_2 se hidrata, formándose HCO_3^- y H^+. Del H+ se encargan los sistemas buffer, incluido el de las PROTEINAS PLASMATICAS. Si releemos ahora la Nota: "Las valencias de las proteínas plasmáticas" veremos que las proteínas, al pH sanguíneo de 7,4, se comportan como aniones, en la forma 1 de la reacción siguiente. El llegar más H^+, la proporción de proteínas en la forma 2 aumentará



MEDICION DE LA $PC0_2$ Y EL $C0_2$ TOTAL EN SANGRE

La presión parcial de $C0_2$ se mide, en la práctica, usando un ELECTRODO DE $C0_2$. Este no es más que un electrodo de pH recubierto por una membrana que deja pasar los gases, pero no el agua o las sales. Entre el electrodo de pH y la membrana se forma una cámara que se rellena con una solución de $NaHCO_3$ de concentración conocida.



Por fuera se coloca la muestra a medir y el $C0_2$ difundirá hacia la solución de bicarbonato en función de las diferencias de $PC0_2$ entre ambos lados, hasta llegar al equilibrio. En ese momento los flujos unidireccionales son iguales, indicando que la $PC0_2$ en la solución es la misma que en la muestra. La entrada de $C0_2$ en la solución de $NaHCO_3$ determina un aumento de la concentración de H+ y el pH baja. La ecuación de Henderson-Hasselbalch (ver Cap.8) establece qué relación existe entre la $PC0_2$ y el cambio de pH. De todos modos habrá que calibrar el instrumento, haciendo pasar soluciones de $PC0_2$ conocidas. Una pregunta puede ser: ¿para qué medir la PC02 si ésta sólo mide el $C0_2$ DISUELTO y éste es una pequeña fracción del $C0_2$ total? Cierto, es así, pero la concentración de TODAS las formas de $C0_2$ presentes en la sangre dependen de la $PC0_2$ y a través de ella podernos SUPONER que la $C0_2$ total está normal, baja o alta. ¿Qué habría que hacer para medir directamente la $C0_2$ TOTAL?. Habría que extraer todo el $C0_2$ de la muestra, pero aquí no es cuestión de ponerla, como el oxígeno, al vacío. Hay que hacer que la reacción $C0_2 + H_20 \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^-$ proceda totalmente hacia la izquierda , liberando todo el CO_2. Como en plasma la casi totalidad del CO_2 está como bicarbonato, lo habitual es expresarlo en mmol/L (normal ≈ 25 mmol/L. En condiciones STPD eso corresponde a 52 vol% de CO_2

lo que significa que las proteínas ha tomado H^+ y que quedan menos H^+ libres en el medio

c) Formar compuestos carbamídicos EN EL PLASMA.

En una mínima proporción, el CO_2 en el plasma puede formar, directamente con las proteínas, un compuesto, producto de la reacción del CO_2 con el grupo amino:

$$R - NH_2 + CO_2 \bullet\!\leftrightarrow R - NHCOO^- + H^+$$

d) Formar bicarbonato en el INTERIOR DE LOS ERITROCITOS.

La reacción de hidratación del CO_2 es exactamente la misma que mostramos en a), pero aquí hay una concentración elevada de anhidrasa carbónica y la formación de HCO_3^- es muy rápida y la reacción puede proceder hacia la derecha. En estas condiciones, la formación de HCO_3^- se constituye un eficiente método de "tomar" y transportar CO_2. Al formarse bicarbonato en el INTERIOR DE LOS GLOBULOS, su concentración intracelular aumenta y, de la situación de equilibrio en que estaba, aparece un FLUJO NETO de HCO_3^- hacia AFUERA del eritrocito (Fig. 7.21). Sin embargo, no todo el HCO_3^- que se forma es expulsado. Aproximadamente un 70% sale del glóbulo y un 30 % queda en el interior. El HCO_3^- que sale ingresa a la masa de bicarbonato extracelular, aumentando la capacidad del sistema HCO_3^- / H_2CO_2 para amortiguar los cambios de pH (ver Cap. 8) y el mismo papel cumple el HCO_3^- remanente en el interior . Si bien, gracias a la anhidrasa, el CO_2 puede ahora ser llevado por la sangre como bicarbonato, quedan dos problemas por resolver: Primero, ¿qué se pasa con el H+ que se formó en la reacción?

$$CO_2 + H_2O \xrightarrow{\text{a.c.}} H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

y segundo, ¿cómo se arregla el desequilibrio que creó la salida del HCO_3^-.

- Amortiguación del H^+ producido en el interior del glóbulo. El H^+, que se produce por la disociación del ácido carbónico, no acompaña al HCO_3^- en su salida al plasma: queda en el eritrocito y el cambio de pH

SIGNIFICADO DE LAS CONSTANTES k1 Y k-1

Aunque volveremos sobre esta cuestión de las "velocidades de reacción" en el Cap. 8, ahora podemos razonar diciendo que, en la reacción:

$O_2 + H_20 \leftrightarrow H_2CO_3$ ó $A + B \leftrightarrow C$

se puede considerar a la masa (o la concentración) de agua como constante, de modo que todo queda reducido a una reacción A • productos y en la que hay un tiempo, llamado VIDA MEDIA ($t½$) en el que A se reduce a la mitad. Si luego de transcurrido ese tiempo, dejamos pasar otro igual, A se reducirá a la mitad de lo que había quedado y así sucesivamente. Puesto en una ecuación;

$$A = Ao \cdot e^{-kt}$$

donde Ao es la concentración inicial de dióxido de carbono, A es la concentración a un cierto tiempo y k es una constante que depende de la reacción e indica la fracción de Ao que desaparece en la unidad de tiempo. Si hacemos que $t = t\,1½$, el cociente Ao / A será igual a 2 y :

$$2 = Ao/A = e^{k\,t½} \quad y \quad \ln 2 = 0{,}693 = t½ \cdot k$$

$$\text{de donde: } t½ = \frac{0{,}693}{k} \quad y \quad k = \frac{0{,}693}{t½}$$

Así, si k_1 en nuestra reacción vale 0,1 5 s, quiere decir que $t½$ es de 4,62 s, y si $k_{-1} = 49$ s, su $t½$ será de 0,014 s, por lo que teníamos razón al decir que el $C0_2$ tarda mucho más en hidratarse que en deshidratarse.

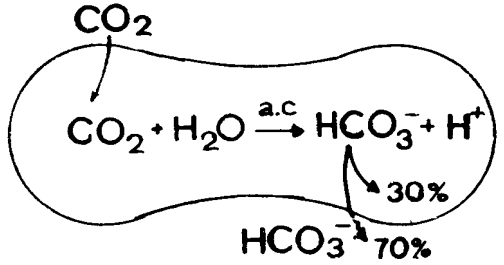


FIG. 7.21 EN EL ERITROCITO EL CO2 SE HIDRATA RAPIDAMENTE POR LA INTEVENCIÓN DE LA ANHIDRASA CARBONICA, DANDO BICARBONATO Y H+ . EL 70% DEL HCO_3- SALE POR DIFUSION

que produciría es amortiguado, principalmente, por su combinación con la Hb (Fig.7.22)

Esta asociación Hb-H^+ se hace en sitios totalmente diferentes a donde se hace la unión O_2 - Hb. Para el H^+, la Hb se comporta como una proteína y, como en ellas, cambia la proporción de las distintas formas.

- Ajuste del desequilibrio por la salida de HCO_3^-. La salida del HCO_3^- se hizo sin un catión acompañante, ya que el H^+ queda en el interior celular. Eso determinaría una ruptura de la electroneutralidad de la solución en el interior del globulo, que sólo podría ser compensada por la salida de otro catión o la entrada de un anión. El catión más abundante en el interior de los eritrocitos es el K^+, pero su concentración esta firmemente mantenida por la bomba de Na^+ / K^+. Lo que penetra desde el exterior es el CLORURO y este movimiento fue descripto, en ingles, con el nombre del SHIFT DE LOS CLORUROS (traducido como desplazamiento, desviación, etc.) (Fig. 7.23)

Todo este proceso de toma de CO_2 por los glóbulos ocurre a nivel de los capilares periféricos, por lo que es de esperar, y así se ha comprobado, que los glóbulos rojos de la sangre venosa tengan una concentración de Cl^- mayor que los de la sangre arterial.

Otra cosa que se ha visto es que el HEMATOCRITO de la sangre venosa es un 3% mayor que el de la sangre arterial. Esto es debido a que, durante este movimiento de iones, en que entra CO_2, sale HCO_3^- y entra Cl^-, ha entrado AGUA, aumentando el volumen de los eritrocitos.

La entrada de agua se debe a que la entrada de Cl^- sólo compensa las partículas de HCO_3^- que salen, que es un 70% del total de HCO_3^- formado, pero queda un 30% en el interior celular. Estas son partículas osmóticamente activas que hay, ahora, en exceso. Por gradiente osmótico, entonces, entra agua, hasta llegar al equilibrio (Fig. 7. 24)

Todos estos procesos, como se comprenderá, son absolutamente reversibles y los glóbulos perderán CO_2, perderán Cl^-, perderán agua y ganarán O_2 a nivel pulmonar.

e) Formación de grupos carbamino en el INTERIOR DEL ERITROCITO.

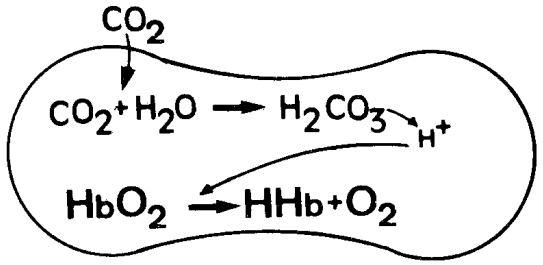


FIG. 7.22 UNA PARTE DE LOS H+ FORMADOS POR LA HIDRATACION DEL CO_2 ES CAPTADO POR LA Hb

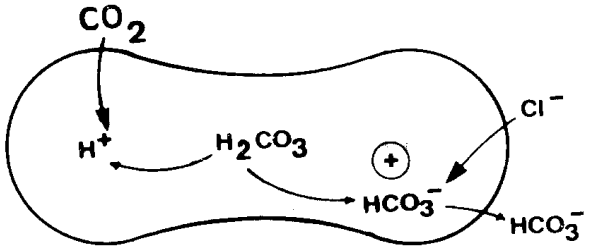


FIG. 7.23 EL 70% DEL HCO_3- PRODUCIDO SALE DEL ERITOCITO Y LA ELECTRONUTRALIDAD SAE MANTIENE POR LA ENTRADA DE Cl-

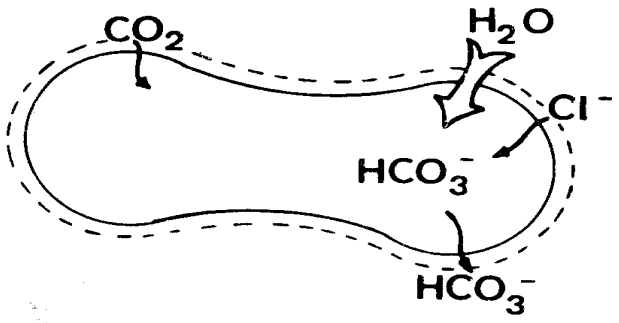


FIG. 7.24 EL AUMENTO DEL NUMERO DE PARTICULAS OSMOTICAMENTE ACTIVAS DETERMINA UNA ENTRDA DE AGUA Y UN AUMENTO DEL VOLUMEN GLOBULAR

El H^+ forma, también con la Hb, grupos carbamino. La Hb, con una saturación de O_2 relativamente baja, como la que existe en sangre venosa (***DEOXIHEMOGLOBINA***) forma compuestos carbamínicos con MAS facilidad que la ***OXIHEMOGLOBINA***, la que se encuentra en sangre arterial.

La Fig. 7.25 resume todas estas formas en que el CO_2 es transportado por la sangre venosa y los porcentajes de cada uno con respecto al total de CO_2 producido.

- Curva del CO_2 TOTAL en función de la PCO_2

Del mismo modo que se hizo con el O_2, se puede poner muestras de sangre en contacto con mezclas gaseosas de diferentes PCO_2, medir el contenido total de CO_2 en cada una de ellas y realizar una curva de saturación de la sangre con CO_2. Lo que NO se puede hacer, claro, es decir que esa curva representa la asociación del CO_2 con la Hb o cualquier otro compuesto, ya que representa lo que pasa con TODOS los compuestos al mismo tiempo (bicarbonato, carbamínicos, hemoglobina, etc.)

Antes de hacer este ensayo, debemos resolver una cuestión: **¿qué proporción de O_2 se pone al mismo tiempo?** Hay que pensar que si la presencia de CO_2 tenía efecto sobre la asociación de O_2 con la Hb, bien puede el O_2, a su vez, tener efecto sobre la asociación de CO_2 con la Hb. Podemos empezar la prueba con sangre LIBRE de O_2, en donde la oxihemoglobina (HbO_2) sea cero. La relación entre el CO_2 total y la PCO_2 en esta sangre está representado en la curva a) de la Fig. 7.26. Luego podemos tomar sangre que ha sido expuesta a O_2 al 100%, donde la Hb tiene una saturación del 100 %, y repetir la curva. El resultado es la curva b) de la misma figura.

Ninguna de estas condiciones extremas representan, en realidad, las condiciones fisiológicas ya que, en la sangre arterial, la Hb tiene 97% de saturación, y la sangre venosa tiene una saturación del 70 %, pero nos da una primera información: cuando hay poco O_2, la ***"afinidad"*** de la sangre por el CO_2 es mayor que cuando hay mayor cantidad de O_2. El término "afinidad" se puso aquí entre comillas para indicar que se le ha dado un uso general, sin que signifique la interacción entre el CO_2 y una molécula determinada. Lo cierto es que en la curva a), de mayor afinidad, es necesario poca PCO_2 para que el CO_2 se "suba" a la sangre y en la curva b) ocurre lo contrario: como la afinidad es menor, es más fácil que el CO_2 se "baje".

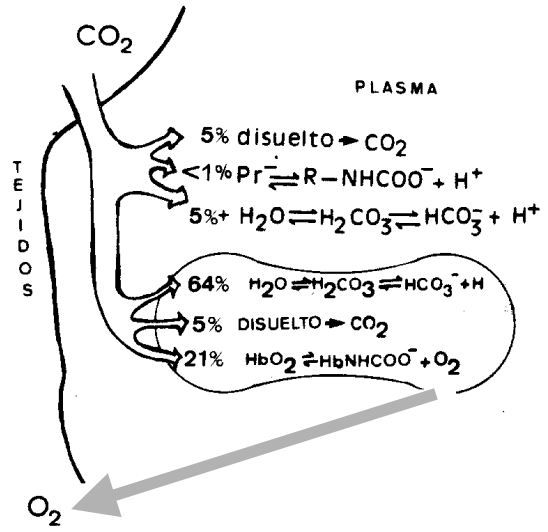


FIG. 7.25 ESQUEMA QUE MUESTRA , CON SUS PORCENTAJES, LAS DISTINTAS FORMAS EN QUE EL CO_2 ES TRANPORTADO POR EL PLASMA Y LOS ERITROCITOS.

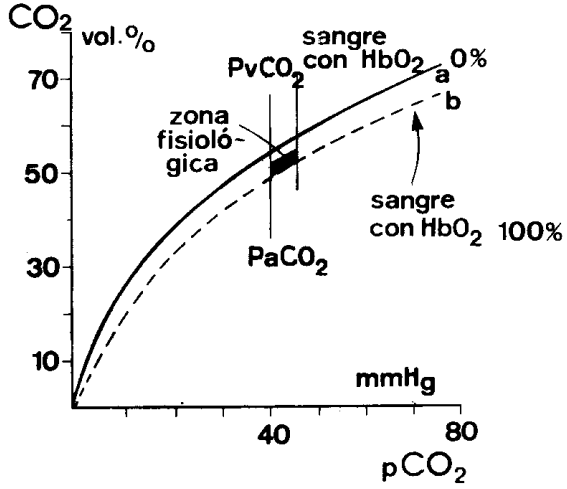


FIG. 7.26 CONTENIDO DE CO_2 COMO VOLUMENES % EN MUESTRAS DE SANGR EXPUESTAS A ATMOSFERAS SIN O_2 ,CON $PO_2 = 0$ ($HBO_2 = 0$) Y $PO_2 = 100$ mm Hg ($HbO_2 = 100$ %)

Nuevamente la pregunta que hicimos para el O_2: ¿cuáles son las condiciones de un transportador IDEAL de CO_2? Pues que tome, con facilidad, CO_2 en los tejidos, y lo suelte, también con facilidad, en los pulmones.

- Efecto Haldane: podemos ahora, sabiendo lo que ocurre con el CO_2 total, la PCO_2 y la saturación de la HbO_2, mirar con cuidado sólo la zona de curva que nos interesa y ver si estas condiciones del transportador se cumplen. En la Fig. 7.27 hay dos porciones de curva: la de la derecha es la curva de saturación de la sangre con CO_2, con una Hb saturada de oxígeno en un 97%, mientras que la de izquierda es la saturación de la sangre con oxígeno cuando la Hb esta saturada con O_2 en un 70%. Empecemos en el punto a): con una PCO_2 de 40 mm Hg y una saturación de la Hb del 97%, las condiciones de la sangre arterial: hay un CO_2 total de 48 Vol %. De allí podemos ir, por la misma curva, hasta el punto b) en el que PCO_2 es de 45 mm Hg, la presión parcial del CO_2 en la sangre venosa. Allí vemos que el contenido de CO_2 es de 50 volúmenes por ciento. ¿Qué quiere decir esto? Pues que, si la Hb hubiera permanecido con una saturación de O_2 **constante** de 97%, la sangre arterial hubiera TOMADO, al llegar a los tejidos, 2 volúmenes de CO_2 por cada 100 mL de sangre (20 mL de CO_2 / litro de sangre). Sin embargo, este no es lo que ocurre en la realidad, ya que, al mismo tiempo que cambia la PCO_2, está cambiando la PO_2 y la saturación de la Hb. Entonces, el camino que HAY que recorrer es, desde el punto a), ir al punto c), donde están las reales condiciones de la sangre venosa: una PCO_2 de 45 mm Hg y una saturación de Hb del 70%. Allí el CO_2 total es de 52 Vol %. Eso quiere decir que la sangre arterial (punto a) puede tomar, al perder O_2 y convertirse en venosa (punto c), 4 volúmenes de CO_2 por cada 100 mL de sangre (40 mL/litro de sangre).

En conclusión, si no hubiera habido este cambio de "afinidad", una sangre con su HbO_2 saturada en un 70 %, sólo habría podido "embarcar" 2 Vol % de CO_2. Lo mismo, con una sangre con su HbO_2 saturada al 97%, sólo se habría podido liberar 2 Vol % de CO_2. Con el cambio de afinidad, se liberan 40 mL de CO_2 /litro de sangre, que, multiplicados por un gasto cardíaco de 5 L/min, da 200 mL de CO_2 /min, que es, aproximadamte, la producción metabólica basal o en reposo

- Causas del efecto Haldane. Por lo tanto, y de acuerdo a esto, en la medida que la Hb se disocia del O_2 , se combina com más facilidad con el CO_2. La explicación de este efecto, que favorece tanto la toma

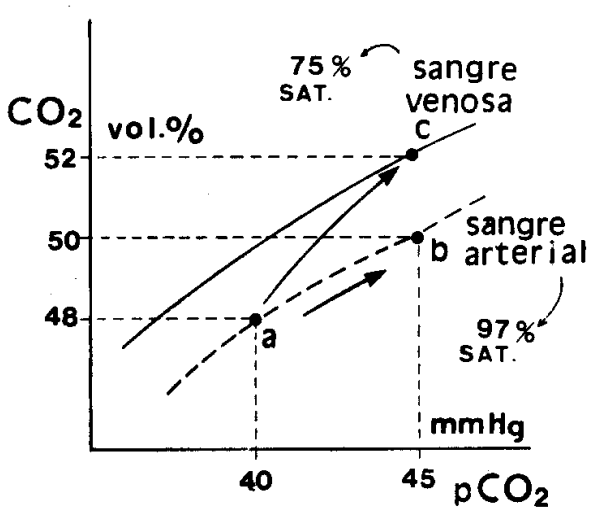


FIG. 7.27 ANALISIS DEL EFECTO DEL O2 SOBRE EL CONTENIDO DE CO2 DENTRO DEL RANGO FISIOLOGICO (explicación en el texto)

de CO_2 en los capilares periféricos como la liberación de CO_2 en los pulmones, debe buscarse en la HEMOGLOBINA

a) La deoxihemoglobina forma más fácilmente grupos carbamino que la oxihemoglobina, por la abundancia, en la primera, de $R - NH_2$. Por eso la hemoglobina transporta más CO_2 en las condiciones de la sangre venosa que la sangre arterial.

b) La fdeoxihemoglobina toma más H^+ que la oxihemoglobina, por lo que la reacción de hidratación de O_2 se desplaza hacia la derecha y puede "entrar" más CO_2. De ese modo, al disminuir la saturación de oxígeno, aumenta la captación de dióxido de carbono por la sangre

3) Difusión de CO_2 a través de la membrana alvólo - capilar

A llegar el CO_2, transportado por la sangre, a los pulmones, el gradiente de presiones parciales de CO_2, como se muestra en la figura 7.28 favorece el pasaje de CO_2 desde la sangre a la luz alveolar. Entonces, la cantidad de CO_2 disuelto disminuye, la reacción del bicarbonato procede hacia la izquierda, los grupos carbamino se disocian, el Cl^- sale de los glóbulos, el volumen globular disminuye y el ciclo vuelve a comenzar.

De una PCO_2 de 45 mm Hg con que llega por la arteria pulmonar, raídamente se equilibra hasta salir, por las venas pulmonares, con una PCO_2 de 40 mm Hg.

Usando el mismo razonamiento que para el O_2, se puede calcular la CAPACIDAD DE DIFUSION PULMONAR para el CO_2

$$DCO_2 = \frac{\text{mL/min } CO_2 \text{ eliminados}}{PCO_2 \text{ alv} - PCO_2 \text{cap}}$$

La PCO_2 alveolar es de 40 mm Hg y la PCO_2 capilar es un valor "promedio" entre la $PvCO_2$ de 45 mm Hg y la $PaCO_2$ de 40 mm Hg, pero más cerca de esta última, que es la que más tiempo está en contacto con el alvéolo. No hay medidas directas y precisas de su valor, pero, sabiendo que la solubilidad y, por ende, la difusibilidad del CO_2 es 20 veces mayor a la del O_2 (Tabla 7.IV) se puede tomar un valor de PCO_2 capilar de 40,57 mm Hg. Entonces:

LA 'BANDA 3' o E1 DE LOS ERITROCITOS

En las páginas anteriores se señaló que al llegar a los tejidos, la entrada de bióxido de carbono a los eritrocitos va seguida de una salida de bicarbonato y una entrada de cloruro y agua. Un proceso inverso ocurre a nivel alveolar, con la característica de que todo debe pasar ¡en menos de 1 segundo!, el tiempo que tarda la sangre en circular por los capilares alveolares. La membrana del eritrocito debe ser, y por cierto lo es, muy permeable a estas sustancias. Se ha estimado que la bicapa lipídica, de por sí, tiene una permeabilidad difusional 1000 veces menor que la membrana completa, con sus proteínas. En la electroforesis de gel de poliacrilamida se ve que las proteínas de la membrana del eritrocito se encuentran distribuidas en 6 bandas mayores, correspondiendo a la banda 3 a una proteína que tiene propiedades que le permitirían funcionar como un canal común para aniones. No se trata de un simple poro sino un verdadero intercambiador de HCO_3^- por Cl^-. Originalmente se pensó que por allí también pasaba agua, pero hoy se sabe que el agua pasa por la **aquoporina** 1 (antes llamda CHIP-28 - ver Cap. 6) y los aniones por esta banda 3 o AE1 (anion exchanger). ¿Cómo se sabe? lo que hoy es habitual: mRNA de membrana de eritrocitos que se expresa en oocitos de *Xenopus* haciéndole adquirir propiedades distintas a las originales

$$DCO_2 = \frac{206 \text{ mL/min}}{40 \text{ mm Hg} - 40{,}57 \text{ mm Hg}} = 361 \text{ mL. min}^{-1}\text{. mm Hg}^{-1}$$

¿ESTAMOS MAS CERCA DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA POR ACUMULACION DE CO_2 QUE POR DEFICIT DE O_2? Podemos, ahora, intentar responder a esta pregunta, que formuláramos páginas anteriores La respuesta es SI y es NO, al mismo tiempo. Es sí porque bastaría que PCO_2 alveolar pasara, por ejemplo, de 40 mm Hg a 41 mm Hg, para que el CO_2 se acumulará y la PCO_2 comenzará a subir. Lo que ocurre, y es lo que nos hace decir no, es que, en una persona SANA, es muy difícil un aumento en la PCO_2 alveolar. El aire atmosférico tiene una concentración muy baja de CO_2, de modo que bastarán unas pocas inspiraciones profundas para que el aire alveolar se parezca más al aire atmosférico, bajando la PCO_2 alveolar. Este cambio en la frecuencia y profundidad de la respiración es totalmente automático y ocurre porque una PCO_2 aumentada estimula, en el bulbo raquídeo, el centro respiratorio.

Ahora, si hay una falla en la ventilación alveolar (Ver Nota Aparte: VENTILACION PULMONAR Y VENTILACION ALVEOLAR), el CO_2 puede acumularse y determinar una acidosis respiratoria, que veremos en detalle en el Cap. 8.

7.6 VIAJE DEL DIOXIDO DE CARBONO DE LAS CELULAS AL AIRE

En la Tabla 7.V se puede ver la composición del aire espirado: está saturado con vapor de agua, tiene una PCO_2 que es menor que PCO_2 del aire alveolar, pero que está lejos de la del aire atmosférico, y tiene una presión parcial y un porcentaje O_2 relativamente alto.

Hay dos cosas del aire espirado que merecen destacarse:

a) el volumen de vapor de agua es 6,2 % (62 mL de vapor de agua/L de aire espirado), que convertidos en AGUA, son 0,05 mL de agua/L de aire espirado. Como en cada espiración tiene un volumen de 0,5 litros, se pierden 0,025 mL de agua en cada una, 0,4 mL por minuto y 576 mL por día. Si el sujeto, en la inspiración, le llega AIRE SECO, tendrá una perdida, por respiración de 576 mL/día. Si el aire está, como habitualmente, con una humedad relativa del 30 al 50%, el balance seguirá siendo negativo, pero la pérdida será menor (en el Cap. 3 usamos la cifra de 300 mL/día). Este razonamiento es muy importante de recordar frente a un paciente con taquipnea (aumento de la

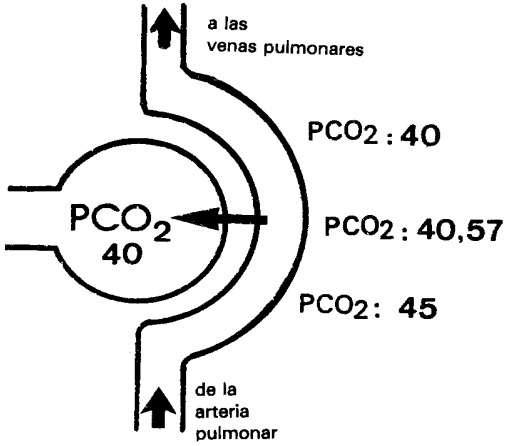


FIG. 7.28 EQUILIBRIO ENTRE LA PCO_2 QUE LLEGA POR LA ARTERIA PULMONAR Y EL ALVEOLO.

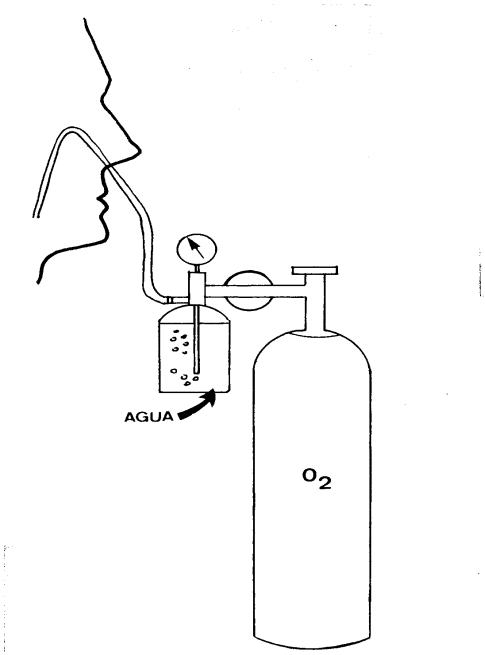
TABLA 7.V COMPOSICION DEL AIRE ESPIRADO EN COMPARACION CON EL AIRE ATMOSFÉRICO HUMEDO* Y EL AIRE ESPIRADO

	AIRE ATMOS-FERICO	**AIRE ALVEOLAR**	**AIRE ESPIRADO**
	Presión Parcial (mm Hg) y Volumen (%)	Presión Parcial (mm Hg) y Volumen (%)	Presión Parcial (mm Hg) y Volumen (%)
Oxígeno	149,56 (19,68)	104 (13,6)	120 (15,7)
Dióxido de carbono	0,285 (0,0375)	40 (5,3)	27 (115,7)
Nitrógeno	563,13 (74,09)	569 (74,9)	566 (74,5)
Vapor de agua	47 (6,19)	47 (6,19)	47 (6,19)
Total	760 (100)	760 (100)	760 (100)

* Se refiere al aire en equilibrio con el agua a 37 °C

frecuencia respiratoria), ya que puede perder, por vía respiratoria, volúmenes importantes de agua, que habrá que compensar por vía oral o endovenosa. Un recurso sencillo para disminuir la pérdida de agua en estos pacientes es hacerles respirar aire u oxígeno, pero SATURADO DE VAPOR DE AGUA y eso se logra (Fig. 7.30) haciendo pasar el gas por un recipiente con agua.

b) El aire espirado puede ser perfectamente usado para dar RESPIRACION BOCA A BOCA: el contenido de O_2 es bueno y el CO_2, un poco elevado, ayudará a estimular el centro respiratorio y que la persona empiece a respirar por sus propios medios.



VALORES DE LOS PRINCIPALES ELEMENTOS DE INTERCAMBIO DE GASES EN EL SISTEMA RESPIRATORIO USADOS EN ESTE CAPITULO

COMPOSICION DEL AIRE ATMOSFERICO SECO

	Volúmenes %
O_2	21
CO_2	0,04
N_2	79

SOLUBILIDAD DE LOS GASES (a 37 ºC y 1 atm expresados como volúmenes a 0 ºC

	mL de gas/mL de agua
O_2	0,024
CO_2	0,057
N_2	0,012
CO	0,018

PRESIONES PARCIALES (mmHg) Las cifras entre paréntesis indican el rango fisiológico)

	AIRE ATMOSFERICO	AIRE ALVEOLAR	SANGRE ARTERIAL	SANGRE VENOSA
PO_2	150	104	100 (80-105)	40 (30 – 50)
PCO_2	3,3	40	40 (35 – 45)	45 (38 – 50)
P_{vapor}	47	47	47	47

CONTENIDO DE O_2

Sangre arterial: saturación de Hb ---------- 97% --------- 200 mL O_2/L de sangre

Sangre venosa: saturación Hb ---------- 75% --------- 150 mL O_2/L de sangre

---

PROBLEMAS Y PREGUNTAS

PROBLEMA 1

Una persona desea saber, con exactitud, las presiones parciales de todos los gases que está respirando en ese momento. Para eso mide, en el barómetro, la presión atmosférica, en el higrómetro, la humedad relativa y, en el termómetro, la temperatura, Los valores encontrados son:

P_{atm}: 744 mm Hg
Humedad relativa: 27%
Temperatura: 30 ºC

Con esos datos, encuentra que:

a) P_{vapor}.....mm Hg

b) PO_2: .....mm Hg

c) PCO_2 .....mm Hg

PROBLEMA 2

En un laboratorio se está estudiando el efecto de la hipoxia sobre el comportamiento animal. Para ello se toman ratas y se las encierra en una campana de vidrio. llena de aire SECO a 760 mm Hg y a 20 ºC. Luego se introduce N_2 hasta que la PN_2 sea de 685 mm Hg, manteniéndose la P_{total} en 760 mm Hg. Se calcula que, en ese momento, en la campana hay:

a) PO_2:..... mm Hg

b) Vol.% de O_2..... mL/100 mL

El volumen de O_2. que se acaba de calcular es el correspondiente a 20 ºC. Este volumen, llevado a 0 ºC, será de:

c) Vol. % de O_2 ..... mL/100 mL

PROBLEMA 3

En persona sana se encuentra una CAPACIDAD VITAL de 4800 mL. Esta es la cantidad de aire que pudo espirar luego de realizar una inspiración bien profunda y, para medirla, se utiliza un aparato llamado **espirómetro**, donde se recoje todo el aire espirado. El técnico que hizo la espirometría, luego de recoger los datos, razona de esta manera:

- El lugar donde hice la espirometría estaba a 20 ºC y la presión atmosférica era de 752 mm Hg. Si la hubiera hecho a esa misma presión pero a 30 ºC, la capacidad vital de esta persona hubiera sido de a) ..... mL. Si lo hubiera hecho, manteniendo los 20 ºC pero a 760 mm Hg, la capacidad vital hubiera sido de b) ..... mL.

- Ah, es por eso que debo expresar siempre el resultado a 0 ºC y a 760 mm Hg. Bueno, en esas condiciones, la capacidad vital de esta persona es de c) ..... mL.

Contento con sus hallazgos, sigue razonando:

- El aire que esta persona espira, cuando pasa por la tráquea está a 37 ºC y saturado de vapor de agua, con una presión de 47 mm Hg. Cuando llega al espirómetro. que está a 20 ºC, ¿sigue teniendo esa presión? Veámoslo en la tabla: P_{vapor} a 20 ºC = 17,52 mm Hg. Entonces, ¡se perdió vapor! Veámoslo mejor en volúmenes. A 37 ºC, con 47 mm Hg de presión parcial y 760 de presión total, el vapor de agua ocupa una volumen de d) ... mL/L de aire. A 20 ºC, ocupa un volumen de e) ..... mL/L de aire. Por lo tanto, cuando yo hice la espirometría, entre el aire que pasó por la tráquea

y lo que yo medí en el espirómetro, "desaparecieron" f) ..... mL de vapor de agua por cada litro de aire.

- Ya camino a su casa, sigue pensando: ¿Y dónde está ese vapor que falta? El aire estaba SATURADO de vapor de agua a 37 ºC y estaba, también saturado de vapor de agua 20 ºC. Lo que pasa es que la cantidad de vapor que se necesita para saturar el aire a 37 ºC es de g) ..... mL/L y la que se necesita para saturar a 20 ºC es de h)..... mL/L. La diferencia es agua que se condensó en el espirómetro. Pero, si es AGUA, yo tengo que verla. ¿Qué volumen de agua, ya no de vapor, es la que se condensó? Bueno, ahora sí, por la ley general de los gases, la puedo sacar. Por cada litro de aire espirado, al pasar de 37 ºC a 20 ºC, se han condensado i) ..... milimoles de agua. Como 1 mol de agua tiene un volumen de 55,5 litros, se condensaron j) ..... mL de agua por cada litro de aire. Al hacer la espirometría yo recogí 4800 mL de aire, que corregidos para 0 ºC y 1 atmósfera es de ..... j) .... mL. Por lo tanto, en el espirómetro debe haber quedado k) ..... mL de agua. ¡Con razón no los vi!

RESPUESTAS

Problema 1: a) 8,58 mm Hg; b) 154,4 mm Hg; c) 0,3 mm Hg.

Problema 2: a) 75 mm Hg; b) 9,9 %; c) 9,22%

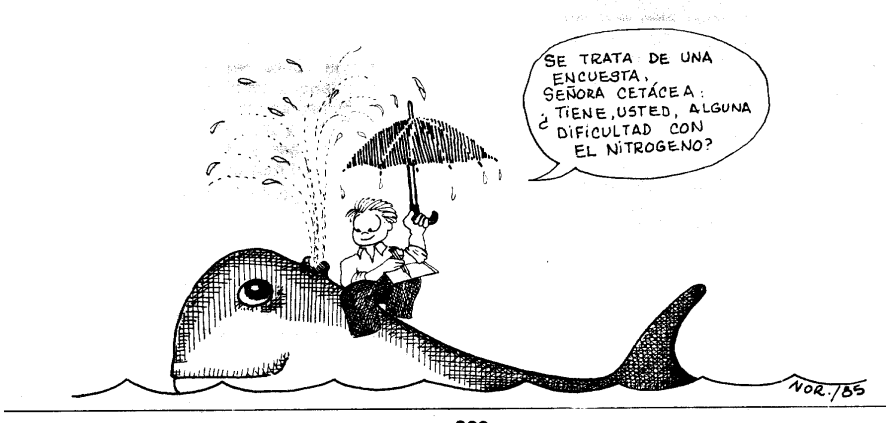
Problema 3: a) 4653 mL; b) 4452 mL; c) 4149 mL d) 61,8 mL/L; e) 23,0 mL; f) 38,8 mL/L; 61,8 mL/L h) 23,0 mL/L; i) 1,58 mmol; j) 0,028 mL; k) 0,118 mL

PAPEL DEL NITROGENO EN LAENFERMEDAD DE LOS BUZOS

El NITROGENO (N_2) es, desde el punto de vista fisiológico, INERTE, ya que no es producido ni consumido por las células del hombre. Sin embargo, por su muy alta proporción en el AIRE, se puede convertir en causa de problemas cuando se respira aire a presiones superiores a las atmosféricas. Tal es el case de los BUZOS, ya sea los que van con tanques o SCUBA (Salf Contained Underwater Breating Apparatus) o los que reciben aire desde la superficie con una manguera. La presión a que está sometido un cuerpo sumergido en el agua es directamente proporcional a 1a profundidad y aumenta en 1 atmósfera por cada 10 metros. Así, a 40 metros de profundidad hay 4 atmósferas MAS que en la superficie y el aire, en el regulador o en la escafandra, para que entre en los alvéolos, tiene que tener 760 . 4 = 3040 mm Hg de presión. Las presiones parciales del 0_2, el $C0_2$ y el N_2 aumentarán proporcionalmente y todo lo que se ha dicho sobre 0_2, Hb, etc. seguirá ocurriendo. El aumento de las presiones parciales de TODOS los gases determina que el volumen de cada uno de ellos que se disuelve físicamente en el agua plasmática aumente. Como el coeficiente de solubilidad no cambia, el volumen disuelto de 0_2, por ejemplo, a 40 metros es de 12 mL/L. Si al buzo vuelve a la superficie, ese volumen ya no puede estar en solución y 9 mL total del 0_2 disuelto saldrá del plasma hacia el alvéolo y hacia el aire, y el plasma volverá a tener los 3 mL de 0_2 de siempre. El N_2, por su parte, tiene un coeficiente de solubilidad de 12 mL N_2/L de agua, que es la mitad del coeficiente del 0_2, pero la PN_2 alveolar, a nivel del mar, es de 569 mm Hg (Tabla 7.III). Allí, la cantidad de N_2 disuelto será igual:

$$N_2 \text{ disuelto} = \frac{0{,}012 \cdot 569}{760} = 9 \text{ mL } N_2 \text{ / L de agua}$$

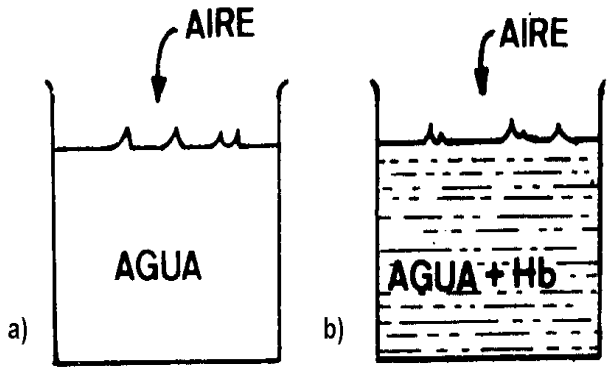
y a 40 metros el volumen disuelto será de 36 mL. Al volver a la superficie, para equilibrarse deben salir 36 - 9 = 27 mL de N_2. Si la subida es muy rápida, no hay tiempo para una DIFUSION del N_2 de la sangre a los alvéolos y pueden formarse BURBUJAS de N_2 en el interior de¡ sistema circulatorio. Eso puede determinar la aparición de EMBOLIAS GASEOSAS, con interrupción de la circulación en algunas zonas y lesiones, en especial del SNC. El buzo debe ser puesto rápidamente en una CAMARA HIPERBARICA, de modo que el N_2 vuelva a solubilizarse, para, luego y muy lentamente, volverlo a la presión de 1 atmósfora. ¿Por qué el problema aparece con el N_2 y no con el 0_2? Lo primero es el volumen a eliminar, que en nuestro ejemplo de 3 veces mayor para el N_2 que para el 0_2 y, en segundo lugar, la DIFUSIBILIDAD del N_2 es la mitad que la del 0_2. Total, que en términos muy generales, es 6 veces más difícil desembarazarse de N_2 que del 0_2. ¿Grave problema el de los buzos, ¿verdad? La ballena, sin embargo, lo ha solucionado. Baja velozmente a grandes profundidades, se queda allí un buen tiempo, sale muy rápidamente y no hace embolias gaseosas. ¿Sabe usted por qué? Si no lo soluciona, vaya al final del capitulo. Para su ayuda, la situación de las ballenas es la misma que la de los antiguos pescadores de perlas.



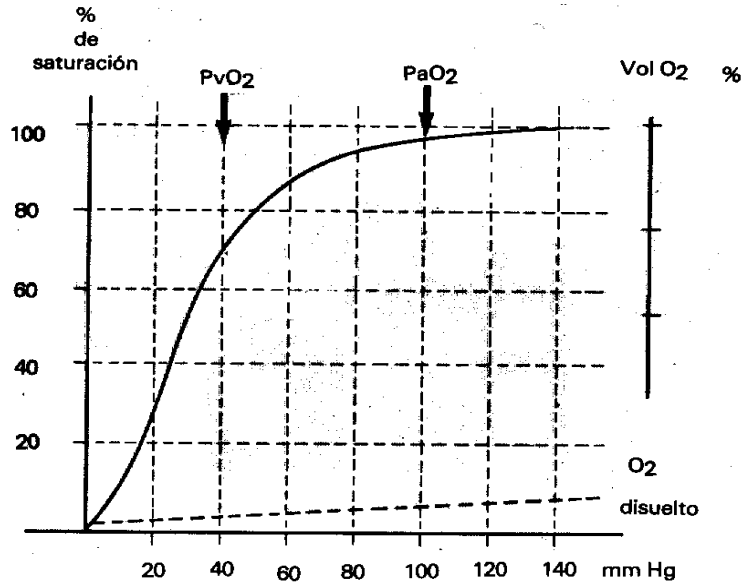
PRUEBA DE AUTOEVALUACION

1) El recipiente la figura a) está lleno de agua y expuesto al aire. El de la figura b) contiene el mismo volumen de agua, pero se ha agregado **hemoglobina** (Hb). La PO_2, la cantidad de O_2 disuelto en el agua y el contenido total de O_2 será, en un recipiente con respecto al otro (señale la correcta):

	PO_2	Vol. O_2 disueltos en agua	Contenido total de O_2
a)	a = b	a = b	a < b
b)	a < b	a = b	a < b
c)	a = b	a > b	a > b
d)	a = b	a < b	a < b
e)	a < b	a < b	a < b



2) La siguiente es una curva de saturación de Hb, donde el 100 % corresponde, aproximadamente, a una PO_2 de 100 mm Hg. A 50 mm Hg, el volumen de O_2 contenido en la sangre será de:



Vol % O2 = ... mL / L

3) El aumento de la PO_2 ocurre en determinados lugares, donde cambia la concentración de H^+, la afinidad de la Hb por el O_2

	Lugar	Concentración H+	Afinidad de la Hb por el O2	Facilidad para tomar O2
a	alvéolos	aumentada	aumentada	aumentada
b	tejidos	disminuida	disminuida	disminuida
c	tejidos	aumentada	aumentada	disminuida
d	tejidos	aumentada	disminuida	disminuida
e	alvéolos	disminuida	disminuida	disminuida

4) El surfactante pulmonar es una sustancia cuyo papel principal es el de (señale la correcta):

a) Evitar que los alvéolos de mayor radio se vacíen en los de radio menor.
b) Hacer que la presión sea la misma en todos los alvéolos.
c) Lograr que la tensión sea la misma en todos los alvéolos.
d) Lograr que la relación tensión/radio sea la misma en todos los alvéolos.
e) Hacer que el radio de todos los alvéolos sea aproximadamente el mismo.

5) Un paciente anémico tiene una concentración de Hb en sangre de 7,5 g/100 mL (normal: 15 g/100mL). Para mantener el aporte normal de O_2 a los tejidos la saturación de HbO_2, en sangre venosa, debe disminuir, el gasto cardíaco (volumen minuto debe aumentar, o ambas cosas debe ocurrir a la vez. En el cuadro siguiente indique la línea que contiene los valores que sería necesario alcanzar.

	Saturación HbO (a gasto cardíaco constante)	**Gasto cardíaco (a saturación HbO constante)**
a)	70%	5 L/min
b)	50 %	10 L/min
c)	90 %	25 L/min
d)	75 %	10 L/min
e)	40 %	12 L/min

6) El **efecto Bohr** se puede describir diciendo que el aumento de la concentración de H^+ determina (señale la correcta)

a) un aumento de la afinidad de la Hb por el O_2, que determina una mayor captación de O_2.
b) una disminución de la afinidad de la Hb por el O_2, que determina una mayor captación de O_2.
c) un disminución de la afinidad de la Hb por el O_2, que determina que el O_2 se libere con mayor facilidad.
d) un aumento de la afinidad de la Hb por el O_2 que determina que el O_2 se libere con mayor dificultad.
e) un aumento de la afinidad de la Hb por el O_2 que determina que el O_2 se libere con mayor facilidad.

7) Al llegar la sangre a los capilares de un tejido hay sustancias que entran y otras que salen de los eritrocitos (señale la línea correcta)

	CO_2	**HCO_3^-**	**Cl^-**	**Agua**
a)	entra	entra	entra	entra
b)	entra	sale	entra	sale
c)	sale	entra	sale	entra
d)	entra	sale	sale	entra
e)	entra	sale	entra	entra

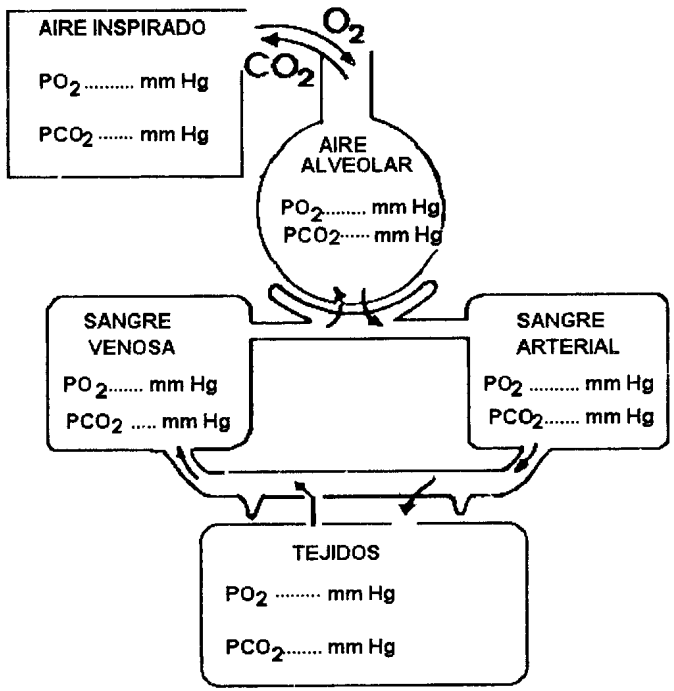
8) El **efecto Haldane** puede ser correctamente descrito diciendo que (señale la correcta)

a) Al llegar a los tejidos, la Hb pierde O_2 , la afinidad de la Hb por el CO_2 disminuye, la afinidad de la Hb por el H^+ disminuye y la reacción de hidratación del CO_2 se desplaza a la izquierda, permitiendo que entre más CO_2 a la sangre.
b) Al llegar a los tejidos, la Hb pierde O_2 , la afinidad de la Hb por el CO_2 aumenta, la afinidad de la Hb por el H^+ disminuye y la reacción de hidratación del CO_2 se desplaza a la derecha, permitiendo que entre más CO_2 a la sangre.
c) Al llegar a los tejidos, la Hb pierde O_2 , la afinidad de la Hb por el CO_2 disminuye, la afinidad de la Hb por el H^+ disminuye y la reacción de hidratación del CO_2 se desplaza a la derecha, permitiendo que entre menos CO_2 a la sangre.
d) Al llegar a los tejidos, la Hb pierde O_2 , la afinidad de la Hb por el CO_2 aumenta, la afinidad de la Hb por el H^+ aumenta y la reacción de hidratación del CO_2 se desplaza a la derecha, permitiendo que entre más CO_2 a la sangre.
e) Al llegar a los tejidos, la Hb pierde O_2 , la afinidad de la Hb por el CO_2 aumenta, la afinidad de la Hb por el H^+ aumenta y la reacción de hidratación del CO_2 se desplaza a la izquierda, permitiendo que entre más CO_2 a la sangre.

9) La mayor parte del CO_2 transportado por la sangre lo hace como (señale la correcta):

a) Como HCO_3^- en el interior de los eritrocitos
b) Como HCO_3^- en el plasma.
c) Como carbaminohemoglobina.
d) Formando grupos carbamino en el plasma
e) disuelto en el agua del plasma y de los eritrocitos.

10) El siguiente es un esquema que representa los cambios de la PO_2 y la PCO_2 desde que pasa por los alvéolos hasta que vuelve a ellos. Usted, en las líneas punteadas debe ir anotando los distintos valores y, luego, en el cuadro siguiente, señalar la línea en que todos los valores sean correctos.



Respuesta a la pregunta sobre la ballena: Ni la ballena ni los pescadores de perlas respiran bajo el agua. Por lo tanto, no disuelven N_2 a hiperpresión.

FIN DEL CAPITULO 6

Manual de Fisiología y Biofísica para Estudiantes de Medicina

R. Montoreano – edición electrónica 2002

LECTURAS RECOMENDADAS

- **Medical Physiology**

  Ed.: V. B. Mouncastle
  C. V. Mosby, Co. St Louis. 1980.

- **Tratado de Fisiología Médica**

  A. C. Guyton
  Interamericana-McGraw-Hill,1992

Capítulo 8 PARTE 1/4

8.1 EL BALANCE DE HIDROGENIONES Y EL EQUILIBRIO ACIDO - BASE

Una persona sana mantiene, del mismo modo que lo hace para el Na^+, la urea, las calorías o el agua, un BALANCE entre los ingresos y los egresos, a su compartimiento corporal, de iones hidrógeno. De ese modo mantiene constante la concentración de H^+ en su líquido extracelular en alrededor de 40 nanomoles por litro (40 nmol/L = 40 . 10^{-9} mol/L). Como se puede ver, es una concentración baja si se la compara con, por ejemplo, la concentración extracelular de Na^+, que es de 140 mmol/L. Si se usa la notación de pH, ésta concentración de H^+ de 40 nmol/L corresponde a:

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = \frac{1}{40 \cdot 10^{-9}\ mol/L}$$

$$pH = 7{,}3979 \approx 7{,}40$$

Se suele aceptar que, en condiciones fisiológicas, el pH sanguíneo, que representa el pH extracelular, puede variar entre 7,35 y 7,45. Estas son concentraciones de H^+ que se pueden convertir en nmol/L, usando una calculadora de bolsillo, ya que:

$$[H^+] = 10^{-pH}$$

$$[H^+] = 10^{-7{,}35} = 4{,}47 \cdot 10^{-8}\ mol/L = 44{,}7\ nmol/L$$

y

$$[H^+] = 10^{-7{,}45} = 3{,}55 \cdot 10^{-8}\ mol/L = 35{,}5\ nmol/L$$

Los corchetes [ ] se usan aquí para indicar que se habla de concentraciones.

INDICE – Parte 1	Pág
8.1 EL BALANCE DE HIDRO-GENIONES Y EL EQUILIBRI ACIDO - BASE	1
8.2 **ACIDOS Y BASES**	3
8.3 AMORTIGUADORES, BUFFERS O TAMPONES	6
- El pH de una solución buffer	7
- La ley de acción de masas	
- La ley de acción de masas y la ecuación de Henderson – Hasselbach	8
- La ecuación de Henderson – Hasselbach y las cosas que se miden y las cosas que se calculan	11

Como se ve, la concentración de H^+ en el líquido extracelular de un hombre tiene un valor bajo y su rango de variación es de (44,7 - 40/ 40) . 100 = 11,7 % para arriba y (35,5 - 40/40) . 100 = 11,2 % hacia abajo. Una variación de este tipo en la concentración de Na^+ correspondería a una oscilación desde 156 a 124 mEq/L, algo bastante amplio, por cierto. Sin embargo, el uso de la notación en escala de pH ha hecho pensar que la concentración de H^+ es algo MUY estrechamente ajustado y mantenido por los mecanismos homeostáticos, lo cual es cierto, pero quizás no más que la de otras sustancias.

En la **Fig. 8.1** se puede ver la relación que hay entre la concentración de H^+ expresado en nanomol/L y en unidades de pH: no es una relación lineal por el logaritmo que introduce la notación de Sörensen. Como se trata de SANGRE humana, el término ACIDOSIS se usa para designar valores de pH por debajo 7,40 y el de ALCALOSIS los superiores a esa cifra.

- **Entrada y salida de los H^+ al comportamiento corporal**

Como en todo cálculo de un balance, debemos analizar lo que ENTRA y lo que SALE. Los H^+ que entran lo hacen en 2 formas diferentes:

- Acidos volátiles: se refiere al ACIDO CARBONICO que se forma por la hidratación de CO_2, de acuerdo a:

$$CO_2 + H_2O \longleftrightarrow H_2CO_3 \longleftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

El CO_2 proviene, como sabemos (Cap. 7), del metabolismo celular y su producción es de 206 mL por minuto o (206 mal/min . 1440 min) = 296640 mL/día. Como el peso molecular del CO_2 es de 44 g/mol, la cantidad de CO_2 producida será de:

$$P \cdot V = R \cdot T \cdot n$$

$$n = \frac{P \cdot V}{R \cdot T} = \frac{1\ Atm \cdot 296{,}640\ L}{0{,}082\ L \cdot Atm \cdot mol^{-1} \cdot T^{-1} \cdot 273\ °K}$$

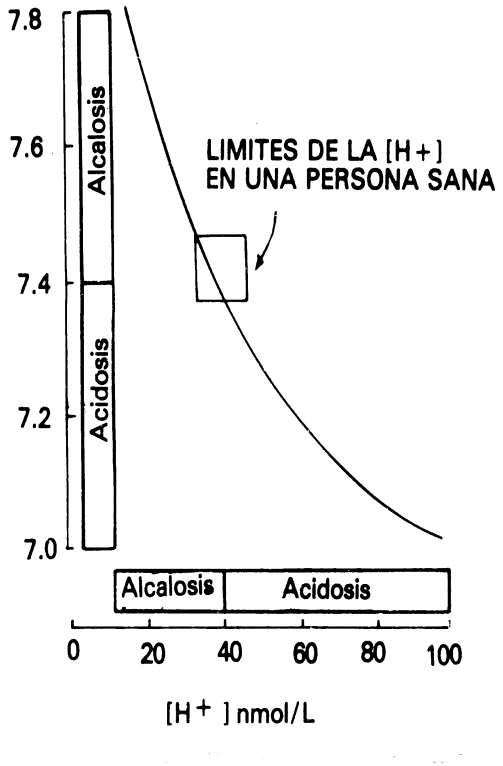


FIG. 8.1 RELAACION ENTRE LA CONCENTRACION DE HIDROGENIONES EXPRESADA EN NANO-MOLES/LITRO Y EN UNIDADES DE pH. PARA LA SANGRE HUMANA LOS VALORES 7,8 Y 7,0 SE CONSIDERAN LOS LIMITES COMPATIBLES CON LA VIDA. EL RECUADRO INDICA LA VARIACION FISIOLOGICA. *Redibujado de "A Companion of Medical Studies". Eds: Passmore, R y Robson JS (vol II) Blackwell Sc. Pub. Oxford, 1976*

n = 13,2 mol CO_2/día = 13200 mmol CO_2/día

y dado que **una** molécula de CO_2 produce **un** ión hidrógeno, es fácil deducir que el CO_2, producido metabólicamente, es una CARGA ACIDA tremenda, la que el organismo deberá, rápidamente:

a) amortiguar, utilizando los amortiguadores "buffers" o tampones que hay en la sangre y en todo el líquido extracelular y a los cuales dedicaremos gran parte de este capítulo.

b) eliminar, por vía respiratoria. Si la reacción

$$CO_2 + H_2O \longleftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

procede hacia la izquierda, el CO_2, ya como gas, puede salir en el aire espirado.

- Acidos no-volatiles, no-carbónicos o fijos. Se refiere a los H^+ que, como tales, son producidos durante la oxidación de la glucosa, los triglicéridos, algunos aminoácidos, nucleoproteínas, etc. aportados por la dieta (Tabla 8.I).

Ingiriendo, como es habitual, una DIETA NEUTRA (que aporta igual cantidad de ácidos que de bases), se generan entre 0,8 y 1 mmol de H^+ por kilogramo de peso corporal. Eso es, para un hombre de 70 kg, unos 70 mmol de H^+ por día.

Esta carga de ácidos fijos también deberá ser amortiguada y eliminada. De la amortiguación se encargan, igual que para el CO_2, los sistemas buffer, y de la eliminación se encarga el RIÑON**(**
(Fig. 8.2)

8.2 ACIDOS Y BASES

Un ACIDO es una sustancia capaz de liberar protones (H^+) y una BASE es una sustancia capaz de aceptar protones (H^+). Dentro de esta sencilla definición, se puede clasificar a los ácidos por su afinidad por el H^+:

TABLA 8.1 REACCIONES METABOLICAS QUE CEDEN O TOMAN H^+

1) METIONINA

$$\text{CISTEINA} \xrightarrow{O_2} \text{UREA} + CO_2 + H_2O + SO_4^{=} + 2H^+$$

2) $$\text{GLUCOSA} \xrightarrow{O_2} 2\ \text{LACTATO}^- + 2H^+$$

3) $$\text{TRIGLICERIDOS} \xrightarrow{O_2} \text{ACETATO}^- + H^+$$

4) $$\text{NUCLEOPROTEINAS} \rightarrow \text{URATO}^- + H^+$$

5) FOSFOESTERES ACIDOS

$$R\text{—}O\text{—}P(=O)(O\text{—}H)\text{—}O\text{—} + ROH^- + \frac{0{,}8\ HPO_4^{=}}{0{,}2\ H_2PO_4^-} + 1{,}8\ H^+$$

6) ANIONES Y CATIONES ORGANICOS

$$R\text{—} + NH_3 + Cl^- \xrightarrow{O_2} \text{UREA} + CO_2 + H_2O + K^+$$

$$R\text{—} + COO^- + K^+ + H^+ \xrightarrow{O_2} CO_2 + H_2O + K^+$$

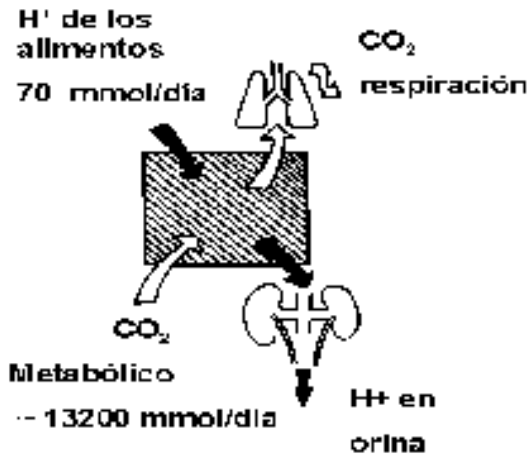


FIG. 8.2 INGRESOS Y EGRESOS DE ACIDOS AL COMPARTIMIENTO CORPORAL

- **Acidos fuertes**: su afinidad por el H^+ es baja, por lo que, en solución, liberan fácilmente H^+. El ejemplo típico es el ACIDO CLORHIDRICO, que se **disocia** totalmente, de acuerdo a:

$$HCl \quad \Diamond \quad Cl^- + H^+$$

- Acidos débiles: su afinidad por el H^+ es alta ya que liberan con dificultad al H^+. El ACIDO CARBONICO, FOSFORICO, ACETICO, etc. son ácidos débiles porque no se disocian totalmente y, por lo tanto, producen MENOS HIDROGENIONES LIBRES que los ácidos fuertes.

A su vez, las bases se clasifican en:

- Bases fuertes: aceptan con facilidad (tienen alta afinidad) a los iones hidrógeno.

- Bases débiles: aceptan con dificultad (tienen baja afinidad) a los iones hidrógeno.

Para que a esta clasificación se le pueda dar la verdadera importancia que tiene hay que comprender que el pH, la concentración de H^+ de una solución, la que se mide con el "pehachímetro", es la concentración de H^+ LIBRES, los que están **realmente** en solución. Supongamos (**Fig. 8.3**) que tenemos 2 recipientes, en los que hay 1 litro de agua en cada uno. Al recipiente A le agregamos 1 mL de una solución de HCl 0,1 mol/L y al recipiente B le agregamos 1 mL de una solución de CH_3COOH (ácido acético) también de 0,1 mol/L y en ambos medimos el pH antes y después del agregado del ácido. Se podrá ver que en el recipiente en que se agregó HCl el pH baja de 7,00 a 4,00 y en el que se agrega CH_3COOH, pasa de 7,00 a 6,00. ¿A qué se debe esta diferencia: Veamos; en el volumen de HCl agregado hay:

$$1 \text{ mL de } 0{,}1 \text{ mol/L HCl} = 0{,}1 \text{ mmol de HCl}$$

y se liberan, entrando en solución, 0,1 mmol de H^+, ya que el HCl es un ácido fuerte que se disocia totalmente.

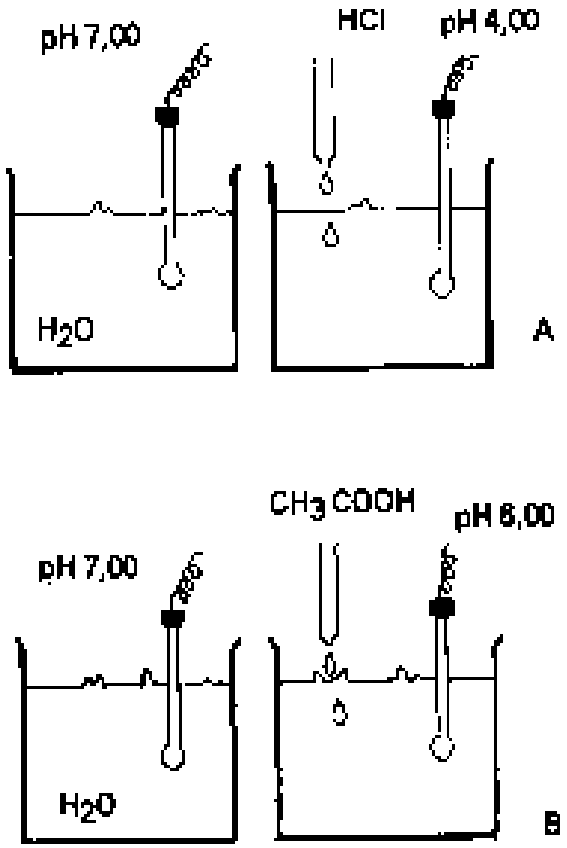


Fig. 8.3 A) EL AGREGADO DE HCl, UN ACIDO FUERTE, AL AGUA, DETERMINA UN CAMBIO DE pH de 7,00 a 4,00. B) EL AGREGADO DE UN VOLUMEN IGUAL, PERO DE ACIDO ACETICO DETERMINA QUE EL pH PASE DE 7,00 A 6,00

En el volumen de CH_3COOH hay:

1 mL de 0,1 mol/L de CH_3COOH = 0,1 mmol de CH_3COOH =

= 10^{-4} mol de CH_3COOH

pero NO SE LIBERAN 0,1 mmol de H^+. Como la disociación del ácido acético es de, aproximadamente, 5 por mil, la cantidad de H^+ liberados es de 0,1 . 0,005 = 0,0005 mmol = 5 . 10^{-7} mol. Calculando la concentración final de H^+ del recipiente A y el B, tenemos

Recipiente A:

Volumen: 1 litro

pH inicial = 7,00

H^+ inicial = 10^{-7}mol

H^+ agregados = 10^{-4} mol

Por lo tanto, la CONCENTRACION DE H^+ será de:

$$[H^+] = \frac{10^{-4} \text{ mol} + 10^{-7} \text{ mol}}{1 \text{ L}} = 1{,}001 \cdot 10^{-4} \text{ mol/L}$$

y el pH final será de:

$$pH = \log \frac{1}{1{,}001 \cdot 10^{-4} \text{ mol}} = 3{,}9995 \cong 4$$

Recipiente B: Volumen = 1 litro; pH inicial = 7,00

H^+ inicial = 10^{-7}mol

H^+ agregados = 5 . 10^{-7} mol

Por lo tanto, la CONCENTRACION DE H^+ será de:

LAS HECES Y EL BALANCE DE H^+

En un sujeto sano las heces contribuyen muy poco en el balance de H+ del organismo y, de ningún modo, debe tomarse al intestino cono un regulador, ya que la excreción de H+, por esta vía, no cambia con las necesidades, En los casos de diarrea, la situación cambia y en las causadas por rotavirus y *E. coli* toxicogénico pueden eliminarse de 15 30 mmol de HCO_3^- por litro de líquido diarreico. Por eso, la solución para el tratamiento oral incluye, en su composición, 2,5 g/L de bicarbonato de sodio (30 mmol/L de ion bicarbonato) Una diarrea severa, en consecuencia, llevar al paciente a una ACIDOSIS METABOLICA

$$[H^+] = \frac{10^{-7}\ \text{mol} + 5.10^{-7}\ \text{mol}}{1\ \text{L}} = 6 \cdot 10^{-7}\text{mol/L}$$

y el pH será final de : $pH = \log \frac{1}{6 \cdot 10^{-7}\ \text{mol/L}} = 6{,}22$

Conclusión: los dos ácidos tenían la misma cantidad de H^+, pero el HCl liberó una cantidad MAYOR de hidrogeniones y produjo un cambio en pH mucho mayor que el CH_3COOH.

8.3 AMORTIGUADORES

Un AMORTIGUADOR químico, también conocido con el nombre de BUFFER o TAMPON, es una sustancia o conjunto de ellas capaces de resistir, MEJOR QUE EL AGUA, un cambio de pH debido al agregado de un ácido o una base. Un amortiguador deberá actuar, entonces, impidiendo que los H^+ queden libres, subtrayéndolos de la solución. ¿Cómo se puede lograr esto? Lo veremos a continuación, pero piénsese en esto: ¿que pasaría si, por alguna razón, un ácido fuerte se convierte en un ácido débil? Se liberarían menos H^+ y el cambio de pH sería menor. Bueno, ese ES el papel de los buffers. Por lo general, en la sangre y los líquidos corporales hay amortiguadores formados por un PAR de moléculas: UN ACIDO DEBIL Y SU BASE CONJUGADA. ¿Qué es una base conjugada? Una molécula que difiere del ácido en un protón. Así, el ácido carbónico y el bicarbonato, y todos los de la lista de la Tabla 8.II, son pares de ácido-base conjugados, ya que difieren en un protón.

La base conjugada tiene un protón menos (de allí su carga negativa) y el ácido débil tiene un protón más.

¿Cómo trabaja este par? Tomemos el caso del CO_3 / HCO_3^-, el amortiguador sanguíneo más importante. Si en 1 litro de agua hay, por ejemplo, 25 mmol de $NaHCO_3$ y a esa solución le agregamos, como hicimos antes, 1 mL de HCl 0,1 mol/L, ocurrirá la reacción:

$$HCl + NaHCO_3 \rightarrow Na^+ + Cl^- + H_2CO_3 \longleftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

EL ION HIDRONIO (H_3O^+), LA FORMA EN QUE EL H^+ SE ENCUENTRA EN EL AGUA

Hablar de "H^+ libres", "concentración de H^+. [H^+], es una manera cómoda de hablar, pero debe entenderse que es una simplificación, ya que no existen, en ninguna solución acuosa, protones (H^+) libres sino que TODOS están hidratados. La reacción real es:

$$HCl + H_2O \longrightarrow Cl^- + H^+ + H_2O \longrightarrow Cl^- + H_3O^+$$

El término H_3O^+ se conoce con el nombre de ION HIDRONIO. Esta hidratación es lógica, ya que el protón es altamente polar y forma uniones con el agua. El hidronio, a su vez, forma puentes hidrógeno con las moléculas de agua vecinas, produciéndose una hidratación secundaria

$$H_3O^+ + 3\ H_2O \longrightarrow H_9O_4^+$$

Hay, también, una hidratación terciaria, entre el complejo $H_9O_4^+$ y las moléculas del agua. Sin embargo, el H^+ hidratado (hidronio) conserva una alta movilidad en todos estos complejos y la imagen es que "salta" de un complejo a otro. ¿Por qué se habla, entonces de H^+? Por costumbre y, además, porque no habría diferencia, para lo que estamos estudiando, entre tratar un protón "desnudo" y un hidronio. Lo señalamos aquí porque, simplemente, hay que saber como son las cosas.

El par ácido-base conjugada será el HCO_3^-, que actuará como base conjugada, y el H_2CO_3, que será el ácido débil. Mientras que en el agua pura la liberación de H^+ está en relación con la disociación del HCl, un ácido fuerte, aquí, en una mezcla de agua y bicarbonato de sodio, la liberación de H^+ está en relación con la disociación del H_2CO_3, un ácido débil. Hemos "convertido" un ácido fuerte en un ácido débil, que es, como dijimos, la forma en que trabaja un amortiguador. Veamos ahora, para que no queden dudas sobre el funcionamiento de estas sustancias, como trabaja una solución formada por agua y Na_2HPO_4 (fosfato dibásico de sodio) y a la que se agrega el HCl:

(1) (2)

$$Na_2HPO_4 \longleftrightarrow 2\ Na^+ + HPO_4^=$$

(3)

$$H^+ + Cl^- \longleftrightarrow (\ Na^+ + H_2PO_4^-) + Na^+ + Cl^-$$

Al disolverse en agua, la sal, el fosfato dibásico de sodio (1), se ha disociado dando dos iones sodio y un radical fosfato (2), en una cantidad proporcional a su concentración y a su coeficiente de disociación. El agregado de HCl determina que se forme $H_2PO_4^-$ (fosfato monobásico de sodio (3) que se comporta como una ácido débil, que, por su ALTA AFINIDAD, capta H^+ y hace la concentración de H^+ libres sea menor que la que encontraríamos en agua. El par queda formado por $HP4O_3^-$ (base conjugada) y $H_2PO_4^=$ (ácido débil), ya que el fosfato monobásico tiene un protón menos que el fosfato dibásico.

- El pH de una solución buffer

Algo muy sencillo de hacer en el laboratorio es determinar la CAPACIDAD BUFFER de una solución. Tomemos nuestra solución con bicarbonato, midámosle el pH y comencemos a agregarle cantidades conocidas de HCl. La variación del pH en función de los moles de H^+ agregados nos dará una curva como la que muestra la **Fig. 8.4a).** Se puede ver que hay una zona en la que grandes variaciones en la cantidad de ácido agregado dan un cambio muy pequeño en el pH de la solución. Por supuesto que esta será la **zona I** de nuestro buffer y donde la capacidad buffers mayor. ¿Cómo definimos esta capacidad buffer?

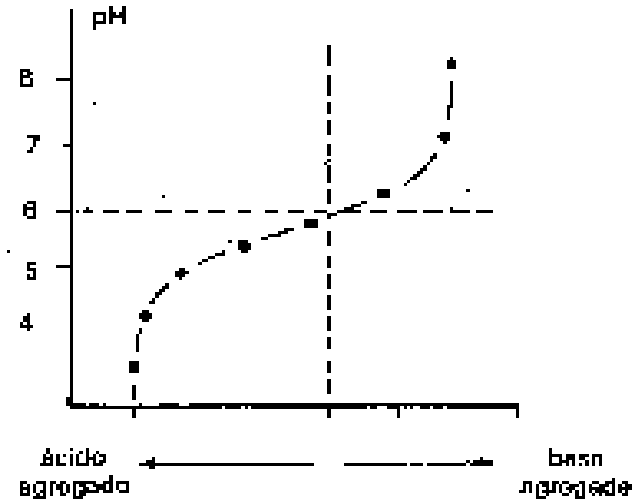


FIG. 8.4a)TITULACION DE UNA SOLUCION DE BICARBONATO DE SODIO. EN (X) ACIDO BASE AGREGADO. EN (Y) EL CAMBIO DE pH

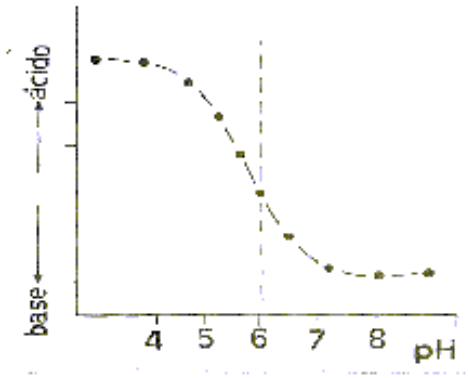


FIG. 8.4 b) LA MISMA ANTERIOR PERO ROTADA. LA PENDIENTE INDICA LA CAPACIDAD BUFFER

$$\text{Capacidad buffer} = \frac{\Delta \text{ moles H+}}{\Delta \text{ pH}}$$

Para que en el gráfico que relaciona pH con la cantidad de HCl o OHNa sea más fácil ver la capacidad buffer del sistema amortiguador, es una costumbre, sobre todo en fisiología, hacer el gráfico como se muestra en la Fig. 8.4b) con la variable independiente en la ordenada. Allí, directamente, la pendiente es la capacidad buffer.

De todo modos, y cualquiera sea la manera en que se lo represente, todo esto es, hasta este momento, totalmente experimental. Sin embargo, hay todo un razonamiento fisicoquímico que permite explicar los resultados de este sencillo experimento y que nos ayudarán a entender por qué pasan las cosas en las soluciones y en un ser vivo. Sigamos, paso a paso, el siguiente razonamiento:

1) La ley de acción de masas

Imaginemos (Fig. 8.5) un recipiente con agua en donde se burbujee CO_2 a partir de un cilindro que contiene AIRE (CO_2 = 0,04%). Se producirá la reacción:

$$CO_2 + H_2O \longleftrightarrow H_2CO_3 \longleftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

Al comienzo habrá un cambio rápido del pH, indicando que se está formado HCO_3^- e H^+, luego el cambio será más lento para, al final, estabilizarse en un valor de pH dado (**Fig.8.5 punto 2).** ¿Qué está ocurriendo en ese punto? Simplemente que se ha llegado al EQUILIBRIO y la cantidad, en la unidad de tiempo, de H_2CO_3 que se **disocia** es igual a la cantidad que se asocia y la concentración de H^+ permanece constante. Cambiemos ahora el aire por una mezcla de gases con CO_2 = 5%. El pH volverá a bajar, llegando otro valor estable. La pregunta es: ¿en el equilibrio, la cantidad de H_2CO_3 que asocia y se disocia en 1 segundo, es la misma para el agua burbujeada con aire que para el agua burbujeada con CO_2 5%? No, claro que no. En el punto 3, la cantidad de CO_2 disuelta es mayor y

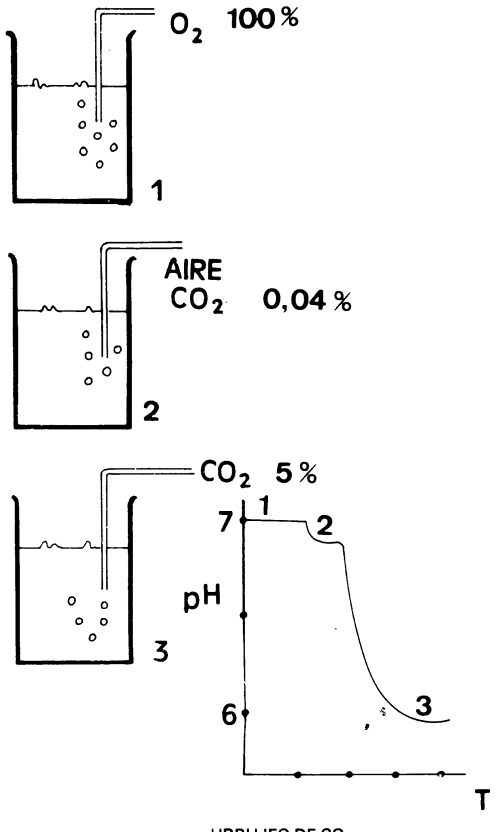


Fig. 8.5 EFECTOS DEL BURBUJEO DE CO_2 SOBRE EL pH DE UNA SOLUCION (ver explicación en el texto)

la cantidad que se asocia y disocia en 1 segundo es mayor que el punto 2. Para hacer una ley general, obviemos el paso del ácido carbónico y llamemos A al CO2, B al agua, C al bicarbonato y D al hidrogenión. Entonces:

$$CO_2 + H_2O \longleftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

$$A + B \longleftrightarrow C + D$$

Es una reacción en la que los términos de la izquierda se llaman **reactantes** y los de la derecha, **productos.**

Si llamamos $\mathbf{v_1}$ a la cantidad de reactantes que desaparecen, en la unidad de tiempo, de la izquierda, ésta será proporcional a:

$$v_1 = k_1 [A] . [B]$$

¿Cómo se interpreta esto? Pues que, hablando siempre en términos de concentraciones:

a) si se aumenta A, la cantidad consumida, en la unidad de tiempo, es mayor.

b) si se aumenta B, la cantidad consumida también es mayor.

c) si se disminuye A, la cantidad consumida puede mantenerse constante siempre que se aumente, al mismo tiempo, B, de modo que el producto de [A] . [B] se mantenga constante.

d) si se disminuye B, la cantidad consumida será constante siempre que se aumente, al mismo tiempo, A, de modo que el producto [A] .[B] se mantenga constante.

Lo mismo se puede razonar para la reacción inversa.

$$v_{-1} = k_{-1} [C] . [D]$$

y lo único que hay que hacer es cambiar la palabra "CONSUMIDA" por "PRODUCIDA"

En el equilibrio lo que se produce es igual a lo que se consume y:

$$v_1 = v_{-1} \qquad \text{y} \qquad k_1 . [A] . [B] = k_{-1} . [C] . [D]$$

LA LEY DE ACCION DE MASAS (QUE NO SON MASAS SINO CONCENTRACIONES) Y EL ORDEN DE UNA REACCION

La llamada **"Ley de acción de masas,** tal como fue enunciada por Guldberg y Waage en 1864, dice que la velocidad de una reacción química es proporcional a las masas de las sustancias reaccionantes. En realidad, la reacción no es proporcional a las masas sino a las concentraciones molares y así fue que se escribió:

$$[A] . [B] = [C] . [D]$$

No es que se haya cambiado el concepto de la ley, sino que, simplemente, hoy, 120 años después, tenemos una nomenclatura más apropiada. La idea más sencilla para explicar porqué existe esta proporcionalidad es diciendo que para que dos moléculas reaccionen, deben primero encontrarse y que el número de encuentros es proporcional a la concentración de ambos. Aclarado este punto nos queda el término **velocidad,** que debe interpretarse como el ritmo, la tasa (en inglés: rate), con el que la concentración de los reactantes va disminuyendo con el tiempo. El problema que surge es que la **constante de velocidad** (k) no tiene la misma dimensión, las mismas unidades, para todas las reacciones, sino que depende del ORDEN DE LA REACCION y será:

REACCION DE 1er. ORDEN: la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de UN reactante

$$v = k . [A]$$

donde [A] es una concentración (mol/cm^3) y k es la inversa de un tiempo (s^{-1}), de modo que

$$v = \frac{mol}{cm^3 . s}$$

REACCION DE 2° ORDEN: la velocidad de la reacción es proporcional a la concentración de DOS reactantes

$$v = k . [A] . [B]$$

donde [A] y [B] son concentraciones y k es concentración^{-1} . segundo^{-1}, de modo que

$$v = \frac{1}{mol/cm^3 . s} . (mol/cm^3)^2 = \frac{mol}{cm^3 . s}$$

Como se ve, en ambos casos, la VELOCIDAD indica cómo va disminuyendo la CONCENTRACION de los reactantes con el tiempo y, al mismo tiempo, cómo va aumentando la concentración de los productos, pero k es diferente en cada uno de los casos.

de donde $$\frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[C] \cdot [D]}{[A] \cdot [B]}$$

Las unidades de las constantes k_1 y k_{-1} son

$$k = (mol/cm^3)^{-1} \cdot s^{-1}$$

y las de A, B, C y D son las de una concentración, mol/cm^3, de modo que:

$$v_1 = k_1 \cdot [A] \cdot [B] = mol^{-1} \cdot s^{-1} \cdot (mol/cm^3)^2 = mol/cm^3 \cdot s^{-1}$$

lo que indica que **v** es la variación de la concentración en la unidad de tiempo. Esto es, al producirse C y D disminuye la concentración de A y B a un ritmo dado por v. Esto se conoce como la VELOCIDAD DE LA REACCION, un término que, sin todas la aclaraciones que hemos hecho, podría resultar confuso.

2) De la ley de acción de masas a la ecuación de Henderson-Hasselbalch

En el equilibrio, la ley de acción de masas se puede escribir:

$$\frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[C] \cdot [D]}{[A] \cdot [B]} = K$$

K es la CONSTANTE DE EQUILIBRIO de la reacción. Si volvemos a

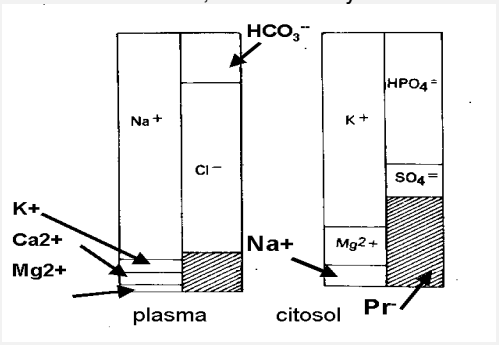
$$CO_2 + H_2O \longleftrightarrow H_2CO_3 \longleftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

podemos escribir para la hidratación del dióxido de carbono y la formación de ácido carbónico:

$$K = \frac{[H_2CO_3\}}{[CO_2] \cdot [H_2O]}$$

EL pH INTRACELULAR

El hecho de habernos dedicado por muchas páginas al pH extracelular y a los amortiguadores del plasma y los eritrocitos no debe hacernos olvidar que la concentración de H+ se mantiene relativamente constante como una manera de asegurar que la concentración de H+ intracelular se mantenga constante. La VIDA ocurre dentro de las células y el EC es un medio para asegurar la vida. Ahora ¿qué pH hay dentro de las células? Se sabe poco sobre él ya que es difícil medirlo: hay que entrar con microelectrodos, no alterar el funcionamiento intracelular, etc. Lo que se conoce es que el pH intracelular es más bajo que el arterial, incluso más bajo que el venoso y que allí hay dos sistemas buffer sumamente poderosos: los FOSFATOS ORGÁNICOS y las PROTEINAS. El esquema siguiente se conoce como diagrama de Gamble, en que se ha puesto, uno al lado de otro, los aniones y cationes.



En el plasma el principal catión es el Na+ mientras que el K+ lo es en el IC. De los aniones, que iran a actuar como bases conjugadas, es llamativa la alta concentración IC de fosfatos y proteínas. El H+ no esta mostrado ya que H+ **libre** tiene una baja concentración pero se sabe que tiende a salir de la célula por gradiente de concentración y entrar por eléctrico, pero no está en equilibrio electroquímico y la tendencia neta será a SALIR. Obviamente, existe otro mecanismo que, consumiendo energía, mantenga la concentración IC constante

y para la disociación del ácido carbónico

$$K = \frac{[H^+] \cdot [HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

de donde:

$$[H^+] = K \frac{[H_2CO_3]}{[HCO_3^-]}$$

y, usando la notación de pH

$$pH = \frac{1}{\log [H^+]} = \frac{1}{\log K} + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

y si a 1/log K se la llama **pK**, tendremos:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

y, en general, para todos los AMORTIGUADORES formados por un par ácido-base conjugado:

$$pH = pK + \log \frac{[\text{BASE CONJUGADA}]}{[\text{ACIDO}]}$$

Esta ecuación se la conoce como **ECUACION DE HENDERSON-HASSELBACH**

3) La ecuación de Henderson-Hasselbalch y las cosas que se miden y las que se calculan.

TABLA 8.III. pK DE LOS PRINCIPALES AMORTIGUADORES FISIOLOGICOS

SISTEMA	pk
HCO_3^- / H_2CO_3	6,1
$HPO_4^=$ / H_2PO_4	6,8
Pr^-/ HPr	
- Cadena lateral histidina	5,6 – 7,0
- Grupos amino N-terminal	7,6 – 8,4
Hb/HHb	7, 2

La ecuación de Henderson-Hasselbalch tiene 4 elementos:

a) el pK
b) la concentración del ácido débil
c) la concentración de la base conjugada
d) el pH

Veamos cuáles se **miden** por algún procedimiento sencillo de laboratorio y en cuáles se **calculan** a partir de los primeros.

a) pK. Es una expresión de la constante de equilibrio y, por lo tanto, depende de cada par ácido-base conjugada. Se determina experimentalmente encontrado el valor de pH en que el amortiguador tiene la máxima capacidad buffer. Así, en la curva de la **Fig. 8.6**, el sistema $[H_2CO_3]$ / $[HCO_3^-]$ presenta la máxima capacidad buffer cuando la mezcla tiene un pH cercano a 6. Allí, el agregado de ácido determina muy poca variación del pH. En la tabla 8.III están los pK de los principales sistemas amortiguadores presentes en los líquidos biológicos.

De acuerdo a la ecuación de Hendeson-Hasselbalch, ésta condición de máxima estabilidad se encuentra cuando el cociente entre la concentración de base conjugada y la concentración del ácido débil es igual a 1, ya que, en esas condiciones:

$$pH = pK + \log \frac{[\text{Base conjugada}]}{[\text{Acido débil}]}$$

$pH = pK + \log 1 = pK + 0$; $pH = pK$

¿Qué pasa si a una solución buffer con un pH cercano a su pK se le agrega una pequeña cantidad de ácido? La concentración de base conjugada disminuirá y, AL MISMO TIEMPO, la concentración de ácido débil aumentará. ¿Cuál es el cambio de pH que podemos esperar? Vayamos otra vez al laboratorio y disolvamos (Fig. 8.7), en un recipiente con 1 litro de agua, 20 mmol de Na_2HPO_4 (fosfato dibásico de sodio). Ahora colocamos un electrodo para medir pH y

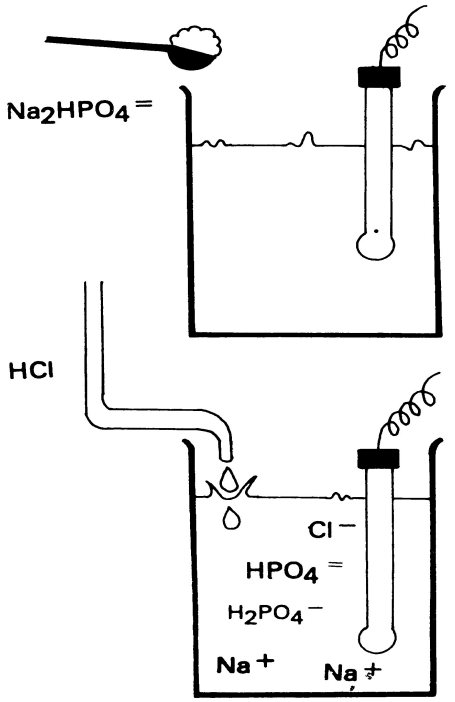


Fig. 8.6 EL FOSFATO DIBASICO DE SODIO AGREGADO AL AGUA SE DISOCIA Y EL COCIENTE ENTRE $HPO_4^=$ Y $H_2PO_4^-$ DEPENDERA DEL pH DE LA SOLUCIÓN

lentamente agregamos HCl hasta llevar el pH a 6,8, el pK del fosfato. Se produce la reacción:

$$HPO_4^{=} + H+ \longleftrightarrow H_2PO_4^{-}$$

Base conjugada + H^+ $\longleftrightarrow$ Acido débil

El término de la izquierda tiene un protón MENOS, es la base conjugada y el término de la derecha tiene un protón MAS, es el ácido débil. Por la definición que hemos dado de pK, cuando la solución tiene un pH de 6,8, los 20 mmol/L de fosfato que hemos puesto estarán distribuidos en:

$HPO_4^{=}$: 10 mmol/L $\quad$ $H_2PO_4^{-}$: 10 mmol/L

de modo que el cociente entre las dos formas es igual a 1.

Agregamos ahora más ácido. Por ejemplo, 2 mmol de HCl, que liberan 2 mmol de H+. Entonces, las concentraciones serán:

$HPO_4^{=}$: 8 mmol/L $\quad$ $H_2PO_4^{-}$: 12 mmol/L

El pH que alcanzará la mezcla lo podemos calcular por la ecuación:

$$pH = 6{,}8 + \log \frac{8}{12} = 6{,}62$$

Ahora, agregamos otros 2 mmol de HCl. La concentración de la base conjugada pasará ser 6 y la del ácido, 14. El pH que calculamos será:

$$pH: 6{,}1 + \log \frac{6}{14} = 5{,}73$$

Siguiendo con ese procedimiento, se puede construir la parte superior de la curva de la **Fig. 8.7**. La parte inferior se construye de la misma manera, pero pensando se ha agregado NaOH en vez de HCl.

Esta es una curva teórica que hemos obtenido al aplicar la fórmula de Henderson-Hasselbalch, pero que es fácilmente verificable con el pHmetro. Lo fundamental de esta curva es que la máxima capacidad buffer de una solución está cerca de su pK..

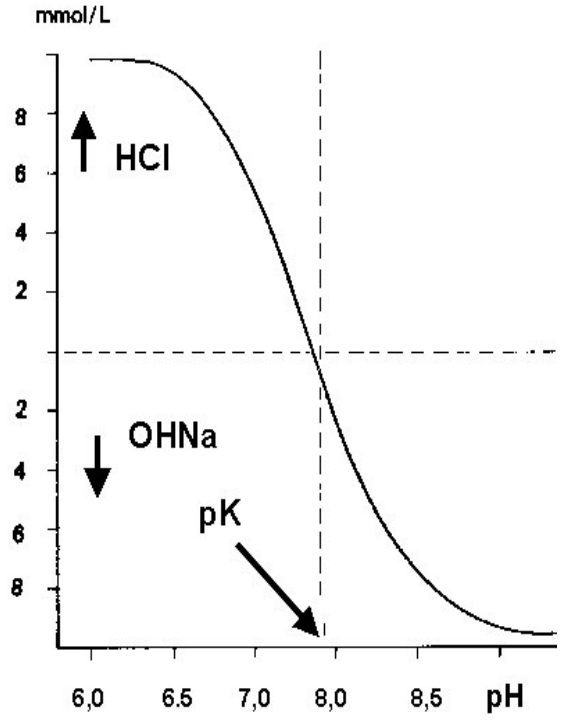


Fig. 8.7 CURVA DE TITULACION DEL SISTEMA AMORTIGUADOR $HP_4^{=}$ Y $H_2PO_4^{-}$. EL pK SE ENCUENTRA A UN pH 6.8

Se suele colocar, como límites prácticos, 1 unidad de pH por encima y por debajo del pK. Eso quiere decir, si miramos nuevamente la Tabla 8.III, que, al pH sanguíneo de 7,40, la Hb es un sistema más eficiente que el bicarbonato. Cabe una pregunta sobre estas curvas de titulación y la eficiencia de los buffers cuando están cerca del pK. ¿Es que, realmente, la CONCENTRACION DE H^+ cambia poco o todo se debe a la escala logarítmica que usamos? Es fácil de contestar: solo hay que transformar los pH en $[H^+]$ y hacer el gráfico nuevamente. Así, por ejemplo:

$[H^+] = 10^{-pH} = 10^{-6,62} = 2,398 \cdot 10^{-7}$ mol/L de $H^+ \approx 240$ nmol/L de H^+

La **Fig. 8.9** muestra la misma titulación de la solución de fosfato, pero utilizando $[H^+]$ en vez de pH. Como la pendiente es mayor lejos del pK que cerca de él, podemos concluir que, sin duda, es cierto que la capacidad para amortiguar cambios en la concentración de H^+ está aumentada en la zona cercana al pK. Lo que si hay que reconocer es que usando la escala de pH, en la zona cercana al pK, se obtiene un relación que se ajusta más a una recta, lo que es muy cómodo para trabajar. También que el cambio, la transición entre una zona "buena" y una zona "mala" es más evidente.

b) La concentración del ácido débil

Este es un elemento de la ecuación de Henderson-Hasselbalch no se puede medir separado de la base conjugada. Así, químicamente se puede medir fosfato, pero no se puede discriminar cuánto hay de $H_2PO_4^-$ y cuanto de $HPO_4^=$. Lo que sí se puede hacer es medir la concentración de fosfato total, medir el pH y CALCULAR la proporción de uno y otro. Supongamos que, en el ejemplo anterior, ponemos 20 mmol/L de Na_2PO_4 y el pH es de, digamos, 7,40. ¿Que concentración hay de cada forma?

$$pH = 6,8 + \log \frac{[HPO_4^=]}{[H_2PO_4^-]}$$

Si llamamos B a la base conjugada y A al ácido débil, podemos escribir:

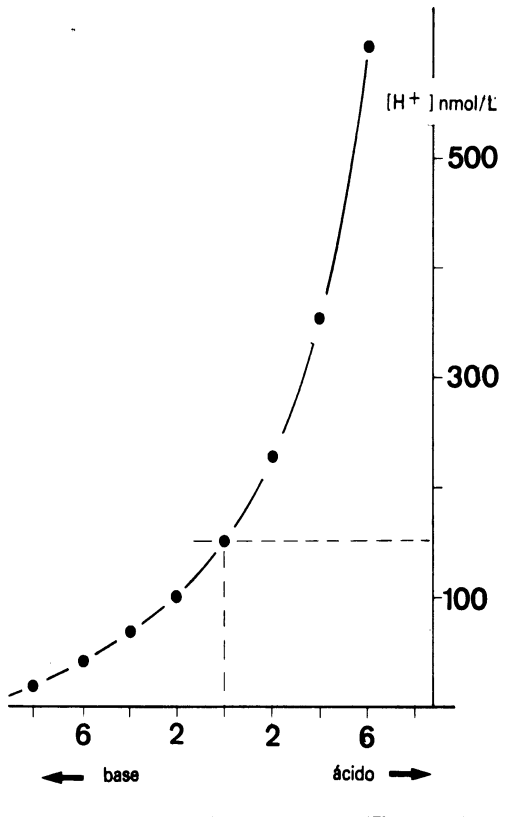


Fig. 8.8 CURVA DE TITULACION DEL SISTEMA AMORTIGUADOR $HPO_4^=$ / $H_2PO_4^-$ PERO CON LA CONCENTRACIÓN DE H+ EN NANOMOLES/LITRO EN VEZ DE UNIDADES DE pH.

$$pH = 6{,}8 + \log A/B \qquad y \qquad B/A = 10^{pH - pK}$$

y en, nuestro caso:

$$B/A = 107{,}4 - 6{,}8 = 3{,}98$$

Esto quiere decir que hay 3,98 veces más concentración de la forma B que forma A. La concentración de B se la puede calcular, ya que:

$A + B = 20$ mmol/L y

$$B = \frac{B/A \,.\, (A + B)}{B/A + 1} = \frac{3{,}98 \,.\, 20}{3{,}98 + 1} = 15{,}98 \text{ mmol/L}$$

Aún a riesgo de ser tediosos, vamos a comprobar si esto es cierto:
Si B = 15,98 mmol/L y A + B = 20 mmol/L, entonces A = 4,02 mmol/L y, aplicando la ecuación

$$pH = pK + \log \frac{B}{A} = 6{,}8 + \log \frac{15{,}98}{4{,}02} = 7{,}4$$

Como 7,4 es el pH que dijimos que tenía la solución, nuestro razonamiento es válido.

c) La concentración de base conjugada

Para la base conjugada se puede aplicar el mismo razonamiento que para el ácido débil: no se puede MEDIR químicamente por separado y se puede calcular por la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Volveremos sobre este punto al tratar los AMORTIGUADORES FISIOLOGICOS.

d) El pH

Esta es una variable fácilmente medible. Cuando se trata de sangre, hay que tener evitar su contacto con el aire. La diferencia de PCO_2 entre la sangre y el aire es muy grande y rápidamente la sangre perdería el CO_2 que tenía, lo que llevaría el pH hacia al lado alcalino, dando un valor falso. La otra precaución es la temperatura, que hay que controlarla, ya tiene influencia sobre la medida del pH.

FIN CAPITULO 8
PARTE 1. CONTINUA
PARTE 2

Manual de Fisiología y Biofísica para Estudiantes de Medicina

R. Montoreano – Edición electrónica 2002

Capítulo 8 Parte 2/4

8.4 LOS AMORTIGUADORES FISIOLOGICOS

Los sistemas buffers que hay en la sangre y en el extracelular ya fueron señalados en la Tabla 8.III. Los analizaremos uno por uno:

a) Bicarbonato
b) Hemoglobina
c) Proteínas
d) Fosfato

a) Bicarbonato El sistema **HCO_3^- / H_2CO_3** tiene un pK de 6,1, por lo que, al pH sanguíneo de 7,40, estaría lejos de la zona de máxima capacidad buffer y sería poco útil como amortiguador químico. Sin embargo, opera con gran eficiencia para lograr que el CO_2 sea transportado y liberado en los pulmones. Veamos como esto contribuye a mantener constante la $[H^+]$ en sangre. La ecuación de Henderson-Hasselbalch para este sistema es:

$$pH = 6,1 + \log \frac{[\,HCO_3^-\,]}{[\,H_2CO_3\,]}$$

Nuevamente, como en el caso del fosfato, se puede medir la SUMA de B + A, el bicarbonato más el ácido carbónico. ¿Cómo se hace esto? Se toma una muestra de, por ejemplo, plasma y se le agrega un **exceso de ácido**, de modo que la reacción

$$CO_2 + H_2O \leftarrow H_2CO_3 \leftarrow HCO_3^- + \mathbf{H+}$$

proceda TOTALMENTE hacia la izquierda, convirtiendo TODO el bicarbonato y el ácido carbónico en CO_2. El CO_2 total (TCO_2) se puede medir, de modo que:

$$TCO_2 = [CO_2 \text{ disuelto}] + [H_2CO_3] + [HCO_3^-]$$

INDICE – Parte 2 | Pág

8.4 LOS AMORTIGUADORES FISIOLOGICOS 1
a) Bicarbonato 1
b) Hemoglobina 6
c) Proteínas plasmáticas 9
d) Fosfatos 9
8.5 TODOS LOS SISTEMAS AMORTIGUADORES ACTUAN SIMULTANEAMENTE: PRINCIPIO ISOHIDRICO. 10

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 1 QUE SE ENCUENTRA AL FINAL DEL CAPITULO

Al pH sanguíneo de 7,40, la proporción de B/A es de 20, de modo que hay una concentración de bicarbonato que es 20 veces superior a la de ácido carbónico. Por eso, no hay inconveniente es despreciar, para estos cálculos, la concentración de H_2CO_3, de modo que:

$$TCO_2 = [CO_2 \text{ disuelto}] + [HCO_3^-]$$

El DIOXIDO DE CARBONO DISUELTO se puede calcular (Cap. 7) conociendo la PCO_2 y el coeficiente de solubilidad del CO_2. Este, recordemos, la cantidad de CO_2 que entra en solución, a una temperatura dada, por cada unidad de presión. Supongamos que se trata de sangre arterial:

- Temperatura: 37 °C
- PCO_2 = 40 mm Hg
]- Coeficiente de solubilidad:

a) corregido para 0 °C: 0,57 mL/mL de agua = 570 mL/ L de agua
b) para 37 ºC: 570 . 310/273 = 647 mL/L de agua

Para poder calcular el CO_2 disuelto en mmol/L y no, como se hizo en el Cap. 7, en volúmenes por ciento, hay que expresar el coeficiente de solubilidad (α) en mmol de CO_2/ L de agua. Entonces:

$$P \cdot V = R \cdot T \cdot n$$

$$n = \frac{P \cdot V}{R \cdot T} = \frac{1 \text{ Atm} \cdot 0{,}647 \text{ L}}{0{,}082 \text{ L.Atm.mol-1} \cdot {}^{\circ}\text{K-1} \cdot 310 \ {}^{\circ}\text{K}} = 0{,}0254 \text{ mol de } CO_2$$

Eso quiere decir que, cuando hay 1 Atm de presión de CO_2 y 37 ºC de temperatura, se disuelven 25,4 mmol de CO_2 por litro de AGUA. Por lo tanto, para una PCO_2 determinada:

$$[CO_2] \text{ disuelto} = \frac{[PCO_2]}{PAtm}$$

Como generalmente se trabaja en mm Hg de presión parcial del gas,

es más cómodo usar el coeficiente ya dividido por 760, de modo que el coeficiente de solubilidad del CO_2 queda como:

$$\alpha = \frac{25,4}{760} = 0,03 \text{ mmol } CO_2/L \text{ por cada mm Hg de } PCO_2$$

de este modo, el cálculo del CO_2 disuelto queda reducido a:

$$[CO_2 \text{ disuelto}] = \alpha \, . \, PCO_2 = 0,03 \, . \, PCO_2$$

y para una PCO_2 de 40 mm Hg, la presión parcial del CO_2 en la sangre arterial:

$[CO_2 \text{ disuelto}] = 0,03 \text{ mmol. } L^{-1} \, . \text{ mm } Hg^{-1} . 40 \text{ mm Hg} = 1,2 \text{ mmol/L}$

El BICARBONATO se puede calcular ahora, conociendo el CO_2 disuelto y TCO_2, como:

$$[HCO_3^-] = [TCO_2] - [CO_2 \text{ disuelto}]$$

Supongamos que una muestra de sangre arterial de un paciente se **mide**:

$TCO_2 = 26$ mmol/L ; $PCO_2 = 42$ mm Hg y se calcula:

$[CO_2 \text{ disuelto}] = 0,03 \, . \, 42 = 1,26$ mmol/L y se calcula:

$$[HCO_3^-] = \frac{26 \text{ mmol} - 1,26 \text{ mmol}}{1 \text{ L}} = 24,74 \text{mmol/L}$$

Alternativamente, y esto es lo que se hace en la mayoría de los laboratorios, se puede calcular la concentración de bicarbonato en una muestra de plasma usando una ecuación de Henderson-Hasselbalch MODIFICADA. Si recordamos

$$CO_2 + H_2O \longleftrightarrow H_2CO_3 \longleftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

eliminamos, por comodidad, al ácido carbónico, el equilibrio entre reactante y productos queda como:

$$K = \frac{[\,HCO_3^-\,] + [\,H^+\,]}{[\,CO_2\,] + [\,H_2O]}$$

y como la concentración de agua en soluciones diluidas puede tomarse como constante, la ecuación de Henderson-Hasselbalch queda como:

$$pH = pK + \log \frac{[\,HCO_3^-]}{0{,}03\,.\,PCO_2}$$

el cambio introducido en la ecuación es que se usa, en reemplazo del ácido carbónico, el dióxido de carbono disuelto.

Entonces, a partir de esta ecuación, se obtiene:

$[HCO_3^-] = 0{,}03\,.\,PCO_2\,.\,10^{pH-pK}$

$[HCO_3^-] = 0{,}03\,.\,40\,.\,10^{7{,}4-6{,}1} = 23{,}9 = 24$ mmol/L

En la **Fig. 8.9** están representados los valores de $[HCO_3^-]$ calculados de este modo. En la abscisa están lo valores de pH y en ordenadas la concentración de bicarbonato. La curva fue trazada colocando, en la ecuación anterior, un valor fijo de PCO_2 de 40 mm Hg y dando valores crecientes al pH. Es una ISOBARA (igual presión) que nos permite calcular, si no queremos usar la calculadora, la concentración de HCO_3^- para cada valor de pH, a una PCO_2 constante de 40 mm Hg. Supongamos que tenemos una muestra de **sangre arterial** con los siguientes valores:

$PaCO_2 = 40$ mm Hg ; pH = 7,34

¿Cuál es la $[HCO_3^-]$? La respuesta es 21 mmol/L, calculada por la ecuación:

$[HCO_3^-] = 0{,}03\,.\,PCO_2\,.\,10^{pH-pK}$

$[HCO_3\text{-}] = 0{,}03\,.\,40\,.\,107{,}34\text{-}6{,}1 = 20{,}85$ mmol/L

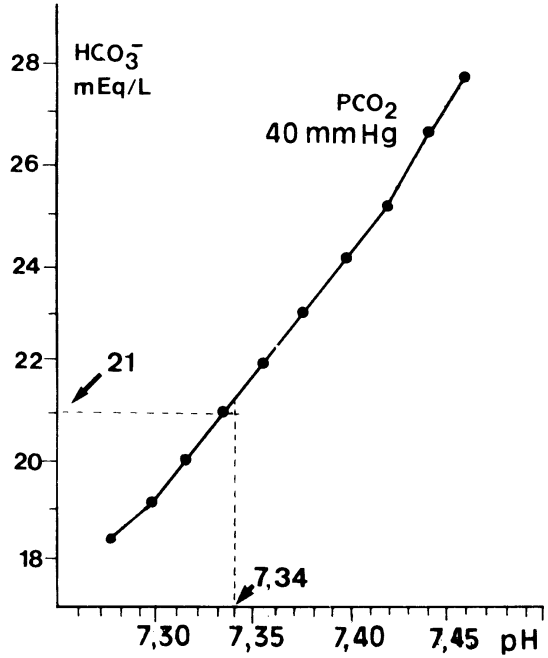


Fig. 8.9 CURVA DE LA RELACION pH -- HCO_3^- OBTENIDA A PARTIR DE LA ECUACIÓN DE HENDERSON – HASSBALCH. PARA UNA pCO_2 CONSTANTE, CONOCIDO EL pH SE PUEDE CONOCER LA CONCENTRACIÓN DE HCO_3^-

En la **Fig. 8.10** se ha representado los valores obtenidos de la ecuación, pero a diferentes PCO_2. Es una **familia de curvas** cuya utilidad ha disminuido mucho desde la popularización de las calculadoras, pero todavía se usan en los laboratorios de análisis clínicos.

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 2

Volvamos ahora a la pregunta: ¿SI EL HCO_3^- / H_2CO_3 ES UN MAL BUFFER PORQUE SU pK ESTA LEJOS DEL pH SANGUINEO, COMO ES QUE ACTUA? Si el HCO_3- / H_2CO_3 estuviera, en solución, pero en un ambiente **cerrado**, como el que muestra la **Fig. 8.11**, la observación sobre su relativa ineficacia seria cierta. Al agregar H^+, la base conjugada disminuye, el ácido débil aumenta y el pH baja. también se puede razonar, usando la ecuación:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{0{,}03 \cdot PCO_2}$$

qué, en este caso, como ocurría con el fosfato, disminuyó B (representado aquí por el HCO_3^-, el ácido débil) aumentó A (representada aquí por la PCO_2 , equivalente al bicarbonato, la base conjugada) y el pH dismiuye. Como estamos lejos del pK, el pH cambia mucho. Pero, como se ve en la misma figura, la sangre, y aquí está la diferencia, es un sistema **abierto** y cualquier aumento de la pCO_2 determina un aumento del flujo de CO_2 a través de la membrana alvéolo-capilar y el exceso de CO_2 sale del sistema con el aire espirado. Al agregar H^+ al sistema, ocurre que la reacción se desplaza a la izquierda

$$CO_2 + H_2O \leftarrow HCO_3^- + H^+$$

disminuyendo la $[HCO_3^-]$ y aumentado el CO_2. pero esto no se refleja en un aumento de la PCO_2 y el cociente HCO_3^- / $\alpha PC0_2$ no cambia tanto, manteniéndose el pH. ¿Nos llegaremos a quedar sin HCO_3^-? No, al menos en condiciones fisiológicas. Piénsese que metabólicamente se producen 13000 mmol de CO_2 al ida, y que, además, y como veremos, hay una producción renal de HCO_3^-,de modo que hay como reemplazarlo.

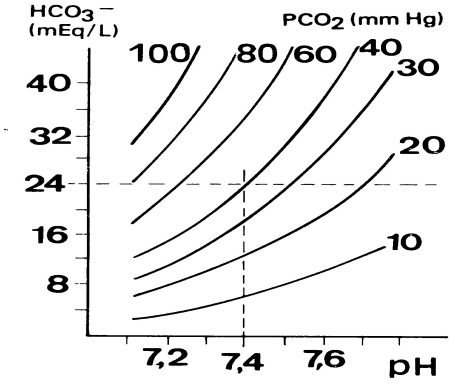


Fig. 8.10 IGUAL QUE LA Fig. 8.9 PERO PARA MUESTRAS DE DISTINTO PCO_2

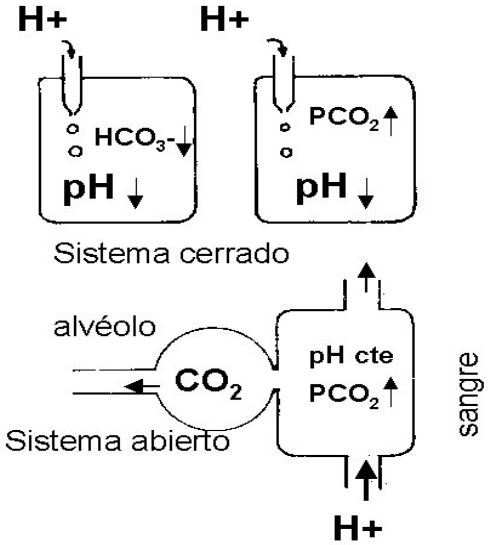


Fig. 8.11 COMPORTAMIENTO DEL BUFFER HCO_3^-/0,03 PCO_2 CUANDO ACTUA COMO UN SISTEMA CERRADO Y COMO UN SISTEMA ABIERTO

¿Qué ocurre si en vez de llegar una carga ácida, se recibe una carga básica? Ahora B, la [HCO_3], tiende a aumentar y A, el producto de α. por la PCO_2, a disminuir. Sin embargo, la PCO_2 tenderá a mantenerse constante al disminuir levemente el flujo de CO_2 de la sangre al aire alveolar. Otra vez, el cociente B/A cambia menos de lo esperado y el pH se mantiene.

La pregunta es: ¿Y si hay una insuficiencia respiratoria? Pues allí sí, el sistema bicarbonato/ácido carbónico se convierte en lo que químicamente es a ese pH: un buffer relativamente ineficaz.

b) La hemoglobina (Hb)

La hemoglobina actúa, a través de su parte proteica, como un buen sistema amortiguador de los cambios de pH de la sangre y eso se puede verificar haciendo una CURVA DE TITULACION. Eso significa tomar una solución de Hb, irle agregando cantidades conocidas de HCl o de NaOH y medir, la mismo tiempo, el pH. Esto está representado en la **Fig. 8.12,** que es nada más que la parte central, recta, de una curva de ácido o base agregada vs cambio de pH, como la ya vista en la Fig. 8.4b). Aquí hay dos curvas: la inferior (1) es la titulación de HbO_2 y la superior (2) a la titulación de Hb. ¿Cómo se hace esto? Primero se toma una solución de Hb y se la somete a una PO_2 de 100 mm Hg o más: toda la Hb está como HbO_2. Hecha la titulación, se repite la experiencia pero con una solución de hemoglobina que ha sido puesta en contacto con O_2 a una PO_2 de cero, donde la totalidad de la hemoglobina está como Hb. Obtendremos la línea 2. ¿Qué podemos deducir de estas dos curvas?

a) Que la capacidad buffer es la misma para la Hb y para la HbO_2 ya que la pendiente es la misma.

b) Que hay un el cambio en el "pH espontaneo" de la sangre, en el pH que tenía la sangre **antes** del agregado del ácido o la base. Vayamos al punto 0 de las abscisas y caminemos horizontalmente hasta encontrar la curva inferior (HbO_2) El pH es de 7,40. (punto B en la Fig. 8.13) La misma condición, (ningún agregado de ácido o base), pero en la curva 2 (Hb), corresponde a un pH es de 7,68 (punto A). ¿Que quiere decir esto? Que la oxihemoglobina, al perder el O_2 y quedar como Hb, ha tomado parte de los H^+ que estaban libres en el agua de la solución, por lo que la concentración de H^+ en la solución ha bajado

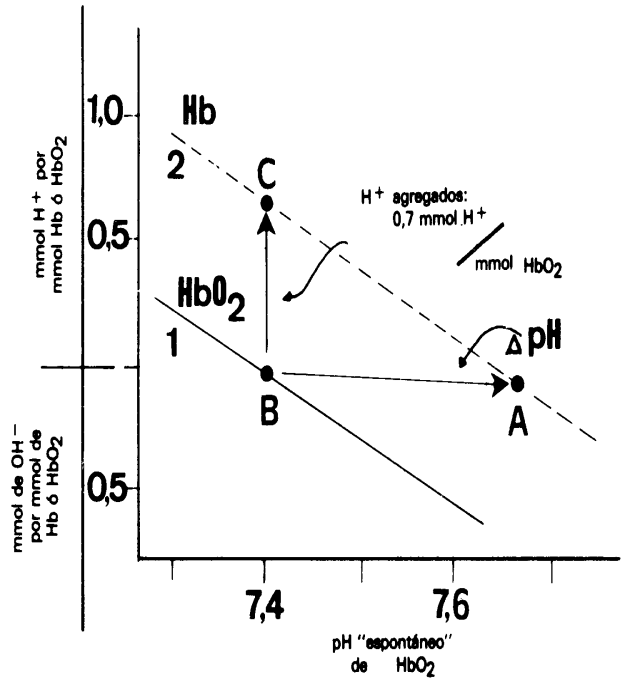


FIG. 8.12 CURVA DE TITULACION DE LA HEMOGLOBINA. LA CURVA 1 CORRESPONDE A LA OXIHEMOGLOBINA (HbO_2) Y LA CURVA 2 A LA DEOXIHEMOGLOBINA (Hb) EL PASAJE DE UNA A OTRA PERMITE QUE SE INCORPOREN 0,7 MILIMOLES DE O_2 POR MILIMOL DE Hb SIN QUE EL pH CAMBIE (FLECHA DE A HASTA C) LA FLECHA DE A HASTA B INDICA EL CAMBIO DE pH POR LA PERDIDA DE O_2

hidrogeniones que la HbO_2,y el pH ha aumentado. Es ***como si*** el lugar que estaba ocupado por el O_2 pudiera ser ahora ocupado por el H^+.

c) A la HbO_2 se le puede agregar una cierta cantidad de ácido sin que el pH cambie, siempre que, al mismo tiempo, la HbO_2 se convierta en Hb. Vayamos, en la misma figura 8.13 , nuevamente al punto B. Agreguemos ácido y, al mismo tiempo, quitámosle a la Hb su oxígeno. A través de la línea vertical llegamos al punto C. ¿Qué ocurrió? Que se pudieron agregar 0,7 mmol de H^+ a un milimol de HbO_2 sin que el pH de la solución cambie.

Podemos pasar ahora, de los recipientes, a la sangre circulando (**Fig.8.13).** La hemoglobina de la **sangre arterial** está, en un 97%, como HbO_2 y tiene un pH de 7,40. Es el punto A de la curva de titulación. Al llegar a los capilares y a los tejidos, la hemoglobina pierde O_2, la saturación de la Hb por el O_2 baja al 70%, la concentración de HbO_2 disminuye, la concentración de Hb aumenta. Al mismo tiempo, los tejidos aportan H^+ y el pH baja a 7,36. Si la hemoglobina hubiera permanecido como HbO_2, hubiéramos "caminado", por la curva 1, desde A hasta B y sólo hubiera sido necesario, para logra ese cambio de pH, que entraran, a la sangre, un poco más de 0,1 mmol de H^+ por cada milimol de HbO_2. Como la saturación de la hemoglobina con el O_2 es, en la sangre venosa, del 70%, ya no caminamos sólo por 1 hacia A, sino que también lo, hacemos en dirección a la curva 2, hasta el punto C. El resultado es que, para el mismo cambio de pH de 7,4 a 7,36, ahora ha sido necesario que entraran a la sangre más de 0,5 mmol de H^+ por cada milimol de hemoglobina, lo que es un aumento de más de 5 veces en la cantidad de H^+ captada.

Hagamos el camino inverso: al llegar a los pulmones, aumenta la HbO_2 y, a la vez, aumenta el pH y vamos de C a A. Los H^+ son liberados de la Hb, quedan libres en agua plasmática, la reacción

$$CO_2 + H_2 \longleftrightarrow H_2CO_3 \longleftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

procede hacia la izquierda y se produce CO_2 que sale al exterior con el aire espirado. Se puede explicar este fenómeno, como lo hemos

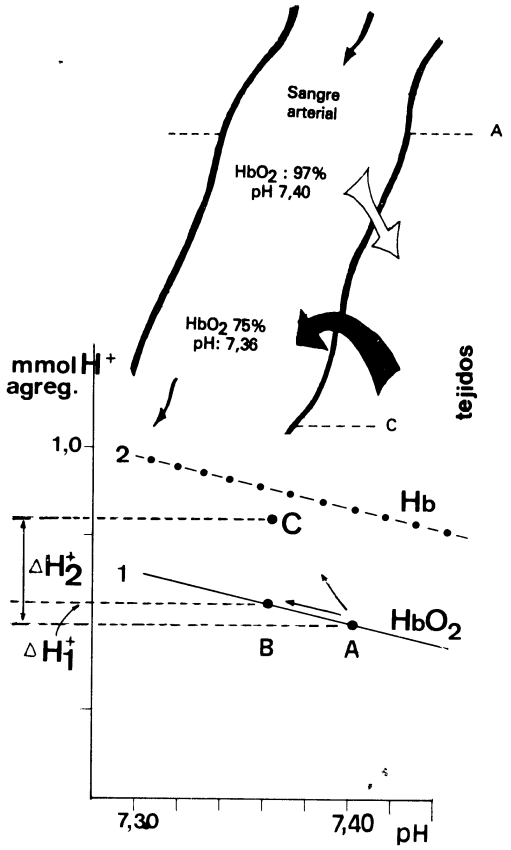


FIG. 8.13 LA SANGRE ARTERIAL, AL LLEGAR A LOS TEJIDOS, SE ACIDIFICA Y PIERDE O_2 CONVIRTIENDOSE EN VENOSA (PUNTO C) SI LA Hb HUBIERA PERMANECIDO CON LA MISMA SATURACIÓN DE O_2 (PUNTO B) LA CANTIDAD DE O_2 QUE SE HUBIERA PODIDO INCORPORAR SERIA MENOR. $\Delta H+_1$: CANTIDAD DE H+ QUE HAY QUE AGREGAR PARA CAMBIAR EL pH SIN MODIFICAR LA SATURACIÓN DE Hb; $\Delta H+_2$ CANTIDAD DE O_2 QUE HAY QUE AGREGAR PARA EL MISMO CAMBIO DE pH, PERO LIBERANDOSE , AL MISMO TIEMPO, PARTE DEL O_2

hecho otras veces en términos de AFINIDAD, ahora de la hemoglobina por el H^+? Si, claro: como la Hb toma MAS su afinidad es mayor. El problema es que para ver con claridad este cambio de afinidad es mejor redibujar la Fig. 8.13, y hacerla como se muestra en la Fig. **8. 14**. Puesto de esta manera, nos daremos cuenta que este fenómeno ya los hemos descrito, pero con el nombre de EFECTO BOHR.

- El par ácido-base conjugado en la hemoglobina

¿Se puede hablar, como en otros amortiguadores, de un par ácido-base conjugado en la hemoglobina? Analicemos, por ejemplo, la reacción, **a PO_2 constante**:

$$HbO_2^- + H^+ \longleftrightarrow HHbO_2$$

en la que se agregó ácido, pero no se modificó la PO_2. La HbO_2^- tiene un protón menos que la $HHbO_2$ y es, en consecuencia, la base conjugada, mientras que la $HHbO_2$ es el ácido débil.

La ecuación de Henderson-Hasselbalch puede, entonces, ser escrita de este modo:

$$pH = pK + \log \frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido débil}]} = pK + \log \frac{[HbO_2^-]}{[HHbO_2]}$$

Dado que hay cambios **simultáneos** de pH y de PO_2, la reacción completa sería:

$$HbO_2^- + H+ \longleftrightarrow HHbO_2 \longleftrightarrow HHb + O_2$$

y la ecuación sería:

$$pH = pK + \log \frac{[HbO_2^-]}{[HHb]}$$

Por todas las variables en juego, ésta es una ecuación de poco valor práctico, si se la compara, por ejemplo, con la ecuación de Henderson-Hasselbalch del bicarbonato.

- La hemoglobina es un buffer por su parte proteica

La capacidad de la hemoglobina para actuar como amortiguador se lo debe a los grupos IMIDAZOL de la HISTIDINA, un aminoácido de la Hb.

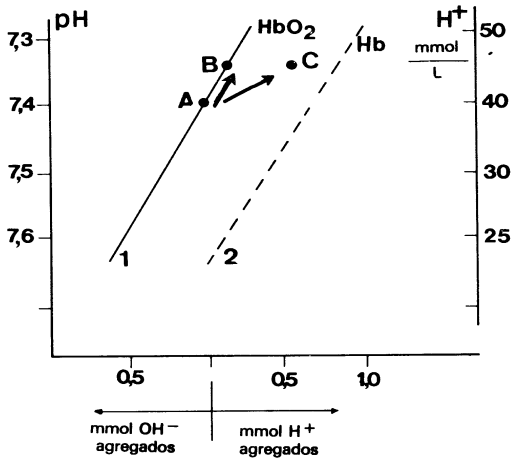


FIG. 8.14 LA MISMA CURVA DE LA FIG. 8.13, PERO ROTADA 90º, MOSTRANDO QUE EL FENÓMENO SE DEBE A UN CAMBIO DE AFINIDAD DE LA Hb POR EL H+

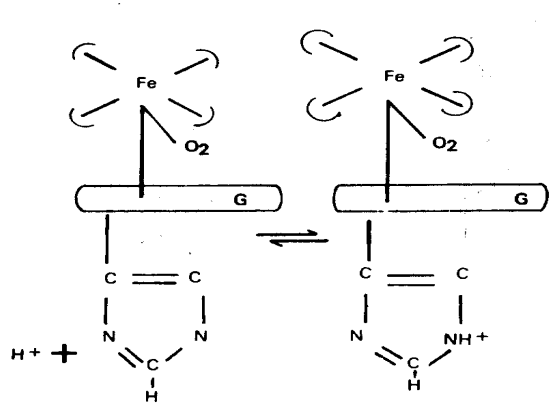
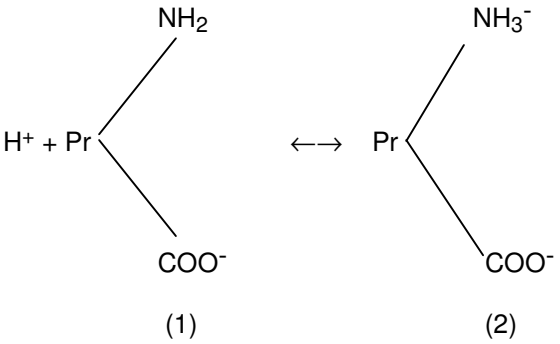


FIG 8.15 LA Hb ACTUA COMO BUFFER A TRAVES DE SUS GRUPOS IMIDAZOL DE LA HISTIDINA

La unión de los H^+ con la Hb se hace en sitios totalmente diferentes a donde se une la Hb con el O_2 y eso está representado en la . El cambio de la afinidad de la Hb por el oxígeno por acción de los H^+ no es, entonces, una competición directa, sino un cambio alosterico.

c) Proteínas plasmáticas

Las proteínas plasmáticas actúan, frente a una carga ácida, como un sistema amortiguador, principalmente por la reacción:



Si queremos ubicarlo como par amortiguador, la forma (1) seria la base conjugada (Pr-) y la forma (2) el ácido débil (HPr). La ecuación de Henderson-Hasselbalch quedaría:

$$pH = pK + \log \frac{[Pr^-]}{[HPr]}$$

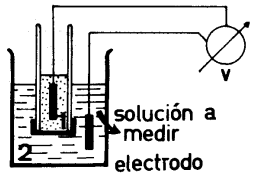
Por los distintos tipos de proteínas que hay en plasma es muy difícil dar un valor único de pK (ver Tabla 8.III). Como sistema amortiguador, las proteínas ocupan un lugar intermedio, en importancia, entre el bicarbonato y la hemoglobina.

d) Fosfatos

Los fosfatos tienen un muy escaso papel como amortiguadores EN LA SANGRE. Son importantes, sin embargo, como amortiguadores intracelulares, por la abundancia de fosfatos orgánicos en este compartimiento. Como veremos más adelante, cumplen una función muy importante como buffers de la orina.

COMO DE MIDE EL pH

Medir el pH de una solución es, quizás, el procedimiento instrumental más común y fácil de llevar a cabo en un laboratorio. Se utiliza un ELECTRODO DE pH y un voltímetro, y al conjunto se lo llama PEACHIMETRO, que se lo puede ver, muchas veces, escrito como "pH-metro". El electrodo de pH se basa en algo que ya conocemos: 2 soluciones de diferente concentración, una membrana selectiva y la ecuación de Nernst. En la figura siguiente aparece un esquema simplificado de este electrodo.



Si entre 1 y 2 hay una diferencia de concentración de H^+ y si la membrana deja pasar sólo a los H^+, aparecerá un flujo de H^+ y una diferencia de potencial, llegándose a un equilibrio electroquímico en el que

$$\Delta V = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \ln \frac{[H^+]_1}{[H^+]_2} = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} 2{,}3 \, (\log [H^+]_1 - \log [H^+]_2)$$

El principal problema es conseguir una membrana que sea sólo permeable al H^+, de modo que el Na^+, el K^+, y los otros iones de la solución a medir no interfieran y eso se logra con una membrana de VIDRIO, de características especiales. Nótese que la ΔV es función de la diferencia entre los logaritmos de las concentraciones de H^+, y como:

$$pH = \frac{1}{[H^+]} = -\log [H^+]$$ se puede escribir:

$$V = \frac{R \cdot T}{z \cdot T} \; 2{,}3 \, (pH_2 - pH_1)$$

de donde resulta que el ΔV es una función lineal de la diferencia de pH entre las dos soluciones. Si la solución 1 mantiene su concentración de H^+ constante, ΔV es función lineal del pH de la solución a medir. Estos electrodos de vidrio tienen una resistencia muy alta, de modo que los voltímetros a usar deben tener "alta impedancia de entrada", una característica especial que hace que no se pueda usar cualquier voltímetro. El peachímetro se puede calibrar con una o dos soluciones standard de pH conocido, de modo que se lea, en el instrumento, directamente pH y no volts. Técnicamente es posible reducir todo lo que es el electrodo de la figura a un solo tubo, formándose un **electrodo combinado.**

8.5 TODOS LOS SISTEMAS AMORTIGUADORES ACTUAN SIMULTANEAMENTE: PRINCIPIO ISOHIDRICO.

En los párrafos anteriores se ha hecho una descripción, **por separado**, de los principales sistemas amortiguadores fisiológicos. Esto, sin embargo, no debe llevarnos a pensar que cada uno actúa independientemente del otro. Supongamos que la sangre tiene, en un determinado momento, un pH de 7,2. El cociente base conjugada/ácido débil de TODOS los sistemas buffer será el corresponda a ese pH (20/1 para el bicarbonato, 2/1 para el fosfato, etc).

De ese modo se puede escribir:

$$pH = pK_1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0{,}03\ PCO_2} = pK_2 + \log \frac{[Pr^-]}{[HPr]} =$$

$$= pK_3 + \log \frac{[HbO_2^-]}{[HHb]} = pK_4 + \log \frac{[HPO_4^{=}]}{[H_2PO_4^-]} = pK_5 + \log ....$$

Este ajuste automático entre los cocientes B/A de cada uno de los amortiguadores de distinto pK se conoce como principio isohídrico y es lo que permite que la sangre actúe como MEZCLA amortiguadora, haciendo que el margen de trabajo o zona útil sea mayor si actuara un sólo amortiguador.

Adviértase que, en principio, bastará medir los parámetros de UN par amortiguador para conocer los elementos del otro. De todos los amortiguadores fisiológicos, el sistema HCO_3^- / H_2CO_3 es el más fácil de medir y es por ello que en la mayoría de los exámenes de laboratorio que exploran el equilibrio ácido-base, las conclusiones se sacan de medir la PCO_2, el pH y, a veces, la TCO_2.

FIN CAPITULO 8
PARTE 2. CONTINUA
PARTE 3

Manual de Fisiología y Biofísica para Estudiantes de Medicina R. Montoreano
Edición electrónica 2002

Capítulo 8 PARTE 3/4

8.6 MANTENIMIENTO DEL BALANCE DE H^+ A TRAVES DEL APARATO RESPIRATORIO Y RENAL

Los sistemas amortiguadores EVITAN que la producción de 13000 mmol/día de CO_2, como ácido volátil, y los 70 mmol/día, como ácidos fijos, determinen cambios importantes en la concentración de H^+ en los líquidos corporales. De ese modo se asegurara el normal funcionamiento de los sistemas enzimáticos, la estabilidad de la estructura de las proteínas, la constancia de la velocidad de muchas reacciones, etc. Pero, AMORTIGUAR los cambios no significa asegurar un BALANCE: todo H^+ que ingresa, en un día, debe salir. Veamos por dónde y cómo.

- Papel del riñón: Sería fácil decir que los ácidos volátiles salen por el pulmón y que los no-volátiles lo hacen por la orina. Si bien lo primero es cierto, para el riñón existe el problema de que el pH de la orina de un hombre, aun en las situaciones de mayor sobrecarga ácida, difícilmente baja de 4,5. En el otro extremo, frente a una sobrecarga alcalina, sólo llegará a 8. Analicemos, en un ejemplo, la excreción urinaria de H^+:

- Acidos no volátiles: 70 mmol/día
- pH urinario: 5,2
- Diuresis: 1,6 litros/día

La excreción de H^+, como H^+ libres, se calcula como:

Excreción H^+: $U_{H+} \cdot V$

La concentración urinartia de H^+ (U_{H+}) es de:

$[H^+] : 10^{-pH} = 10^{-5,2} = 6,31 \cdot 10^{-6}$ mol/L y

$U_{H+} \cdot V = 6,31 \cdot 10^{-6}$ mol/L . 1,6 L/día = 0,01 mmol/día

Como un hombre que ingiere una dieta neutra elimina, por vía renal, 70 mmol de H^+ al día, la conclusión de este cálculo debe ser que la

INDICE – Parte 3

	Pág
8.6 MANTENIMIENTO DEL BALANCE DE H+ A TRAVES DEL APARATO RESPIRATORIO Y RENAL	1
a) La recuperación del HCO_3^- en el proximal	2
b) Los fosfatos en el fluido tubular y la orina	3
c) La secreción tubular de amoníaco	
8.7 LA CURVA BUFFER DE LA SANGRE Y LOS DESEQUILIBRIOS DEL SISTEMA ACIDO-BASE	**6**
- La curva buffer del sistema HCO_3^- / 0,03 PCO_2	**7**
La "BASE BUFFER", el "EXCESO DE BASE BUFFER" y el "DEFICIT DE BASE BUFFER	**10**
- Clasificación de los desequilibrios acido-base	**12**
8.8 APLICACION PRACTICA DEL ESQUEMA DE DAVENPORT	**14**

eliminación de H^+ no se hace en forma libre sino **combinado** con algún sistema amortiguador. Ya que en la orina no hay, al menos en cantidades importantes, ni proteínas ni hemoglobina, nuestros candidatos lógicos, dentro de los amortiguadores fisiológicos, son el BICARBONATO y el FOSFATO. Ambas son moléculas que se filtran a nivel glomerular pero del 90 al 95% del bicarbonato filtrado se reabsorbe a nivel del túbulo proximal y su concentración en orina es casi nula. Esto hace que NO pueda ser considerado un buffer de la orina. Lo que tenemos que hacer, más bien, es entender cómo se recupera, a nivel tubular, el HCO_3^- que se filtró. Fosfatos sí hay en la orina y en buena cantidad. Sin embargo, sólo neutralizan 28 de los 70 mmol de H^+ que se excretan, por día, por esta vía. ¿Y el resto? Es amortiguado por una sustancia que es SECRETADA por los túbulos renales: el AMONIACO. Veamos todo esto con detalle:

a) La recuperación del HCO_3^- en el proximal

La oferta tubular o carga filtrada de HCO_3^- se calcula como:

FG: 120 mL/min; $P_{HCO_3^-}$: 24 mEq/L y, entonces

FG. $P_{HCO_3^-}$ = 0,12 L/ min . 24 mEq/L = 2,88 mEq/min= 4147 mEq/día

Esta es la cantidad que, en un día, debe pasar de la luz tubular a la sangre para que no aparezca HCO_3^- en la orina. En la **Fig. 8.16** están representados los mecanismos que se han propuesto para la reabsorción, a nivel del túbulo proximal, del bicarbonato filtrado. En A, y a través de la membrana apical, hay una secreción de H^+ que, al actuar sobre el HCO_3^- presente en el fluido tubular, determina un desplazamiento de la reacción, con aumento de la concentración de CO_2. Este difunde hacia la célula, donde formará nuevamente HCO_3^-, que pasará a la sangre. Como la secreción de H^+ se hace al mismo tiempo que la reabsorción de Na^+, se trataría de un INTERCAMBIO NEUTRO Na^+ / H^+. En la Fig. 8.16b), la reabsorción de HCO_3- se hace por el mismo mecanismo de generación de CO_2, pero la salida de H^+ de la célula hacia la luz no se acompaña de una entrada de Na^+ a la célula, por lo que es un mecanismo de SECRECION ELECTROGENICA DE H^+.

En la luz tubular y en las células del epitelio tubular existe una apreciable concentración de ANHIDRASA CARBONICA (a.c.), la

LA REACCION ACIDA DE LA ORINA

En todos los exámenes de ORINA que se practican en los laboratorios de análisis clínicos se incluye lo que se conoce como “reacción”de la orina, que se obtiene viendo el color de un papel embebido en rojo de metilo y azul de bromotimol. Si el color vira al naranja la orina es ácida y si vira al azul es alcalina. Tener una orina ácida es lo habitual, pero también es ácida en muchas otras situaciones como las acidosis metabólica y respiratoria, El pH de la orina puede ser alcalino alcalino en las alcalosis y algunas infecciones urinarias, pero es normalmente alcalina en los vegetarianos. Por lo general el pH sigue el pH sanguíneo, salvo en la acidosis tubular donde una severa acidosis se acompaña de orinas alcalinas

enzima que aumenta considerablemente la velocidad de la reacción:

$$CO_2 + H_2O \longleftrightarrow H_2CO_3$$

lo que determina que la hidratación y deshidratación del CO_2 se haga muy rápidamente. La ACETAZOLAMINA es un inhibidor de la anhidrasa carbónica, por lo que, al no catalizarse la reacción anterior, se acumula H_2CO_3, el intercambio neutro Na^+ /H^+ se enlentece, lo que determina una disminución de la reabsorción de Na^+. De esta manera, la acetozalamida actúa como **diurético.**

Como se ve, la reabsorción de bicarbonato no sólo es parte de un mecanismo destinado a mantener el balance de H^+ sino también el balance de Na^+. Una vez que el HCO3- se encuentra en el interior celular hay, nuevamente, dos hipótesis para explicar su salida a través de la membrana basolateral (Fig. 8.17): sale por difusión, acompañado de K^+ (panel a) o sale usando un transportador, intercambiándose con Cl^- (panel b).

Si, como calculamos, se reabsorben por día más de 4000 mEq de HCO_3^-, eso significa, de acuerdo a los esquemas presentados, una secreción de una cantidad equivalente de H^+, pero formando parte de la molécula de agua. El agua tubular es, a su vez, reabsorbida en su mayor parte y la que no, claro, formará la orina. ¿Quiere decir esto que los túbulos tienen que reabsorber, aparte de un porcentaje del agua filtrada en los glomérulos, el agua producida por la deshidratación del H_2CO_3? Si, pero su volumen es, en comparación, ínfimo.

Si:

1000 mmol H_2O ———————— 18 cm^3 H_2O

4000 mmol H_2O ———————— x = 72 cm^3 de H_2O

Como la reabsorción de agua en el túbulo proximal es de unos 112 **litros** al día, estos 72 mL prácticamente no cuentan.

b) Los fosfatos en el fluido tubular y la orina

La reabsorción de los H^+ secretados no es total, ya que una parte no se incorpora al agua sino que es tomado por el FOSFATO y el AMONIACO presente en el fluido tubular.

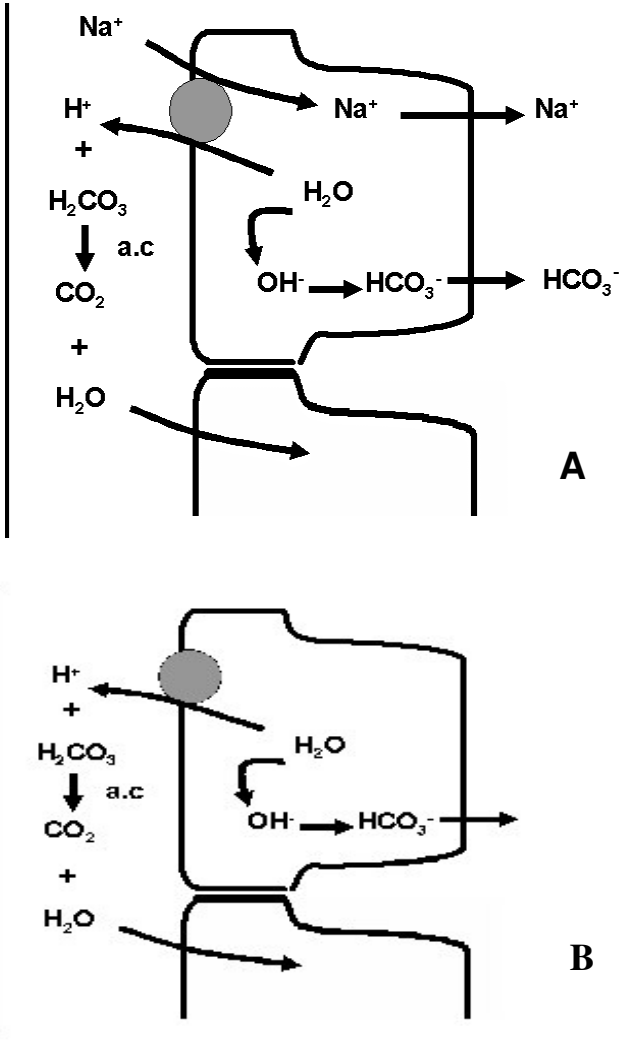


Fig. 8.16 MECANISMOS PROPUESTOS PARA EXPLICAR LA ABSORCION DE BICARBONATO A) INTERCAMBIO NEUTRO Na+ / H+; B) SECRECION ELECTROGENICA DE H+

En el plasma hay una concentración de **fosfato inorgánico**, no ligado a proteínas y por lo tanto filtrable a nivel glomerular, de alrededor de 1 mmol/L. La cantidad de fosfato que se excreta en la orina es de unos 30-40 mmol/día y depende, en un sujeto sano, de la reabsorción tubular. Al pH sanguíneo de 7,4 la relación entre las dos formas de fosfato es:

$$\frac{[HPO_4^{=}]\ \text{(fosfato dibásico)}}{[H_2PO_4^{-}]\ \text{(fosfato monobásico)}} \approx 4$$

Al final del proximal, el pH del fluido tubular es un poco más bajo que el de la sangre (**Fig. 8.18)** por lo que la concentración de fosfato monobásico habrá aumentado y la de fosfato dibásico habrá disminuido. Por último, en la orina, con un pH de 4,5, el máximo de acidez alcanzable, el cociente será:

$$\frac{[HPO_4^{=}]}{[H_2PO_4^{-}]} = 10^{pH-pK} = 10^{4,5-6,8} = 0,005$$

lo que indica que, a ese pH ácido, **todo** el fosfato de la orina se encuentra como $H_2PO_4^-$

La pregunta es: ¿cuál es la cantidad de H+ que el fosfato de la orina es capaz de amortiguar? Se la puede medir a través de lo que se conoce como ACIDEZ TITULABLE (AT). Se toma una muestra de orina, se la mide el pH y se la va agregando OHNa hasta llevarla al pH sanguíneo. La cantidad de milimoles de OH- que haya que agregar será igual a la cantidad de H+ añadidos por los túbulos a la orina y que fueron amortiguados por el fosfato. La cifra que habitualmente se obtiene como acidez titulable es de uno 28 mmol/día.

Se pueden ver las cosas de esta manera: al pH sanguíneo (7,4) la relación de los fosfatos es 4 y al pH urinario (4,5) es de 0,005. La acidez titulable es, en última instancia, la cantidad de H+ necesaria para llevar la relación $HPO_4^{=}$ / $H_2PO_4^-$ de 4 a 0,005.

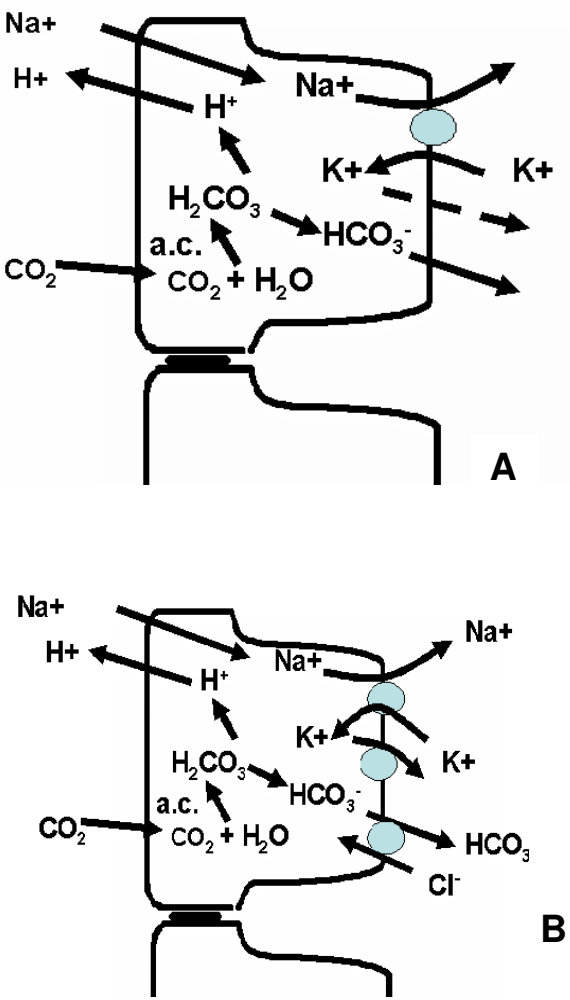


Fig. 8.17 MECANISMOS PROPUESTOS PARA EXPLICAR EL PASAJE DE HCO3- A TRAVES DE LA MEMBRANA LATERAL. A) POR DIFUSION; B) POR INTERCAMBIO CON Cl-

- Limitaciones del fosfato como amortiguador urinario

Al pH urinario de 4,5, todo el fosfato está como $H_2PO_4^-$ y el sistema $HPO_4^=$ / $H_2PO_4^-$ ya no puede actuar como amortiguador. ¿Que habría que hacer para que, pese a esta circunstancia, siguiera actuando? Pues disminuir la reabsorción tubular de fosfato, aumentando su concentración en la luz tubular, lo que provocaría un aumento de la excreción. Este es un recurso que aparece en situaciones de ACIDOSIS, pero tiene el inconveniente de expoliar al organismo de sus reservas de fosfatos, ubicadas preferentemente en el hueso.

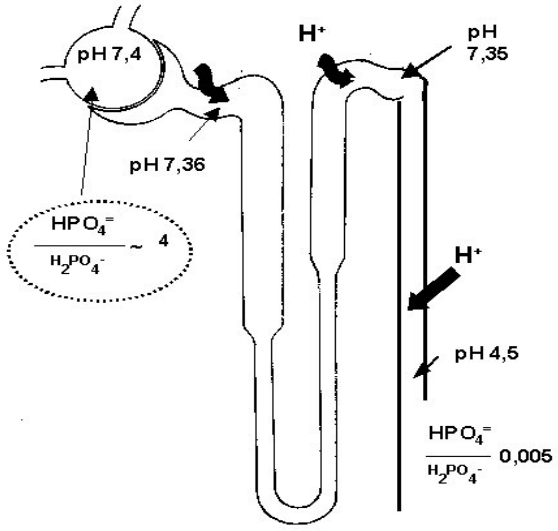


FIg. 8.18 CAMBIOS DEL pH Y LA RELACION $HPO_4^=$ /$H_2PO_4^-$ A LO LARGI DEL NEFRON

c) La secreción tubular de amoníaco

Un hombre comiendo una dieta neutra, elimina, dijimos, por orina, unos 70 mmol/día de H^+. Si el fosfato neutraliza 28 mmol/día, quedan por explicar por quién y cómo son neutralizados los restantes 42 mmoles de H^+. De ellos se encarga en AMONIACO, una sustancia que está en muy baja concentración en plasma (Concentración habitual: de 0 a 60 µg/100 mL - 0 a 35 µmol/L), pero que aparece en la orina en cantidades importantes. Por lo tanto, el amoníaco TIENE que haber sido no sólo secretado a nivel tubular, sino que también producido por las mismas células tubulares.

La síntesis de amoniaco se produce a nivel de prácticamente todas las células tubulares, pero su eficacia como un sistema que atrapa H^+ libres, los amortigua y los excreta en la orina es mayor en los segmentos tubulares donde el pH es más bajo. Esto sucede en los segmentos distales, en especial el túbulo distal y colector. La síntesis de amoníaco se realiza a partir de la glutamina y otros aminoácidos **(Fig. 8. 19**). Su reacción con el H^+ es:

$$NH_3 \text{ (amoníaco)} + H^+ \longleftrightarrow NH_4^+ \text{ (ión amonio)}$$

El AMONIO tiene un protón más que el amoniaco, por lo que debe considerarse que actúa como ácido débil, y la ecuación de Henderson-Hasselbalch puede escribirse:

$$pH = pK + \frac{[NH_3]}{[NH_4^+]}$$

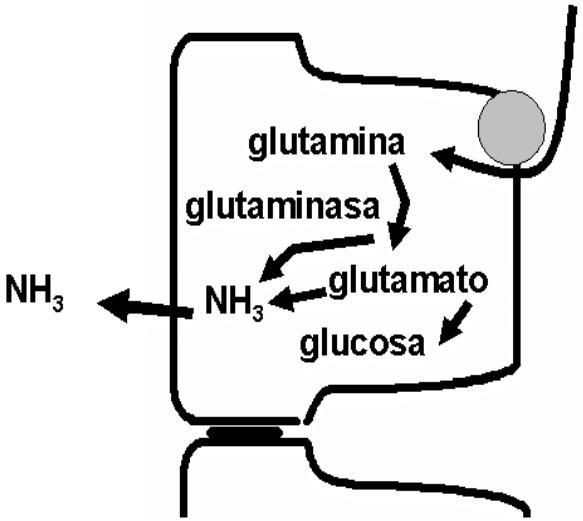


Fig. 8.19 PRODUCION DE AMONIACO EN LAS CELULAS DEL TUBULO RENAL

El amoníaco es secretado **(Fig. 8.20**) y pasa a la luz tubular donde se encuentra con un medio más ácido, lo que determina que se forme ion amonio. La permeabilidad de la membrana apical para el NH_4^+ es mucho menor que para el NH_3, por lo que el ion amonio formado queda ***"atrapado"*** en la luz tubular y se excretará en la orina, llevándose H^+. La formación de NH_4^+ hace que la concentración de H^+ libres en la luz tubular disminuya, el gradiente de H^+ entre el interior celular y la luz tubular aumente, lo que determina que se secrete más H^+ y, consecuentemente, más NH_3.

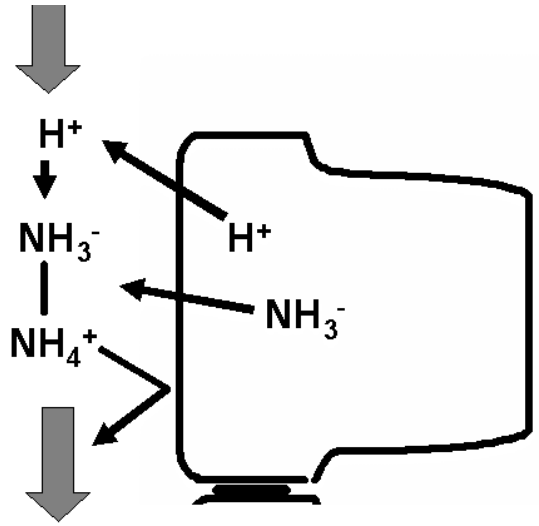


Fig. 8.20 "ATRAPAMIENTO DEL ION AMONIO EN LA LUZ TUBULAR

- Eficacia del sistema NH_3 / NH_4^+

El pK de la reacción es 9,2, lo que lo haría, en orinas de pH bajos, un sistema amortiguador totalmente ineficaz. Sin embargo, el amoníaco tiene la enorme ventaja, frente a otros buffers, de ser SINTETIZADO en las propias células renales y que esta síntesis aumenta con los requerimientos. Así, si en las condiciones habituales se secretan 40 mmol/día de NH_3, frente a sobrecargas ácidas pueden llegar a formarse hasta 500 mmol/día, lo que le permitirá amortiguar una cantidad mayor de ácido. La Fig. 8.21 resume las distintas formas en que los 70 mmol de H^+ que se excretan, por día, aparecen en la orina.

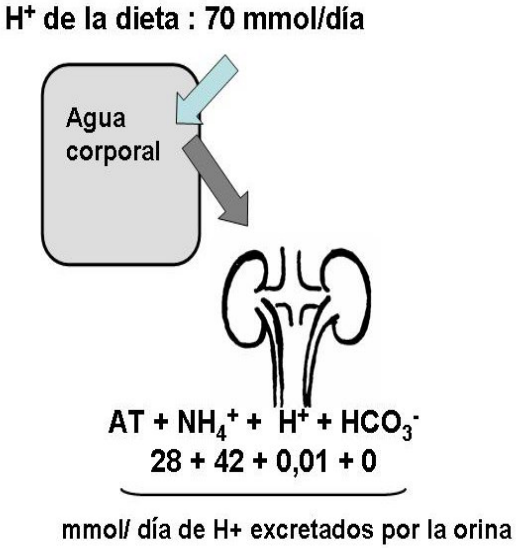


Fig. 8.21 LOS H+ DE LA DIETA SON EXCRETADOS POR VIA RENAL

- Papel del aparato respiratorio. Su función ya ha sido explicada: actúa a través de la difusión de CO_2 desde la sangre a los alvéolos y de allí al aire espirado. En la Fig. 8.22 está representada la relación entre la PCO_2 arterial y la ventilación alveolar. Un ligero aumento de la PCO_2 determina un aumento importante de la ventilación, lo que hace que el pH sanguineo cambie muy poco.

8.7 LA CURVA BUFFER DE LA SANGRE Y LOS DESEQUILIBRIOS DEL SISTEMA ACIDO-BASE

En los párrafos anteriores se ha mostrado el funcionamiento, como sistemas amortiguadores, del bicarbonato, la hemoglobina, las proteínas y los fosfatos y se ha señalado cómo el riñón y el pulmón participan en la regulación del balance de H^+. Ahora, cualquier estudiante de medicina puede hacerse la siguiente pregunta: "Bueno, si yo veo un paciente y quiero conocer el estado de su balance de H^+,¿me basta medir el pH sanguíneo? La respuesta que el mismo se dará es que NO, ya que, por ejemplo, ante una sobrecarga ácida

moderada hay una hiperventilación, se "lava" el CO_2 y el pH sanguíneo puede no bajar o bajar muy poco. "Entonces - se dirá - ¿qué debo hacer... comenzar a medir la acidez titulable, la excreción de NH_4^+, el pH sanguíneo, el HCO_3^-, la Hb, la carbaminohemoglobina, la PCO_2, las proteínas y todos los elementos que pueden modificarse?" La respuesta es: POR SUERTE, NO.

De acuerdo al **principio isohídrico**, todos los sistemas buffer funcionan al mismo tiempo, de modo que será cuestión de elegir uno, el más importante y, si es posible, el más fácil de medir, y tratar de sacar conclusiones en base a él. Ambas condiciones las reúne el BICARBONATO y es por eso que en todos los laboratorios de análisis clínico lo único que se mide es, EN SANGRE ARTERIAL, el pH, la PCO_2 y, casi constantemente, la Hb. Veamos ahora qué se puede sacar de esos datos.

- La curva buffer del sistema HCO_3^- / 0,03 PCO_2

Volvamos a las curvas que vimos en la Fig. 8.10 y que repetimos aquí en la **Fig. 8.23** Allí están, EN UNA SOLUCION QUE SOLO TIENE BICARBONATO Y AGUA, la concentración de HCO_3^- que corresponde a cada pH y a cada PCO_2, calculados a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Tomemos, por ejemplo, el punto 1). Los valores son:

PCO_2: 40 mm Hg; pH: 7,4; [HCO_3^-]: 24 mmol/L = 24 mEq/L

Veamos como estos datos son realmente fruto de la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6,1 + \log \frac{24}{0,03 \cdot 40} = 6,1 + \log \frac{24}{1,2} = 7,40$$

Si, lo son. Ahora, imaginemos que (Fig. 8. 23 b) hacemos entrar, a la solución, CO_2 hasta que la PCO_2 aumente hasta 80 mm Hg. La reacción

$$CO_2 + H_2O \longleftrightarrow H_2CO_3 \longleftrightarrow HC0_3^- + H+$$

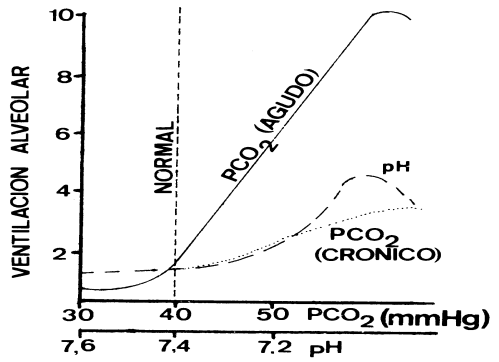


Fig. 8.22 EFECTOS DE UN AUMENTO DE LA PCO2 ARTERIAL Y DISMINUCIÓN DEL pH SOBRE LA INTENSIDAD DE LA VENTILACIÓN ALVEOLAR (Redibujado de Guyton, AC::Tratado de Fisiología Médica, Interamricana, 6ª. Ed. 1984

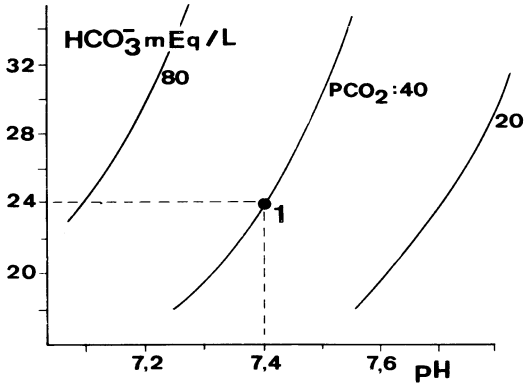


Fig .8.23 RELACION ENTRE EL pH Y LA CONCENTRACIÓN DE HCO_3- EN UNA SOLUCION DE $NaHCO_3$ 24 mmol\L , EQUILIBRADA CON $PC0_2$ DE 20, 40 y 80 mm Hg

procederá hacia la derecha y el CO_2 disuelto, representativo del H_2CO_3, será de:

CO_2 disuelto = 0,03 . PCO_2 = 0,03 . 80 = 2,4 mmol/L

Eso quiere decir que el denominador de la ecuación anterior ha pasado de 1,2 a 2,4 mmol/L: ha AUMENTADO en 1,2 mmol/L. Como por cada molécula de H_2CO_3 se produce una de HCO_3^-, la ecuación puede ser reescrita:

$$pH = 6,1 + \log \frac{24 + 1,2}{2,4} = 7,12$$

Es el punto 2) de la Fig. 8. 23 b), ya que:

PCO_2 = 80 mm Hg

pH = 7,12

$[HCO_3^-]$ = 25,2 mEq/L

Para el otro extremo, supongamos que REDUCIMOS la PCO_2 a 20 mm Hg. El CO_2 disuelto es de 0,6 mmol/L, el HCO_3^- habrá disminuido en 0,6 mmol/L y el pH se calculará como:

$$pH = 6,1 + \log \frac{24 - 0,6}{0,6} = 7,69$$

Es el punto 3) de la Fig 8. 23 b), ya que:

PCO_2 = 20 mm Hg

pH = 7,69

$[HCO_3^-]$ = 23,4 mmol/L`

Con esos datos se puede construir la linea 2-1-3 de la Fig. 8. 24 conocida como **línea buffer del bicarbonato**, que es totalmente similar a una curva de titulación.

¿POR QUE LA ACIDEZ TITULABLE MIDE EL FOSFATO DE LA ORINA, PERO NO EL ION AMONIO?

La **acidez titulable** (AT) es una manera sencilla de medir los H^+ que se excretan en la orina asociados a FOSFATO. Sin embargo, el fosfato no se mide directamente sino a través de la cantidad de OHNa que es necesario agregar para llevar el pH urinario, desde su valor, hasta 7,4. La pregunta es: ¿por qué este procedimiento no titula también el NH_4^+, que es la forma ácida del NH_3, del mismo modo que el $H_2PO_4^-$ es la forma ácida del $HPO_4^=$? PIENSE. La respuesta está al final del capítulo.

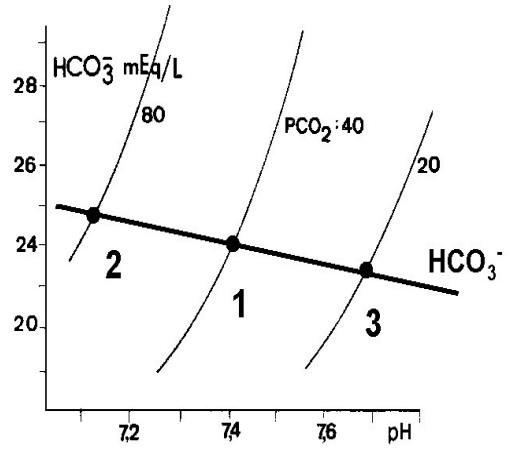


Fig. 8.24 CURVA DE TITULACIÓN DE UNA SOLUCION DE BICARBONATO. LA LINEA 2-1-3 ES LA LINEA BUFFER

¿Se puede hacer esta misma línea buffer pero, en vez de en una solución de bicarbonato, con SANGRE ENTERA? Si, pero ya no con la ecuación sino experimentalmente: MEDIMOS la PCO_2, MEDIMOS el pH, CALCULAMOS el HCO_3^- y graficamos. Veamos, por ejemplo, una muestra de SANGRE con:

PCO_2 = 40 mm Hg; pH = 7,4

$[HCO_3^-]$ calculado: 0,03 . PCO_2 . 10^{pH-pK}

$[HCO_3^-]$ calculado: 0,03 . 40 . $10^{7,4-6,1}$ = 24 mmol/L

Hasta aquí, no hay diferencia con la solución de bicarbonato y es el punto 1 de la Fig. **8.24**. Agreguemos, ahora, CO_2 a la SANGRE hasta llevar la PCO_2 a 80 mm Hg y hagamos de nuevo las medidas:

PCO_2 : 80 mm Hg ; pH : 7,2

$[HCO_3^-]$ = 0,03 . PCO_2 . 10^{pH-pK}

$[HCO_3^-]$ = 0,03 . 80 . $10^{7,2-6,1}$ = 30,2 mmol/L

Es el punto 2 de la Fig. 8.24: ¿Qué es lo primero que nos llama la atención? Que en una solución de HCO_3^- solo, la concentración de HCO_3^- sería de 25,2 mmol/L y no de 30,2 mmol/L.¿Qué fue lo que ocurrió? Al producirse la reacción:

$$CO_2 + H_20 \quad \longleftrightarrow \quad H_2CO_3 \longleftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

parte de los H^+ que se produjeron fueron tomados, amortiguados, por los OTROS sistemas buffer de la sangre, aquellos que NO SON BICARBONATO (Hb, proteínas, etc). Entonces, el pH cambia MENOS que lo que se podría esperar o, lo que es lo mismo, hay una $[HCO_3^-]$ que es MAYOR que lo se podría calcular para ese pH.

Repitiendo este procedimiento para otros valores de pH y PCO_2, se puede trazar la **línea buffer de la sangre**, representada en la misma Fig. 8. 24.

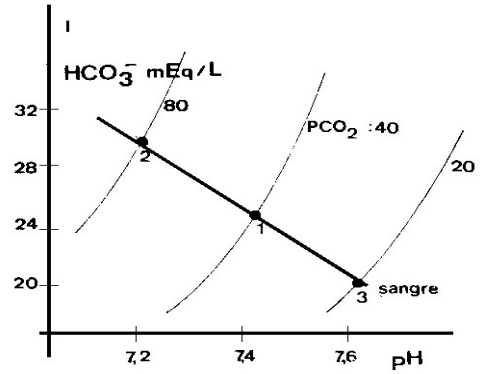


Fig. 8.25 CURVA DE TITULACION DE SANGRE ENTERA . LA PENDIENTE ES MAYOR QUE LA DEL HCO_3-, INDICANDO UNA MAYOR CAPACIDAD BUFFER

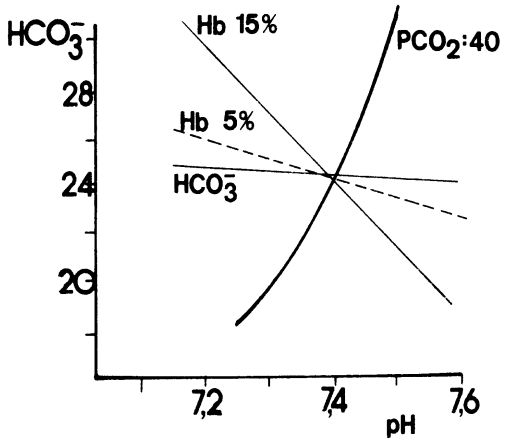


Fig. 8.26 CURVAS DE TITULACION DE MUESTRAS DE SANGRE ENTERA CON Hb NORMAL (15 %) Y MUY BAJA. NOTESE LA DIFERENCIA CON LA CURVA DE HCO_3- QUE PODRIA REPRESENTAR LA DEL PLASMA SOLO

Como la hemoglobina es el buffer que sigue, en orden de importancia, en la sangre, al bicarbonato, su concentración ha de tener mucha importancia en la capacidad buffer de la sangre y por eso es conveniente medirla cuando se hacen determinaciones como las que hemos señalado. En la Fig. 8. 26 se muestran varias líneas buffer obtenidas con sangres de distinta concentración de Hb. Nótese que la curva en que la Hb es de 5 g/100 mL se aproxima mucho a la línea buffer del HCO_3^- solo.

- La "BASE BUFFER", el "EXCESO DE BASE BUFFER" y el "DEFICIT DE BASE BUFFER"

En la medida que el bicarbonato, la hemoglobina y las proteínas plasmáticas no actúan, como amortiguadores, cada uno por su cuenta, sino en conjunto, se puede definir un nuevo término, el de BASE BUFFER. Esta es:

$$[\text{BASE BUFFER}] = [\ HCO_3^-\ ] + [\ Pr^-\ ] + [\ Hb^-\ ]$$

¿Cúal es el valor de la Base Buffer? Surge de la suma de las concentraciones de bicarbonato, proteínas plasmáticas y hemoglobina, **expresadas en mEq/L.**

La concentración habitual de proteínas plasmáticas es de 7 g %, que, de acuerdo a las consideraciones que hicimos en la Pag. 34 corresponde a una concentración de 17 mEq/L

La concentración habitual de hemoglobina en sangre es de 14-15 g %. Su peso molecular es de 64450 y, como vimos en la Pag. 338, en la molécula de Hb hay 4 grupos histidina capaces de unirse con los H^+. De ese modo, se puede calcular:

64450 g/L ..... 4000 mEq/L

150 g/L ..... x = 9,3 mEq/L

Entonces, usando cifras redondas:

CAMBIOS EN LOS ELECTROLITOS PLASMATICOS ASOCIADOS A DESEQUILIBRIOS HIDROELECTROLITICOS

Por lo general, y como lo hicimos también en este libro, se suele considerar que los cambios en la concentración de Na^+, K^+ y Cl^- en plasma se deben a alteraciones en el balance hidroelectrolítico, mientras que los cambios de pH y de HCO_3^- se debe a alteraciones en el balance ácido-base. Si bien esto, en general, es cierto, hay 2 situaciones que merecen discutirse: la **brecha de los aniones** y la **salida y entrada del K^+ a las células en las acidosis.**

La brecha de los aniones (anion gap) es, como ya indicamos en la Pág. 35, la diferencia entre el total de aniones **medidos,** con los métodos de rutina en los laboratorios, y el total de cationes. Se puede escribir:

$$A = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$$

El valor habitual o "normal" de A está entre 12 y 16 mEq/L, lo que indica que se MIDEN 12 a 16 MENOS miliequivalentes de aniones que de cationes. No es que se rompa el principio de electroneutralidad: simplemente hay aniones, como $HPO_4^=$, $SO_4^=$, etc. que no se incluyeron en la determinación. Un aumento de A se suele deber a la entrada a la sangre de una cierta cantidad de H^+ **acompañado de un anión que NO sea cloruro ni HCO_3^-** y eso se ve, por ejemplo, en la acidosis diabética, una acidosis metabólica típica.

La acidosis es un aumento de la concentración de H^+, pero no sólo en sangre sino también en el medio INTRACELULAR. Al aumentar la $[H^+]$ allí y para mantener la electroneutralidad, el K^+ tiende a salir. El K^+ sale al extracelular y es excretado por la orina, de modo que su concentración extracelular permanece constante. Pero, atención, hubo una pérdida en la MASA corporal de K^+. Ahora, imaginemos que el paciente se recupera de su acidosis, el pH sanguíneo vuelve a 7,40: los H^+ intracelulares saldrán y serán reemplazados por K^+. Como hay una masa de K^+ disminuida, el paciente puede desarrollar una HIPOKALEMIA severa. Como la concentración de K^+ extracelular es fundamental para la contracción muscular puede haber un déficit motor serio, que, si involucra a los músculos respiratorios, puede poner en peligro la vida del paciente.

Conclusión: HAY QUE MEDIR LOS ELECTROLITOS EN UN PACIENTE EN ACIDOSIS.

[BASE BUFFER] = 24 mEq + 17 mEq + 9 mEq/ 1 L = 50 mEq/ L

Como señalamos, parte de los H^+ liberados por la disociación del H_2CO_3 es tomado por los OTROS sistemas buffer, la Hb^- y Pr-. Al hacerlo, la concentración de $HCO3^-$ será mayor, pero, hay que entenderlo, la concentración de la base conjugada de los otros disminuirá en la misma cantidad. Si llamamos **[Buff$^-$]** a la concentración de la **base conjugada** de los sistemas amortiguadores que NO SON HCO_3^-, podemos escribir:

$$[\text{ BASE BUFFER }] = [\text{ } HCO_3^- \text{ }] + [\text{ Buff}^- \text{ }]$$

En condiciones fisiológicas, la concentración de base buffer se puede considerar constante, por lo que hay que pensar que cuando aumenta la [HCO_3^-], la [Buff$^-$] debe disminuir y viceversa. Eso se ve en la **Fig. 8. 27** . Allí se ha representado, con barras, la **base buffer** y, sobre ella está dibujada la **línea buffer de la sangre**. La parte inferior de las barras representa la [HCO_3^-] y la parte superior la [Buff$^-$]. Se puede observar que, por ejemplo, a pH 7,3, hay 30 mEq/L de HCO_3^- y 20 mEq/L de Buff$^-$, mientras que a pH 7,7 hay 15 mEq/L de HCO_3^- y 35 mEq/L de Buff$^-$. El aumento de uno con la disminución simultanea del otro se podrá observar siempre que "caminemos" sobre la línea buffer de la sangre.

Supongamos ahora que, por alguna razón y por cualquier mecanismo PATOLOGICO, se ha agregado HCO_3^- a la sangre. La Base Buffer ya no es de 50 mEq/L y, si vamos al gráfico, veremos que nos hemos salido de la línea buffer: estamos, por ejemplo, en el punto a) de la Fig. 8. 28 . Estamos fuera de la línea buffer de la sangre y diremos que hay un **EXCESO DE BASE BUFFER (EBB)**. Supongamos ahora que, también por cualquier razón, se ha perdido HCO_3^-. Estamos, por ejemplo, en el punto b). Estamos fuera de la línea buffer de la sangre y diremos que hay un **DEFICIT DE BASE BUFFER (DBB)** (también se puede decir que hay un "exceso de base buffer negativo". Este concepto de exceso y déficit de base buffer será particularmente útil para tratar las alteraciones del equilibrio ácido-base. Un DBB de 15 mEq/L, por ejemplo, quiere decir que faltan 15 mEq de HCO_3^- por cada litro de líquido extracelular y eso será lo, que, por lo menos, habrá que inyectar como solución de $NaHCO_3$.

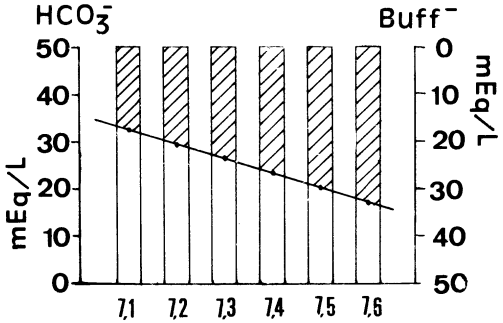


Fig 8.27 LA CONCENTRACIÓN DE BASE BUFFER SE PUEDE CONSIDERA CONSTANTE E IGUAL A 50 mEq/L. SI EL CAMBIO DE pH SE HACE SOBRE LA LINEA BUFFER, AL AUMENTAR EL BICARBONATO DISMINUYE LA CONCENTRACIÓN DE LOS OTROS SISTEMAS AMORTIGUADORES

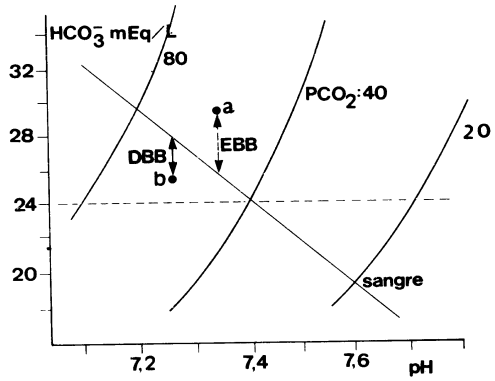


Fig. 8.28 LA CURVA DE TITULACION DE LA SANGRE ENTERA PARA MOSTRAR EL CONCEPTO DE BASE BUFFER. EN EL PUNTO a HAY UN EXCESO DE BASE BUFFER (EBB) DE APROXIMADAMENTE 3 MILIMOLES/LITRO Y EN EL PUNTO b) HAY UN DÉFICIT DE BASE BUFFER (DBB) DE APROXIMADAMENTE 2 MILI MOLES POR LITRO

- Clasificación de los desequilibrios ácido-base

Para CLASIFICAR los desordenes ácido-base a que puede estar expuesto un hombre, se suele simplificar las cosas, diciendo que, en la ecuación de Henderson-Hasselbalch, el término [HCO_3^-] depende de factores metabolícos o renales, mientras que el término [H_2CO_3], o su equivalente, 0,03 . PCO_2, depende del factor respiratorio. Entonces:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-] \textbf{ (riñón o metabolismo)}}{0{,}03 \,.\, PCO_2 \textbf{ (pulmón)}}$$

Dentro de esta simplificación, se acepta que si la alteración primaria es pulmonar, será el riñón el encargado de intentar compensar la alteración del pH y, inversamente, si la alteración primaria es renal o metabólica, la compensación será pulmonar. Estos efectos compensatorios pueden hacer que haya, por ejemplo, un aumento de la PCO_2 que **tienda** a disminuir el pH, pero que al perdese HCO_3^- por el riñón, el pH quede en 7,4 o próximo a él. Será lo que se llama una ACIDOSIS COMPENSADA. ¿Cómo, se puede preguntar, una acidosis con pH 7,4? Se ha intentado hacer una diferenciación, llamando ACIDEMIA y ALCALEMIA a las situaciones que cursan con pH por debajo de 7,35 o por encima de 7,45, reservando el nombre de acidosis y alcalosis a las situaciones que **pueden** llevar a la acidemia y alcalemia. Sin embargo, esta nomenclatura no es habitualmente usada y se sigue diciendo:

1) **ACIDOSIS**: es toda condición en la que el pH sanguíneo **tiende** a ser menor de 7,35.

a) Acidosis respiratoria: hay acidosis por aumento de la PCO_2. Está asociada una hipoventilación alveolar de cualquier causa: depresión del centro respiratorio, obstrucción de la vía aérea, falla en la expansión torácica, etc. Como mecanismo compensatorio, el riñón reabsorberá más HCO_3^-, por lo que hay exceso de base buffer.

b) Acidosis metabólica: hay acidosis por disminución de la concentración de HCO3-. Puede estar asociada a una pérdida directa de bicarbonato por vía renal, como en la insuficiencias renales y las tubulopatías, o por vía intestinal, como en las diarreas. También puede ocurrir por ganancia de ácidos, como en la acidosis diabética.

LA LINEA BUFFER DE LA SANGRE REPRESENTA LA CAPACIDAD BUFFER DE LOS "OTROS" AMORTIGUADORES, LOS QUE NO SON BICARBONATO.

Para entender y aceptar esta frase, hay que comprender que la llamada LINEA BUFFER de cualquier sistema amortiguador es la parte central, la parte recta, de la curva de titulación que vimos en la Fig. 8.4 b) Allí, dijimos, la pendiente nos indica la capacidad buffer: cuántos moles de H^+ hay que agregar para lograr un cierto cambio en el pH. ¿Cómo se hizo, entonces, esa curva? Agregando HCl o OHNa a una solución. ¿Qué se hizo aquí, con la sangre? Se agregó o se quitó CO_2, que es lo mismo, y tal es así que esta línea también podría haberse hecho con HCl diluido. Ahora si se compara (Fig. 7.26) la pendiente de la línea buffer del HCO_3^-/H_2CO_3 con la de la sangre, se ve que la capacidad buffer del bicarbonato es muy baja. Conclusión: la sangre debe su capacidad buffer a los "otros" amortiguadores. ¿Y el HCO_3^-/H_2CO_3? Ya lo dijimos ——— sirve llevarse el CO_2 a los pulmones y expulsarlo, lo que es vital para el equilibrio ácido-base.

En ese caso, se pierde HCO_3- por riñón al no poderse recuperar, a nivel tubular, todo el HCO_3^- que se usa para amortiguar los H^+ en exceso. El mecanismo compensatorio inicial es de hiperventilar, con lo que la PCO_2 tendería a disminuir. La pérdida de HCO_3^- lleva a un déficit de base buffer.

2) ALCALOSIS: es toda condición en la que el pH sanguineo **tiende** a ser mayor de 7,45.

a) Alcalosis respiratoria hay alcalosis por disminución de la PCO_2.
Está asociada a una hiperventilación alveolar. Es frecuente encontrarlo en los cuadros de ansiedad (hiperventilación histérica) y es un fenómeno acompañante de la intoxicación por aspirina, donde hay una estimulación del centro respiratorio. Como mecanismo compensatorio hay un aumento de la excreción renal de $HCO3^-$, por disminución de su reabsorción tubular y de la recuperación de $HCO3^-$ por disminución de la acidez titulable y de la secreción de $NH4^+$. Suele haber déficit de base buffer.

b) Alcalosis metabólica: hay alcalosis por aumento de la concentración de HCO_3-. Está asociada a una ganancia directa de HCO_3^-, como en los personas que toman bicarbonato de sodio para la acidez gástrica, o a una pérdida de H^+, como en el caso de una obtrucción pilórica, en la que se pierde contenido gástrico. Como en el proceso de secreción de HCl por las células del estómago hay un pasaje de HCO_3^- de las células a la luz, al perderse el liquido segregado, hay una ganancia neta de HCO_3^-. Como mecanismo compensatorio hay una hipoventilación, que tendería a aumentar la PCO_2. Hay exceso de base buffer.

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE PODER RESOLVER EL PROBLEMA 4 QUE SE ENCUENTRA AL FINAL DEL CAPITULO

En resumen

	pH	PCO_2	$[HCO_3^-]$	BASE BUFFER	
ACIDOSIS RESPIRATORIA	↓	↑	↑		**Exceso**
ACIDOSIS METABOLICA	↓	↓	↓		**Déficit**
ALCALOSIS RESPIRATORIA	↑	↓	↓		**Déficit**
ALCALOSIS METABOLICA	↑	↑	↑		**Exceso**

En este cuadro están incluidos los eventos primarios y los mecanismos compensatorios, de modo que encontrar en cada caso, exactamente lo que se señala, dependerá de la intensidad del problema inicial, de la capacidad de respuesta del mecanismo compensatorio, de la duración del cuadro patologico., etc. Del mismo modo, las flechas hacia arriba y hacia abajo en la columna de pH pueden indicar un cambio real (acidosis o alcalosis no-compensada) o la tendencia del cambio. Esta es, como toda clasificación, una guía, pero no una regla estricta e invariable

.

APLICACION PRACTICA DEL ESQUEMA DE DAVENPORT

Una manera didáctica de analizar los desequilibrios ácido-base de un paciente es utilizar el esquema de Davenpot de la siguiente manera:

1) Ubicar en el esquema (Fig.8.29) el punto que corresponde a las variables PCO_2, pH y Bicarbonato. Para un sujeto sano será pH: 7,4 pCO_2 ; 40 mm Hg HCO_3- : 24 mmol/L y lo ubicaremos en el punto 1 de la figura

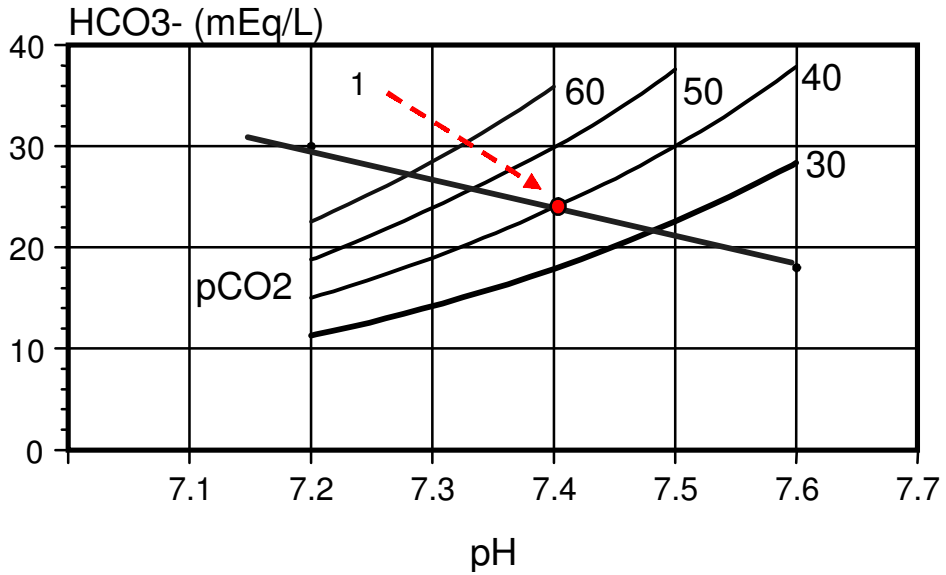


Fig. 8.29

2) Supongamos ahora que ha tenido una insuficiencia respiratoria y su pCO_2 ha aumentado. Nos moveremos, por ejemplo hasta la isóbara 50: hemos "caminado" sobre la línea buffer hasta llegar al nuevo punto 2. ¿Que vemos allí? Que el pH bajo a 7,32 y el HCO_3- subió a 26 mEq/L. Estamos en punto "7,32 – 50 – 26" (punto 2 en la Fig. 8.30) . Es una **acidosis respiratoria**

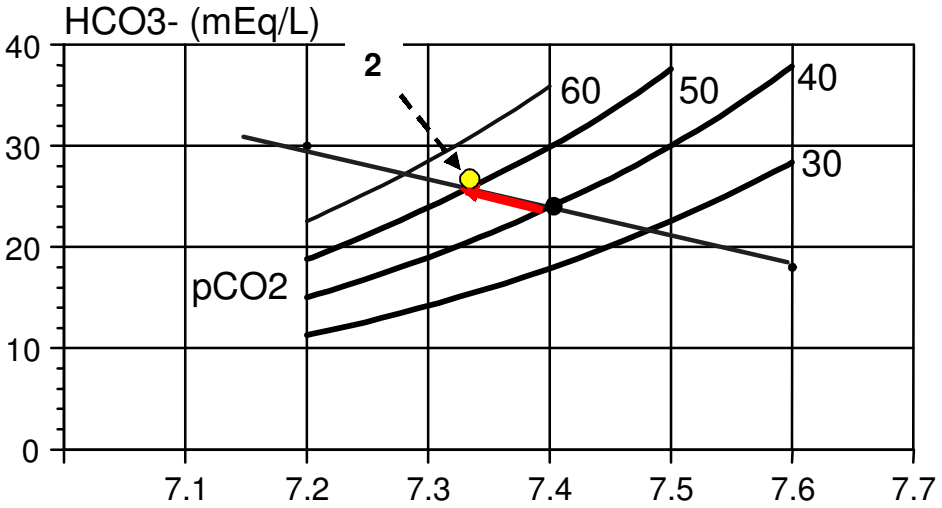


Fig. 8.30

3) Para compensar un desbalance del equilibrio ácido - base se podrían poner en juego, como hemos visto, mecanismos respiratorios o renales. Si la causa de la insuficiencia respiratoria cesa, la PCO_2 vuelve a su isobara 40, el pH a 7,4 y el HCO_3- a 24. Si la causa respiratoria persiste, será el mecanismo renal el que **tratará** de volver el pH de la sangre a su pH normal de 7,4. El único camino posible será subir por la isobara 50 hasta cerca de 7,4, como se ve an la Fig. 8.31. Tenemos un nuevo punto 7,38 – 50 – 28. El mecanismo renal de compensación será ganar bases, en especial bicarbonato y se considerará una **acidosis respiratoria parcialmente compensada** ¿Por qué parcialmente compensada? Por que el pH no llegó 7,4.

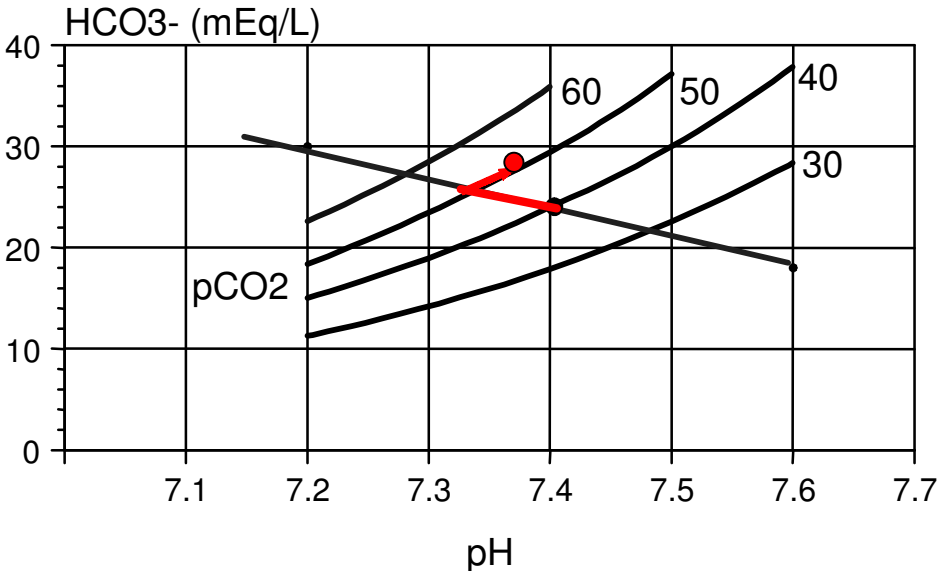


Fig. 8.30

.

Podemos hacer ahora el razonamiento inverso: al hospital llega un paciente en plena crisis asmática. Sus gases en sangre muestran

pH: 7,38 -- PCO_2 50 – HCO_3^- 28

¿Cómo llegó allí? 1: acumuló CO_2, 2) acidificó su sangre pasando de la isobara 40 a la 50; 3) comenzó a ganar bases por orina ;4) su bicarbonato en sangre aumentó; 5) su pH subió.

¿Que más podemos decir?. Que por la compensación renal tiene ahora un exceso de DBB

Veamos otro ejemplo: **UN PACIENTE DIABÉTICO** llega al hospital y sus gases en sangre muestran

pH	HCO3-	pCO2
7,30	15	30

Nuevamente usamos el esquema y marcamos **el punto** 1 con los valores de arriba

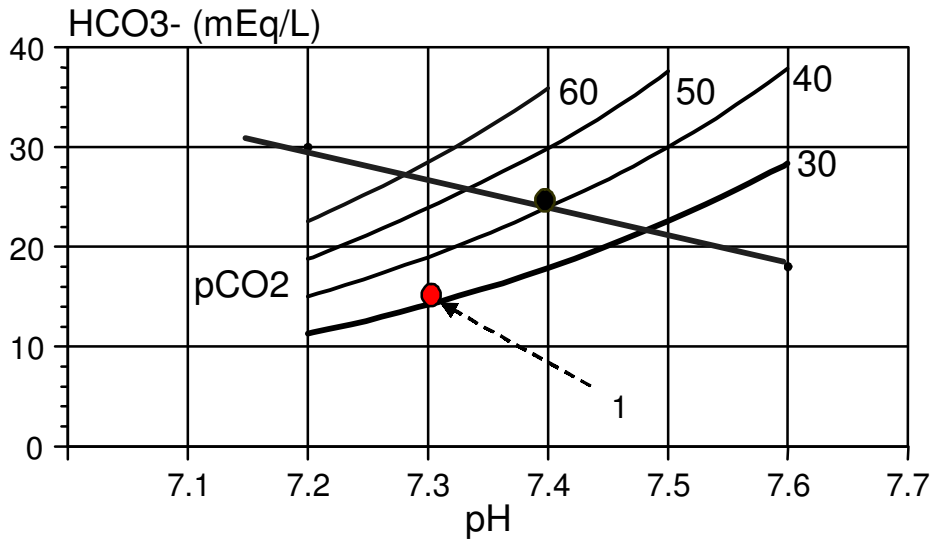


Fig. 8.31

Ahora nos preguntamos cómo, por qué camino llegó allí. Imaginemos que arrancó del punto de normalidad 7,4 – 40 – 24. Como sabemos un diabético no tratado (o mal tratado) tiene una producción excesiva de ácido β-hidroxibutírico y ácido acetoacético, por lo que puede hacer una acidosis metabólica. ¿Qué pasó con este paciente? Imaginemos que "caminó" por la isobara 40 (no tiene por qué, inicialmente, cambiar la PCO_2) hacia el lado ácido. En un momento dado comienza la compensación respiratoria que trata de llevar el pH de nuevo a 7,4, pero solo llega a 7,30.. Para ello "camina" sobre una línea buffer (punteada en la figura 8.32) hasta 7,3. Es una **acidosis metabólica parcialmente compensada**. El mecanismo respiratorio de compensación es la hiperventilación, con lo que baja la PCO_2. ¿Qué más podemos decir? Que hay un **déficit de base buffer**. Compare este resultado con el "Resumen" que se vio en páginas anteriores.

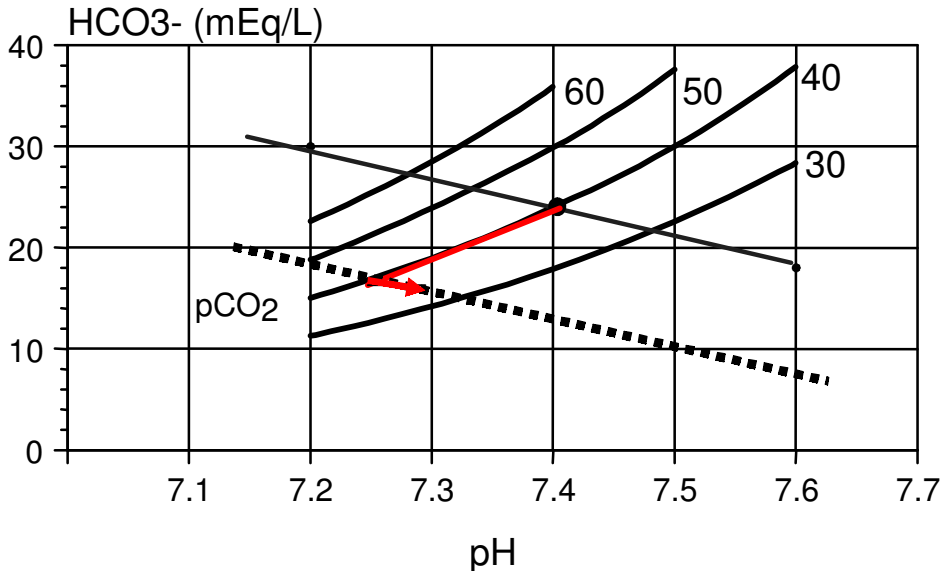


Fig. 8.32

Hay que entender que esta evolución por pasos es sólo una menera didáctica de mostrar la evolución de los elementos del equilibrio acido-base ya que en realidad la compensación empieza en el mismo momento que ocurre el desbalance. Se llegará al mismo punto final, pero por un caminio curvilineo

---

FIN CAPITULO 8 PARTE 3. CONTINUA PARTE 4

Manual de Fisiología y Biofísica para Estudiantes de Medicina

R. Montoreano – Edición electrónica 2002

Capítulo 6 PARTE 4/4

INDICE – Parte 4	Pág
PROBLEMAS Y PREGUNTAS	1
- PROBLEMA !	1
- PROBLEMA 2	2
- PROBLEMA 3	2
- PROBLEMA 4	3
PRUEBA DE AUTOEVALUACION	4
RESPUESTAS	**10**
FORMULAS USADAS	**12**

PROBLEMAS Y PREGUNTAS

♣ ***Para resolver estos problemas usted necesitará las fórmulas que se encuentran la ultima página***

PROBLEMA 1

En un laboratorio se prepara una solución que contiene:

$NaHCO_3^-$.....0,21 g

agua dest .....c.s.p. 100 mL

Como el peso molecular del bicarbonato de sodio es de 84 g/mol, la solución tendrá un concentración de:

a) ..... mmol/L de $NaHCO_3^-$

una vez preparada, se la mide el pH y se agrega HCl hasta que éste sea de 7,4. En ese momento, la relación entre base conjugada (B) y el ácido débil (A) será:

b) B/A .....

la concentración de B (HCO_3^-) será:

c) [HCO_3^-] ..... mEq/L

PROBLEMA 2

Un estudiante desea saber la [HCO_3^-] de dos muestras de sangre que tienen los siguientes valores:

	Muestra 1	**Muestra 2**
pH	7,35	7,52
pCO_2	60 mm Hg	37 mm Hg

Para ello recurre a las curvas de la Fig. 8.10, donde encuentra que:

a) Muestra 1: [HCO_3^-] ..... mmol/L

b) Muestra 2 : [HCO_3^-]..... mmol/L

Como encuentra que leer las curvas es muy impreciso, decide calcular la [HCO_3^-] y encuentra:

a) Muestra 1: [HCO_3^-] ..... mmol/L

b) Muestra 2 : [HCO_3^-]..... mmol/L

PROBLEMA 3

A continuación se señalan los pH y PCO_2 de 4 muestras de sangre. Utilizando la Fig. 8.28 indique si hay un exceso de base buffer (EBB) o un déficit de base buffer (DBB)

1) pH: 7,30; PCO_2 : 70 mm Hg; Base buffer .....

2) pH: 7,20; PCO_2: 50 mm Hg; Base buffer:.....

3) pH: 7,60; PCO_2: 25 mm Hg; Base buffer:.....

4) pH: 7,40; PCO_2: 30 mm Hg; Base buffer: .....

PROBLEMA 4

Al hospital ingresa un niño con el diagnóstico de **acidosis tubular renal**, una enfermedad renal congénita en la que, por un defecto tubular, se excreta bicarbonato por la orina. Al mismo tiempo ingresa otro niño con una **diabetes grave** . A los dos se le extrae sangre arterial que se envía al laboratorio para el estudio de electrolitos y equilibrio ácido-base. Los resultados son:

	Muestra NL	**Muestra RJ**
pH	7,32	7,34
PCO_2	36 mm Hg	38 mm Hg
Na^+	137 mEq/L	142 mEq/L
K^+	2,5 mEq/L	4,7 mEq/L
Cl^-	107 mEq/L	92 mEq/L

Con estos datos se calcula (complete los cuadros en blanco y subraye lo que corresponde)

	Muestra NL	**Muestra RJ**
$[HCO_3^-]$		
Base Buffer	exceso-defecto	exceso-defecto
Brecha de los aniones	mEq/L	mEq/L

Por estos resultados se puede concluir que:

a) Ambos pacientes tienen acidosis respiratoria - acidosis metabólica (subraye lo que corresponde) ya que .....
.....

b) La muestra NL corresponde al paciente con acidosis tubular renal - acidosis diabética (subraye lo que corresponde) ya que .....
.....

c) La muestra RJ corresponde al paciente con acidosis tubular renal - acidosis diabética (subraye lo que corresponde) ya que .....
.....

PRUEBA DE AUTOEVALUACION

1) Se prepara una solución de Na_2HP_4 de 3 mmol/L y se la lleva a pH 7,8. Luego se burbujea la solución con una mezcla gaseosa de O_2 95% y CO_2 5% (carbógeno). Como consecuencia de esto ocurrirá (señale la línea con todas las opciones correctas)

	pH	**$[H_2PO_4^-]$**	**$[HPO_4^=]$**
a)	↓	↓	↑
b)	=	↑	↓
c)	↑	↓	↑
d)	↓	↑	↓
e)	↓	=	=

2) Hay varias maneras de calcular la $[HCO_3^-]$ Señale la línea en que todas las opciones son correctas.

a)	$[HCO_3^-] = 0{,}03 \cdot PCO_2$ $[HCO_3^-] = 10^{pH - pK}$
b)	$[HCO_3^-] = CO_2$ disuelto - TCO_2 $[HCO_3^-] = CO_2$ disuelto - (pH - pK)
c)	$[HCO_3^-] = PCO_2 \cdot 10^{pH - pK}$ $[HCO_3^-] = TCO_2 - 0{,}03\ PCO_2$
d)	$[HCO_3^-] = TCO_2 - 0{,}03 \cdot PCO_2$ $[HCO_3^-] = 0{,}03 \cdot PCO_2 \cdot 10^{pH - pK}$
e)	$[HCO_3^-] = TCO_2 \cdot 10^{pH - pK}$ $[HCO_3^-] = 10^{PCO_2 - pH}$

3) Para demostrar el cambio de afinidad de la hemoglobina por el H^+ al perder su O_2 se puede decir (señale LAS opciones correctas - ***son más de una!***)

a) Al pasar de HbO_2 a Hb se pueden agregar 0,7 mmol de $H+$ por cada mmol de Hb sin que el pH cambie.
b) Al pasar de HbO_2 a Hb el pH de la sangre pasa de 7,40 a 7,68.
c) Al pasar de Hb a HbO_2 se debe agregar 0,7 mmol de $H+$ por cada mmol de Hb para que el pH se mantenga en 7,40.
d) Al pasar de HbO_2 a Hb debe agregarse 0,7 mmol de $H+$ por cada mmol de Hb para que el pH se mantenga en 7,40.
e) Al pasar de Hb a HbO_2 el pH espontáneo de la sangre pasa de 7,40 a 7,68.

4) Una persona sana tiene una FG de 120 mL/min y una concentración de HCO_3^- en plasma de 24 mmol/L. En orina no se encuentra bicarbonato, por lo que se calcula que se ha secretado, a nivel tubular, una cantidad de H^+ igual a (señale la correcta)

a) 2,48 mmol/día
b) 24 mmol/día
c) 42 mmol/día
d) 4050 mmol/día
e) 4147 mmol/día

5) La acetozolamida actúa como diurético al (señale **las** correctas - hay más de una)

a) Aumentar la secreción de H^+
b) Disminuir la formación de HCO_3^- intracelular
c) Inhibir la formación de CO_2 en la luz tubular.
d) Inhibir el antitransporte H^+ - Na^+
e) Inhibir el antitransporte Cl^- - HCO_3^-

6) En un asmático, con hipoventilación alveolar moderada, es posible encontrar (N; normal) (en las siguientes preguntas, utilice el diagrama de Davenport para averiguar cual fue el desequilibro inicial y su posible compensación)

	pH sanguíneo	**PCO_2**	**Reabsor-ción renal HCO_3^-**	**Base buffer**
a)	↓	↑	↓	EBB
b)	↑	↑	↓	N
c)	↑	↓	↑	DBB
d)	N ó ↓	↑	↑	EBB
e)	N• • ↓	↑	↑	N

7) En una diarrea severa por rotavirus, lo más probable que ocurra es (señala la correcta)

	pH sanguíneo	**PCO_2**	**Reabsor-ción renal HCO_3^-**	**Base buffer**
a)	↑	↓	↑	EBB
b)	↓	↓	↑	N
c)	↓	↓	↑	DBB
d)	N ó ↓	↑	↓	EBB
e)	N ó ↑	↓	↑	N

8) En una estenosis pilórica hay una gran dificultad para el vaciado estomacal y vómitos repetidos. Se produce, en consecuencia una (señale la correcta)

a) Alcalosis metabólica por pérdida de Cl^-
b) Alcalosis metabólica por aumento de la secreción de H^+.
c) Alcalosis metabólica por ganancia neta de HCO_3^-
d) Acidosis metabólica por aumento de la secreción de H^+·
e) Acidosis metabólica por pérdida de HCO_3^-

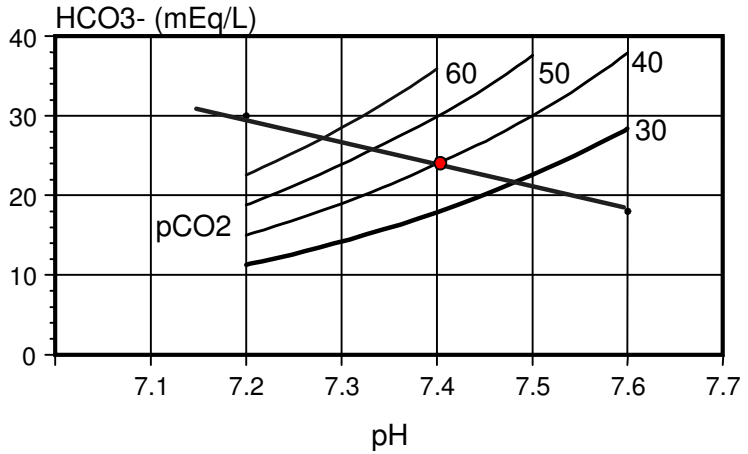
9) Un aumento de los aniones no medidos (brecha de los aniones) se puede deber (señale la correcta)

a) Entrada excesiva de $HCO3^-$ a la sangre
b) Aumento de la frecuencia respiratoria
c) Entrada de H^+ no acompañados por Cl^-
d) Una acidosis respiratoria
e) Una hiponatremia de cualquier causa.

10) En una muestra de sangre arterial se encuentran los siguientes valores:

pH: 7,38 --- PCO_2: 64 mm Hg -- $[HCO_3^-]$: 38 mmol/L

Marque en el diagrama siguiente. Ese punto y busque, en las opciones que siguen, el camino posible



a) Un aumento de la $[HCO_3^-]$ por ingesta de $HCO3^-$ compensada con una hipoventilación.
b) Una acidosis respiratoria.
c) Un problema respiratorio, en el que la acidosis está compensada con una retención de $HCO3^-$

d) Una alcalosis metabólica
e) Una pérdida de H^+ por vómitos, compensada con una hipoventilación.

11) La siguiente es una lista de algunas de las situaciones que pueden cursar con un desequilibrio ácido-base. En cada uno de los casos, haga el "camino" en un diagrama de Davenport e indique que clase de alteración encuentra.

	pH	**HCO_3^-**	**PCO_2**	**Causa**
1	7,40	24,1	40	--
2	7,28	18,1	40	ingesta. cloruro de amonio
3	7,20	12	30	acidosis diabética
4	7,50	30,1	40	ingesta. de bicarbonato
5	7,56	49,8	58	vómito prolongado
6	7,34	25	48	respiración. CO2 al 7%
7	7,34	33,5	64	enfisema
8	7,53	22,0	27	hiperventilación
9	7,48	18,7	26	residencia a 3000 m

Recuerde los pasos que se siguieron: 1) la ubicación de la situación original en el esquema de Davenport 2) el camino para llegar desde el punto 7,4, 24, 40 al punto indicado por el análisis de gases en sangre 3) el camino de la posible compensación.

RESPUESTAS

PROBLEMAS

1) a) 25 mmol/L
b) 19,95•••20 mmol/L
c) 23,8 mmol/L

2) a) 32 mmol/L
b) 28 mmol/L
c) 32 mmol/L
d) 29 mmol/L

3) 1) EBB
2) DBB
3) EBB
4) DBB

4)

	NL	**RJ**
[HCO_3^-]	17,9 mEq/L	19,8 mEq/L
Base buffer	DBB	DBB
Brecha de los aniones	14,6 mEq/L	36,9 mEq/L

4a) Ambos (NL y RJ) tienen acidosis metabólica, uno por ganancia de H+ y el otro por perdida de bicarbonato
4b) NL tiene una acidosis tubular renal, ya que por el defecto tubular se perdió bicarbonato, pero la brecha de los aniones se mantuvo normal.
4c) RJ tiene una acidosis diabética ya que por la entrada de ácidos se perdió bicarbonato, pero como el H^+ no entró acompañado de Cl^-, la brecha de los aniones aumentó.

PRUEBA DE AUTOEVALUACION

1) d
2) d
3) a; b; c
4) e
5) b; c; d
6) d
7) c
8) c
9) c
10) a; c; e

11) No se dan las respuestas a los 9 casos de esta pregunta.. . ¡debe hacer el esfuerzo!

LECTURAS RECOMENDADAS

***Un clásico*:** Davenport, HW. El ABC de la química ácido- base, Editorial Universitaria de Buenos Aires, 1966 (hay otras ediciones en castellano)

Barne RM y Levy NM. Physiology. Mosby Inc. 4Th Ed. San Luis, Missouri, 1998

Best y Taylor. Bases Fisiologicas de la Práctica Médica. West JB. Director. Editorial Médica Pamericana,Mexico, 1998

Devlin TM *Bioquímica. Libro de Texto con Aplicaciones Clínicas.* 3ª edición. Barcelona, ed. Reverté, 1999

FORMULAS USADAS EN ESTE CAPITULO

CONCENTRACION DE H+

$$pH = \log \frac{1}{\text{mol/L de } H^+}$$

$$1 \text{ nmol} = 10^{-9} \text{ mol}$$

$$[H^+] = 10^{-pH}$$

CO_2 DISUELTO

CO_2 disuelto: 0,03 . PCO_2

HENDERSON-HASSELBALCH

a) **general**

$$pH = pK + \log \frac{[\text{BASE CONJUGADA}^-]}{[\text{ACIDO DEBIL}]}$$

b) **modificada para CO_2 disuelto**

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0{,}03 \cdot PCO_2}$$

RELACION BASE CONJUGADA / ACIDO DEBIL

$$B/A = 10^{pH-pK}$$

CO_2 TOTAL

$$TCO_2 = [CO_2 \text{ disuelto}] + [HCO_3^-]$$

CONCENTRACION DE HCO_3^-

$$[HCO_3^-] = 0{,}03 \cdot PCO_2 \cdot 10^{pH-pK}$$

VALORES DE LOS PRINCIPALES ELEMENTOS DEL EQUILIBRIO ACIDO-BASE (Las cifras entre paréntesis son las aceptadas como normales)

Sangre arterial

pH: 7,40 (7,35 – 7,45)

PCO_2: 40 mm Hg (35 – 45)

$[HCO_3^-]$: 24 mmol/L (22 – 25)

CO_2 disuelto: 1,2 mmol/L

CO_2 total: 25,2 mmol/L (23 – 27)

Exceso de Base: + 2 a – 2 mmol/L

Brecha de los Aniones
(sangre venosa): 12 a 16 mmol/L

FIN DEL TOMO 1
del
Manual de Fisiología y Biofísica para Estudiantes de Medicina

Ricardo Montoreano. Edición electrónica 2002

La despedida de Esculapio fue también la de Norberto Rey, que falleció el 30 de ocutubre de 1987, cuando la primera edicición de este Manual estaba en preparación

Capítulo 9 Parte 1/4

BASES FISICAS DE LA CIRCULACION

9.1 ¿POR QUE EL HOMBRE TIENE UN SISTEMA CIRCULATORIO?

Los capítulos iniciales de este manual estuvieron dedicados a explicar cómo el agua, el Na^+ el K^+, la glucosa, el O_2 el CO_2, etc. se intercambian entre el líquido intersticial y líquido intracelular. La pregunta es ahora cómo hacen esas sustancias para llegar al intersticial. En una célula aislada, "nadando" en un compartimento de volumen infinito (concentración constante), el problema es sencillo: las sustancias simplemente están allí y lo único que tienen que hacer es atravesar una membrana celular de unos 5 nm (5 nanometros = $5 \cdot 10^{-9}$ m = $5 \cdot 10^{-7}$ cm). Si entre afuera y adentro hay una diferencia de concentración de, supongamos, 0,1 mmol/L de glucosa, el gradiente de concentración será de:

$$\text{Gradiente} = \frac{\Delta C}{\Delta X} = \frac{10^{-4} \text{ mol/L}}{5 \cdot 10^{-7} \text{ cm}} = 200 \text{ mol} \cdot L^{-1} \cdot cm^{-1}$$

El flujo de glucosa (J_{gl}), de acuerdo a la ley de Fick, donde P_{gl} será la permeabilidad a la glucosa

$$J_{gl} = P_{gl} \cdot A \cdot \Delta C / \Delta x$$

El flujo será proporcional a ese gradiente y la concentración glucosa dentro de la célula irá cambiando con el tiempo en función a ese flujo

INDICE - Parte 1	Pág.
9.1 ¿Por qué el hombre tiene un sistema circulatorio?	1
9.2 Disposición del sistema circulatorio en el hombre	3
9.3 Volúmenes, flujos, presiones y velocidades en el sistema circulatorio	4
• Volumen sanguíneo o volemia	4
• Volumen minuto o gasto cardíaco	5
• El gasto cardíaco como producto del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca	6
• El Indice cardíaco por metro cuadrado	7
• Presiones en el sistema circulatorio del hombre	7
• Presión sistólica, diastólica, de pulso y media	10
• Velocidad de la sangre en el sistema circulatorio	12

Willam Harvey y Marcello Malpighi. *Ya en la escuela primaria nos enseñan el sistema circulatorio del hombre, con un corazón, arterias, venas y capilares. Esto que ahora parece tan lógico y sencillo, significó un gran cambio en el pensamiento médico cuando en 1628 W. Harvey publicó su trabajo mostrando que la sangre circula, en contraposición con la idea de que la sangre se forma en el hígado y se extingue en la periferia. Harvey no llegó a explicar cómo se conectaban arterias y venas porque no pudo ver los capilares, lo que haría M. Malpighi unos 30 años más tarde, con la ayuda del microscopio, recientemente inventado. Este capítulo trata lo de ellos y lo mucho que*

Para una célula muscular humana, por ejemplo, las sustancias no "están allí", en al intersticial sino que *hay* que *traerlas. ¿De dónde*? Pues de afuera, a través del epitelio digestivo y respiratorio o de adentro mismo del cuerpo, desde otros órganos. Conceptualmente no habría problema en pensar, por ejemplo, en una cierta cantidad de moléculas de glucosa viajando desde la cara serosa del epitelio intestinal a una célula del bíceps por simple difusión. Después de todo, el intersticial es un continuo interconectado. El problema es simplemente de tiempo. Si imaginamos que aquí hay también una diferencia de concentración de 0,1 mmol/L, y como los puntos a considerar son intestino y bíceps, la distancia será de unos 50 cm, el gradiente será:

$$\text{Gradiente} = \frac{10^{-4}\ \text{mol/L}}{50\ \text{cm}} = 2.10^{-6}\ \text{mol} \cdot L^{-1} \cdot cm^{-1}$$

El gradiente es ahora 100 millones de veces menor y el flujo de glucosa será 100 millones de veces menor: la concentración de glucosa dentro de la célula cambiará, sí, pero ¡años después! La cuestión en un animal "grande" como el hombre es, entonces, no sólo traer la molécula a la célula, sino ponerla rápidamente lo más cerca posible de la célula que la habrá de utilizar.

En el hombre es su sistema circulatorio, con sus arterias, corazón y venas, el que se encarga de llevar, en cuestión de segundos, la molécula al **capilar** más cercano a la célula que hemos elegido (Fig. 9.1) ¿Y del capilar a las células? La distancia que hay entre la pared del capilar y una célula nunca es mayor de 1-2 µm (1-2 . 10^{-4} cm). El gradiente es alto, el flujo por difusión es alto y el cambio de concentración se hace en fracciones de segundo. Del mismo modo, las moléculas de CO_2 o los iones K^+ saldrán de la célula, por difusión llegarán al interior del capilar y de allí, por vía sanguínea al pulmón y al riñón**.** En resumen**:**

Js = gradiente . área (Cap 2)

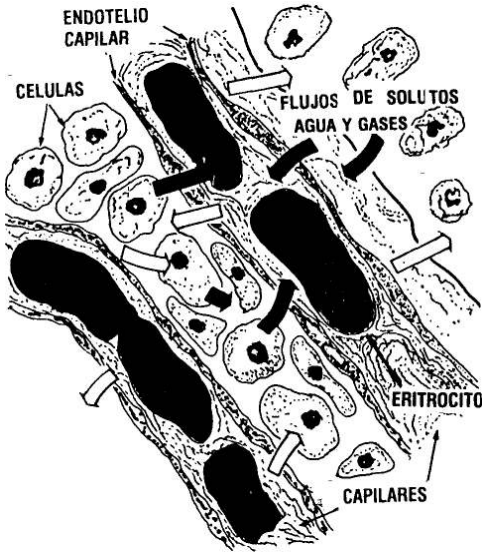


Fig. 9.1. Relación entre capilares y células: la distancia es muy corta. haciendo que el gradiente de solutos, agua y gases sea alto y también el flujo.

Acelerar el proceso de intercambio no es lo único que realiza el sistema circulatorio del hombre: es también un sistema de **distribución, de mezcla** y de **integración.**

*Uno de los tantos argumentos que usó **Willam Harvey** para sostener que la sangre circulaba fue que el volumen de sangre que se expulsa por hora el corazón sobrepasaba en mucho todo el volumen de sangre del cuerpo y que el hígado podía, de acuerdo a la teoría de Galeno, producir. Fue una medida, realizada por una mente muy preparada, que revolucionó la medicina y dio las bases de la medicina basada en hechos. Harvey nació en 1578 en Folkstone, Kent,. estudió en el King's School, en Canterbury y fue al Cauis College en Cambridge. Obtuvo el título de médico en la Escuela de Medicina de Padua en 1602. Desde 1609 a 1615 fue médico en el St. Bartholomew Hospital de Londres. Su libro Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus fue publicado en Frankfurt 1628 y en Londres en 1653, pero sus ideas y hallazgos las había presentado en 1616 en el Royal College of Physicians. Murió en 1657.*

El oxígeno que atraviesa la membrana alvéolo-capilar, la glucosa, los aminoácidos y el Na^+ absorbido en el intestino, las hormonas segregadas por las glándulas endocrinas, etc., son distribuidas desde un punto hacia todo el cuerpo y mezcladas con las otras moléculas ya presentes. La hormona tiroidea, por ejemplo, será segregada por las células de la glándula tiroides, vertida a la sangre a ese nivel y llevada hasta las proximidades de todas sus "células blanco" por el sistema circulatorio, integrando, coordinando, su funcionamiento.

9.2 DISPOSICIÓN DEL SISTEMA CIRCULATORIO EN EL HOMBRE

El sistema de tubos que conforman el sistema circulatorio del hombre, con la **circulación general** o **sistémica** y la **circulación pulmonar** está esquematizado en la Fig. 9.2. Estos dos circuitos están dispuestos en **serie** de modo que una partícula que pase por la **aorta** obligatoriamente deberá pasar por la **arteria pulmonar** y el **flujo** de sangre y los **mililitros por minuto** que pasan por la aorta, serán los mismos que pasan por la arteria pulmonar. Por el contrario, los distintos órganos irrigados por la circulación general están dispuestos en **paralelo** con respecto la aorta y las **venas cavas**. Lo mismo ocurre en la circulación pulmonar con los pulmones y sus lóbulos con respecto a la arteria pulmonar y las **venas pulmonares**. Una partícula que sale, por ejemplo, del **ventrículo izquierdo** tiene varios caminos para llegar a la aurícula derecha y los flujos por las distintas resistencia pueden ser distintos. Una característica importante del sistema arterial del hombre es la forma en que se va bifurcando. **siempre** que de un tronco se generen ramas, la suma del área de sección tranversal de las ramas será mayor que el área de sección del tronco original. Mientras que la sección de **una** arteria es menor que la sección de la aorta, la **sección total** de las arterias, dada por la sumatoria de las áreas de sección de todas las arterias será mayor que el área de sección de la aorta.

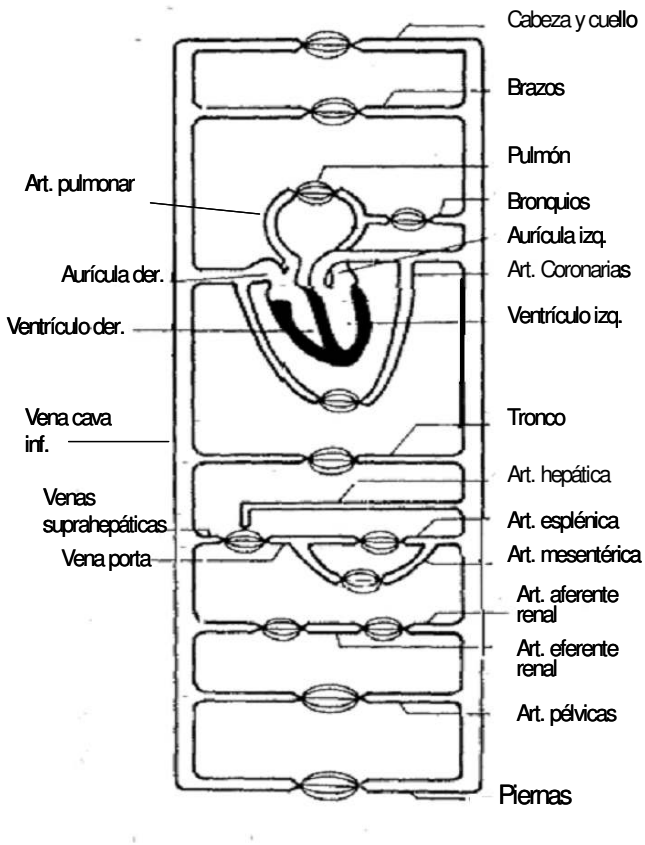


Fig. 9-2 El sistema circulatorio en el hombre. La circulación sistémica y pulmonar se disponen en serie. mientras que las de los órganos se disponen en paralelo. Los términos "serie" y "paralelo" vienen de los circuitos eléctricos y para identificarlos como paralelo basta ver si 2 o más resistencias (lechos vasculares) están sometidos a la misma diferencia de voltaje (presión). En serie hay una caída de presión entre el primer y segundo lecho vascular.

Esto mismo ocurre con **arteriolas** y **capilares** y sigue un proceso inverso en **venas.** Esta disposición está resumida en la Fig. 9.3. Nótese que el gran incremento ocurre en las arteriolas y capilares. Si el área de la aorta puede estimarse en 7 cm^2, el área de todos los capilares es superior a los 4000 cm^2, aunque el radio de **un** capilar sea de 8 µm = 8 . 10^{-4} cm y su área de 2.10^{-6} cm^2.

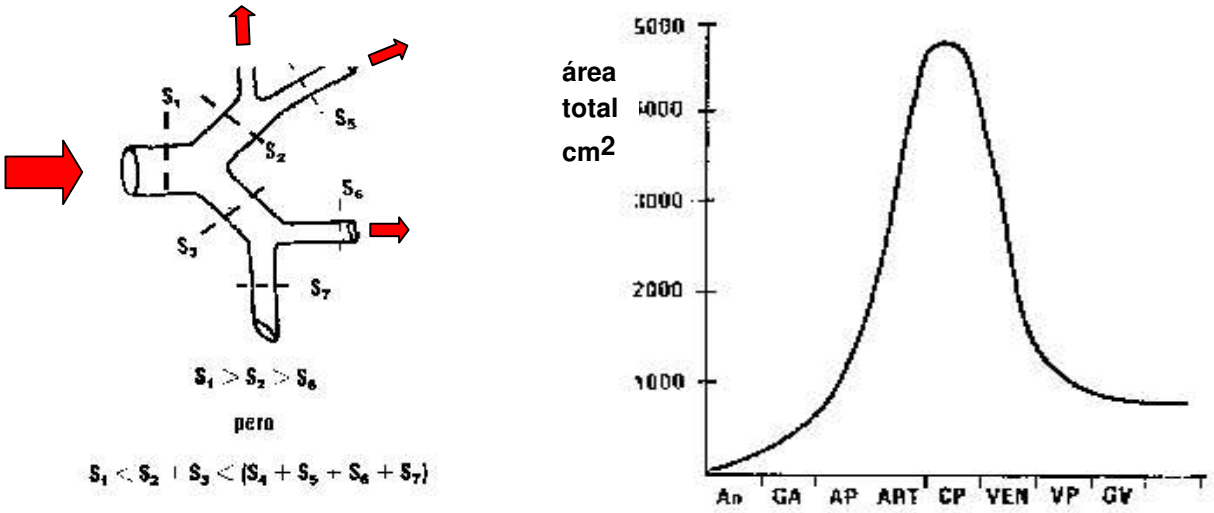


*Fig. 9.3. Ramificaciones del sistema circulatorio. A la izquierda:: la sección de **cada una de las ramas** es progresivamente menor, pero la **suma de las secciones** es progresivamente mayor. A la derecha: el área total de cada uno de los segmentos vasculares (Ao: aorta; GA: grandes arterias; AP: arterias pequeñas: ART: anteriolas; CP: capilares; VEN: vénulas; VP: venas pequeñas: GV: grandes venas)*

Lo que se mueve por el sistema circulatorio del hombre es SANGRE, compuesta por agua y sustancias disueltas formado soluciones verdaderas (glucosa, urea, ácido úrico, bicarbonato, sodio, potasio, etc.), soluciones coloidales (proteínas plasmáticas) y suspensiones (eritrocitos). Todo ello forma un líquido que presenta **viscosidad**. Por ahora sólo es necesario entender que la viscosidad es una **propiedad del líquido** que se opone a que éste fluya. Dicho de otra manera, porque la sangre tiene viscosidad, en el sistema circulatorio existe una **resistencia** al flujo de sangre. Y, siguiendo con este razonamiento, si pese a la resistencia, la sangre fluye de un modo constante, es porque existe una fuente de energía, una bomba, el **corazón**, que permite recuperar la energía que se pierde por efecto de la viscosidad.

9.3 VOLÚMENES, FLUJOS, PRESIONES Y VELOCIDADES EN EL SISTEMA CIRCULATORIO

- **Volumen sanguíneo o volemia**

En el Cap. 1 se señaló que el **volumen de agua** del intravascular se podía calcular como el 5 % del peso corporal y para un hombre de 70 kg, como unos 3,5 L de **agua** intravascular. El volumen total ocupado por la **sangre** recibe el nombre de **volemia** y es el volumen de agua y el volumen ocupado por los sólidos del plasma y los sólidos de las células sanguíneas. La volemia es de unos 70 a 80 mL de sangre por kilogramo de peso corporal y, para el sujeto de 70 kg, unos 4900 a 5600 mililitros de sangre. Un valor fácil de recordar, y que usaremos de aquí en adelante, es el de 5000 mL (5 L) para un adulto sano.

Si pudiéramos detener bruscamente la circulación y medir el volumen de sangre en las distintas partes del cuerpo y en los distintos segmentos del árbol arterial, veríamos que estos 5 litros de sangre no están homogéneamente distribuidos. Hay más sangre por debajo del diafragma que por arriba de él y esta diferencia aumenta notablemente cuando el sujeto se pone de pie. También hay más sangre en las venas, en especial en las de pequeño calibre, que en el sector arterial y muchísimo más que en los capilares. Esto nos da una idea de la **capacidad y distensibilidad** de las venas, un tema sobre el que volveremos.saaaff

• VOLUMEN MINUTO O GASTO CARDIACO

El corazón, actuando como una bomba mecánica, impulsa la sangre por la aorta. El volumen de sangre que pasa en un minuto por la aorta es un **flujo o caudal (Q)** y, como tal, se podría medir en cualquiera de las unidades siguientes:

$$Q = \frac{\text{volumen}}{\text{tiempo}} = \frac{V}{t}$$

L/s; cm^3/min; cm^3/s; mL/ min; L/ min; etc.

Sin embargo, lo habitual es hablar del **gasto cardiaco** en litros por minuto. Cuando se quiere realizar algunos cálculos hemodinámicos se usan las unidades mL/min o cm^3/s.

5 L/min para el gasto cardíaco es también una cifra fácil de recordar, pero que sólo debe usarse como válida para un sujeto adulto **en reposo** ya que durante un ejercicio intenso puede aumentar hasta 5 veces su valor basal.

OTROS MODELOS DE SISTEMA CIRCULATORIO

El sistema circulatorio del hombre, con una circulación pulmonar y otra sistémica y un corazón de cuatro cámaras, es la disposición general en aves y mamíferos pero vale la pena revisar qué ocurre en otras especies. Así, pese a su tamaño, las células de una medusa obtienen el oxigeno y los nutrientes por difusión, sin sistema circulatorio alguno. Tampoco tienen sistema circulatorio las lombrices planas, en las que un sistema digestivo con muchas ramificaciones permite colocar las sustancias a una distancia razonable de las células. Mientras estas lombrices son sólidas, en otros nematodos existe una cavidad central llena de liquido y serán los propios movimientos del animal los que lo propulsarán hacia adelante y atrás, haciéndolo circular. Los insectos tienen, dentro de la cavidad central, un tubo con actividad contráctil que bombea el liquido de la cavidad a través de canales y hendiduras. Es un **sistema abierto** ya que no hay una separación entre la "sangre", confinada en tubos, y el liquido intersticial. En las lombrices segmentadas (anélidos) hay una cavidad central y hay un sistema circulatorio **cerrado**, con 10 corazones (5 a cada lado) por cada segmento, que impulsa la sangre por un vaso dorsal hacia otro ventral. En los vertebrados el sistema circulatorio es cerrado y el más sencillo podría haber estado constituido, en los primitivos cordados, por un vaso que propulsa la sangre por movimientos peristálticos. En los peces, las branquias constituyen un importante lecho de resistencia al flujo y hay un corazón, con una cámara de recolección (aurícula) y una de expulsión (ventrículo) ya diferenciados. La presión creada por el ventrículo impulsa la sangre por las branquias, donde la presión cae y la sangre oxigenada recorre el cuerpo por "*vis a tergo*", como lo hace la sangre venosa en el hombre. En los anfibios hay circulación pulmonar y sistémica, pero con dos aurículas y un ventrículo. La sangre oxigenada en el pulmón llega a la aurícula derecha y pasa al ventrículo donde, en parte, es bombeada al pulmón y en parte a la circulación general, de donde regresa a la aurícula izquierda. Hay una situación nueva, el "rebombeo" de sangre luego de pasar por los pulmones, pero hay una mezcla permanente de sangre venosa y arterial. En los reptiles persisten las tres cámaras, pero un tabique colocado en el ventrículo hace que la mezcla de sangre sea menor. Esta separación es completa en el cocodrilo, donde el sistema funciona con cuatro cámaras, una disposición que se repite en aves y mamíferos.

La aorta no es el único sitio donde se puede medir el gasto cardíaco. Si pasan 5 L/min por la aorta, ese será el caudal de la vena cava inferior y la vena cava superior **sumados.** Ese será también el caudal de la arteria pulmonar y el caudal de **todas** las venas pulmonares. Obviamente, si del ventrículo izquierdo salen 5 L/min, por **todos** los capilares pasan 5 L/min. Lo que sí no hay duda es que es más sencillo medir el flujo en la aorta que, al mismo tiempo, en **todos** los capilares y es por eso que, cuando se habla de gasto cardíaco se refiere, por lo genera!, a una medida hecha a la salida del ventrículo izquierdo. En la Fig. 9.4 se muestra que, en todas las ramas, la suma de los caudales es igual al caudal original

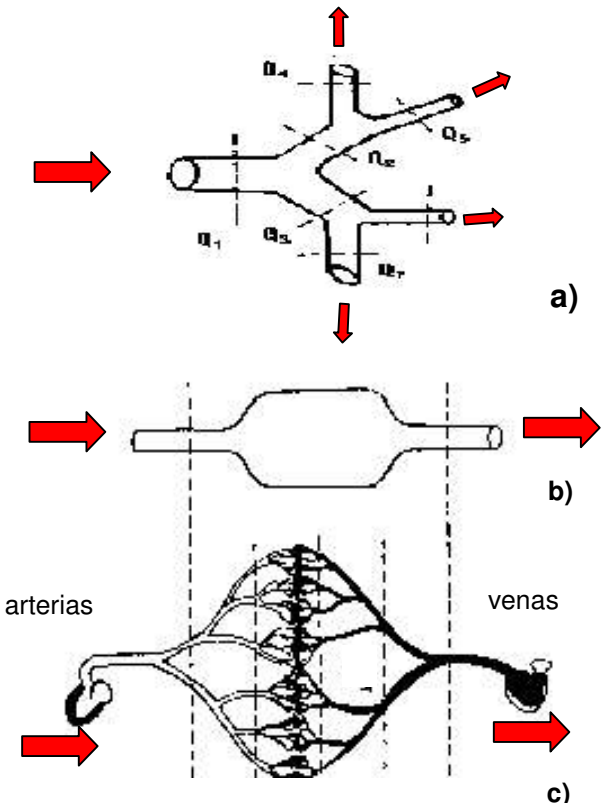


Fig. 9.4 Tres maneras de entender las características del sistema circulatorio. a) El área transversal total de las ramas es mayor que el área del tronco principal. b) El flujo de entrada es igual al flujo de salida, pero pasa por un especie de "lago", muy ancho. c) las arterias se ramifican en arteriolas y capilares y el flujo de entrada es colectado los las vénulas y venas, para llegar a la aurícula y ventrículo derecho

- **El gasto cardíaco como producto del volumen sistólico por la frecuencia cardiaca**

El corazón es una bomba que expulsa la sangre siguiendo ciclos o **latidos** formados por la **diástole**, período durante el cual la sangre ingresa al corazón y la **sístole** en que es expulsada. Estos ciclos se repiten con una frecuencia (**f**) de unos 80 latidos por minuto en reposo hasta más de 180 por minuto durante el ejercicio. Si aceptamos un gasto cardíaco de 5 L/min y una frecuencia de 80 latidos/min tendremos que por cada sístole se expulsan 5000 mL/80 = 62,5 mL/latido se conoce como **volumen latido** o **volumen sistólico** (**VS**). Sería lógico pensar que si se aumenta la frecuencia cardíaca aumenta simultáneamente el gasto cardíaco, ya que:

$$Q = f \cdot VS$$

Sin embargo, se necesita un tiempo para llenar las cavidades cardíacas y al aumentar la frecuencia este tiempo disminuye, lo que provocaría una disminución de VS, y Q no aumentaría en forma lineal con la frecuencia y la relación anterior sólo es valida a VS constante.

- **El índice cardíaco o gasto cardiaco por metro cuadrado de superficie corporal**

Si bien la cifra de 5 L/min de gasto cardíaco es fácil de recordar, es evidente que éste no puede ser igual para un hombre sano de 1,80 m de altura y 78 kg de peso que para un hombre también sano pero de 1,60 m de altura y 55 kg de peso. La manera de normalizar la medida es dividiendo el gasto cardíaco por la **superficie corporal** (SC) del sujeto. La superficie corporal se encuentra en labias y nomogramas conociendo el peso y la altura. Si no se dispone de estas tablas, con una calculadora se la obtiene fácilmente, a partir de la fórmula de Du Bois y Du Bois:

$$SC = Peso^{0,425} \cdot Altura^{0,725} \cdot 71,84$$

El índice cardíaco "normal" o habitual es de 3-3,5 $L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$, estando el sujeto en reposo.

- **Presiones en el sistema circulatorio del hombre**

Todos los puntos del sistema circulatorio, ya sea la aorta, los capilares o las venas, se encuentran a una **presión** que es, generalmente y con el **sujeto acostado,** mayor que la presión atmosférica, la que rodea a todo el cuerpo del sujeto. Se dirá, por ejemplo, que en una arteria hay 100 mm Hg y en una cierta vena hay 3 mm Hg, indicando que en la arteria hay 100 mm Hg **más** que en la atmósfera y en la vena 3 mm Hg **más** que en la atmósfera. Esta manera de señalar las presiones es absolutamente válida si se tiene en cuenta que la sangre circula, venciendo la resistencia que le ofrece la **viscosidad de la sangre,** siempre que entre 2 puntos del sistema circulatorio haya una **diferencia de presión**. No importa, entonces, el valor absoluto de la presión. Un buzo a 40 m de profundidad está sometido a 5 atmósferas de presión (la atmosférica + 1 atmósfera por cada 10 m de profundidad) y su sangre seguirá circulando con una **diferencia de presión** igual a la de un hombre en la superficie. En clínica es rutinario usar "milímetros de ercurio" para las presiones arteriales y "milímetros de agua" para presiones venosas por el tipo de **manómetros** que se usan para medirlas. En la Fig. 9.5 se ha dibujado un manómetro sencillo. Es un tubo de vidrio doblado en U y con mercurio en su interior. En a) se ve que las dos ramas están abiertas a la atmósfera y, de ese modo, reciben la misma presión y están a igual nivel. En b) se ha conectado una de las ramas, por medio de una tubuladura llena de solución salina y una aguja hipodérmica, a la arteria de un sujeto. Se ve que el nivel de líquido en la rama izquierda bajó y en la rama derecha subió. La diferencia de altura, medida con una simple regla, nos da los "mm de mercurio" de presión. En este ejemplo 100 mm Hg.

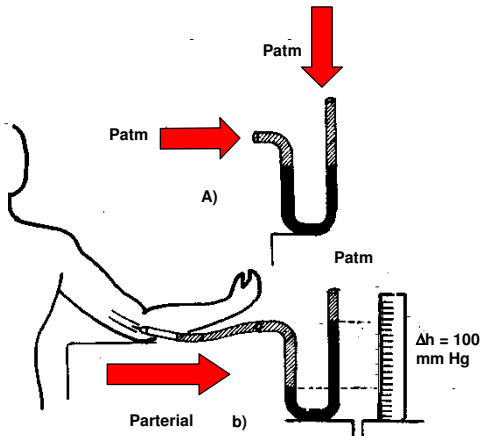


Fig. 9.5 Medición de la presión arterial (método directo - una aguja insertada en la arteria) Se mide por la diferencia de altura de las 2 ramas

Pero ¿qué es una presión? La presión es una magnitud intensiva (en el fondo de un recipiente hay la misma presión en 1 cm^2 que en 1 m^2 o en 1 km^2) y es:

$$\text{Presión} = P = \frac{\text{fuerza}}{\text{área}} = \frac{F}{A}$$

De acuerdo al SI (Sistema Internacional) su unidad es el **Pascal (Pa)**

$$P = \text{Newton} \cdot m^{-2} = Pa$$ y el **kilopascal**

$$P = 1000\ N \cdot m^{-2} = kPa$$

y en el c.g.s: $P = \text{dina} \cdot cm^{-2}$

COMO SE MIDE LA PRESIÓN ARTERIAL: EL MÉTODO INDIRECTO

La manera habitual de medir la presión arterial en clínica es por medio del **método indirecto** usando un esfingomanómetro. Este consiste en un manguito o brazalete inflable que se enrolla en el brazo del paciente. La presión **dentro del brazalete** se mide con un manómetro de mercurio o un manómetro aneroide (un tubo cerrado en forma de espiral cuyo radio de curvatura aumenta con la presión y mueve una aguja). La presión sistólica (máxima) y diastólica (mínima) se determinan, usando un estetoscopio colocado sobre la arteria humeral, a través de la auscultación de los "r**uidos de Korotkoff"** Hay 5 fases en los ruidos de Korotkoff y las fases I, IV y V son usadas como claves de la medida de la presión arterial.

El primer paso es inflar el manguito con una presión francamente mayor a la presión sistólica (p. ej.: 250 Hg), lo que determinará el cierre de la arteria por la presión que ejercen las masas musculares. No se oirá ningún ruido a través del estetoscopio. Luego se comienza lentamente a desinflar el manguito, observando la columna de mercurio. En un momento dado se comenzará a oír ruidos o golpes que coinciden con la sístole (FASE I) y la lectura del manómetro en ese momento indicará la presión sistólica. Se sigue, entonces, bajando la presión en el manguito y se notará que, primero (FASE IV), hay un cambio de tonalidad en los ruidos y segundo (FASE V), los ruidos desaparecen. La diferencia entre "cambio" y "silencio" no suele ser mayor a unos pocos mmHg.

La presión diastólica parece estar más cercana al cambio que al silencio, pero como éste es más difícil de percibir, se suele anotar como diastólica la presión en la que los ruidos desaparecen. En algunos servicios hospitalarios se anota, por ejemplo, 120/80/75 para indicar los tres momentos del registro, pero para las estadísticas de salud se usa sólo las medidas derivadas en la fase I y V. ¿Cuál es el origen de los ruidos de Korotkoff? La FASE I se debe a que la sangre comienza a pasar por una arteria estrechada. Eso determina un aumento de la velocidad local que, al encontrarse, debajo del manguito, con una arteria de radio normal, hace que aparezca un **flujo turbulento**, ruidoso. Esta turbulencia ocurre sólo en la sístole porque es el momento en el que la presión arterial logra vencer la presión externa. Estos golpes son reemplazados por un murmullo suave (FASE II) y por un murmullo más intenso (FASE III). Con una presión externa cercana a la diastólica el flujo se vuelve **laminar**, silencioso (FASES IV y V). Lo habitual es realizar este procedimiento con el paciente acostado pero, sobre todo cuando se utilizan drogas hipotensoras, puede ser importante repetir la medida con el paciente sentado y de pie.

La presión en mm Hg es fácilmente convertible en dina/cm^2 si se recuerda que, por el teorema general de la hidrostática:

` ` **P = h . g . δ**

donde:

h es la altura,

g es la aceleración de la gravedad (980 cm . s^{-2})

δ es la densidad del líquido (g/cm^3)

Para el caso de la Fig. 9.5 (100 mm = 10 cm), usando mercurio:

P = 10 cm . 980 cm . s^{-2} . 13,6 g. cm^{-2} = 133280 dina . cm^{-2}

En general : **1 cm Hg = 13328 dina/cm^2**

1 mm Hg = 1333 dina/cm^2

Si bien el Pascal no es todavía de uso cotidiano, es una medida del SI y muchos manómetros llegan calibrados en mm Hg y en kPa. Si:

$$1\ Pa = \frac{1\ N}{1\ m^2} = \frac{10^5\ dina}{10^4\ m^2} = 10\ dina/cm^2$$

y si 10 dina . cm^{-2} .....1 Pa

1333 dina . cm^{-2} ..... x =133 Pa = 0,133 kPa

entonces **1 mmHg → 0,133 Pa**

` 1

EL CICLO CARDIACO

Los cálculos y análisis de funcionamiento del sistema circulatorio que se hacen en este capítulo están basados en presiones, velocidades o caudales **medios,** sin tener en cuenta las variaciones sistólicas y diastólicas. Sin embargo, para entender, por ejemplo, las curvas de Frank-Starling, es necesario saber el ciclo cardiaco. Podemos empezar con la sístole ventricular, usando el nombre de las válvulas del corazón izquierdo, entendiéndose que lo mismo ocurre con el corazón derecho: 1) **sístole ventricular** :el ventrículo s**e** empieza a contraer, estando la válvula mitral y aórtica cerrada: hay un aumento de la presión ventricular, sin reducción del volumen ventricular. Es la **contracción isovolumétrica** o periodo isométrico. 2) La válvula aórtica se abre y comienza el **periodo de expulsión:** primero una fase de eyección rápida: el (lujo aórtico aumenta, el volumen ventricular comienza a disminuir y la presión aórtica aumenta. A esta .fase sigue, con la válvula aórtica todavía abierta, una fase de eyección más lenta (fase de eyección reducida), el volumen ventricular sigue disminuyendo y el flujo aórtico es menor. 3) **diástole ventricular**: La válvula aórtica se cierra y el ventrículo comienza a relajarse, pero con la válvula mitral todavía cerrada **(relajación isolumétrica),** la presión intraventricular cae. 4) La válvula mitral se abre y comienza la fase de llenado ventricular rápido: el volumen ventricular aumenta, con una presión ventricular baja. 5) Con la válvula mitral todavía abierta, el llenado es más lento, el volumen ventricular aumenta lentamente con una presión intraventricular baja. 6) La aurícula se contrae y la sangre contenida allí pasa al ventrículo. 7) La válvula mitral se cierra, recomenzando el ciclo. (**Ver análisis de las curvas de presión y volumen)**

Para medir la presión venosa es preferible usar un manómetro lleno de solución salina (**manómetro de agua**), con densidad muy cercana a 1 g/cm3, ya que la presión es baja. Una presión de 5 mm Hg es muy difícil de medir con un manómetro de mercurio, pero con uno de agua los 5 mm se convierten en:

1 mm Hg ..... 13,6 mm H_2O

5 mm Hg ..... x = 68 mm H_2O = 6,8 cm H_2O y en general

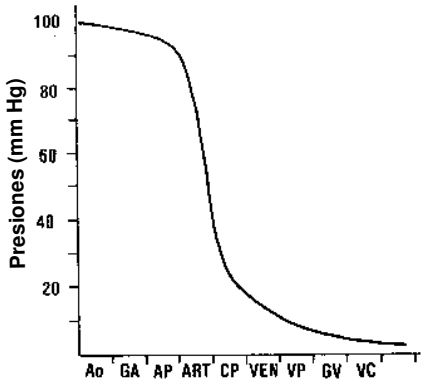


Fig. 9.6 Presiones en la circulación sistémica. Nótese que la mayor caída de presión ocurre en las arteriolas

1 mm Hg = 1,36 cm H_2O

En la Fig. 9.6 se pueden ver las presiones, en mm Hg, que se encuentran habitualmente en los distintos segmentos del sistema circulatorio correspondiente a la circulación general. Nótese que la presión **cae** muy poco al pasar por la aorta y las grandes arterias o aun por arterias pequeñas, para presentar una gran caída al pasar por las arteriolas. Si recordamos lo señalado en la Fig. 6.7 del Capitulo 6, esto seria una indicación de que existe poca **resistencia** al flujo de la sangre para su paso por la aorta y las arterias, mientras que la resistencia es un valor importante en las arteriolas

Presión sistólica, presión diastólica, presión de pulso y presión arterial media.

Lo habitual es decir que el corazón funciona como una i**mpelente y pulsátil**. Es impelente porque fundamentalmente **impulsa** la sangre es un sentido creando presiones positivas. Es pulsátil porque tiene ciclos, con momentos en que la presión alcanza un valor alto y luego baja. En la Fig. 9.7 se ve que hay una presión máxima que coincide con la **sístole ventricular**, por lo que se la llama **presión sistólica** (**PAS**). Su valor es de unos 120 mm Hg.. El punto de menor presión corresponde al final de **la diástole ventricular**, por lo que se la **llama presión diastólica (PAD**) y su valor es de unos 80 mm Hg. Es la "máxima" la "mínima" de la jerga médica.

A la diferencia entre PAS y PAD se la conoce como **presión de pulso**. Así:

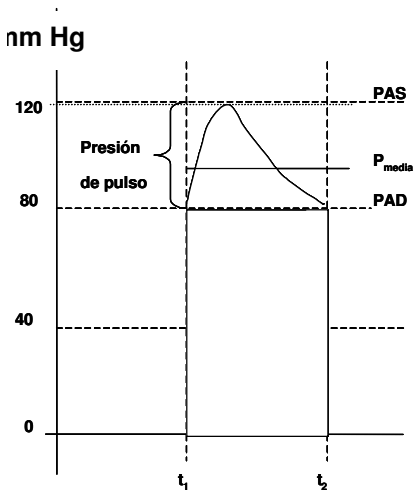


Fig. 9.7 Presiónes en la aorta durante el ciclo cardíaco

Ppulso = PAS - PAD = 120 - 80 mm Hg = 40 mm Hg

Ahora, si la PAS es 120 mm Hg y la PAD de 80 mm ¿de donde salen los 100 mm Hg de presión aórtica que hemos venido usando y se muestra en la Fig. 9.7? Se trata de la presión arterial media (PAmed), la presión continua que debería existir en el sistema para cumplir las mismas funciones que la presión pulsante de la sistólica y la diastólica. . Una manera rápida de calcularla es

PAmed = PAD + 1/3 (PAS - PAD) **PAmed = 80 + 1/3 (120 - 80) = 93,3 mm Hg**

Por comodidad se usa: **PAmed = 100 mm Hg**

***Nota**: Debe comprenderse que la intención de este capítulo es enseñar cómo se pueden aplicar las leyes de hidrodinámica al sistema circulatorio del hombre. Si lo intentáramos con un sistema pulsátil, con su PAS y PAD, tendríamos que hablar de un caudal sistólico y uno diastólico, etc., etc... lo que sería sumamente complicado. La presión media funciona para nosotros y es la que usaremos en todo el capítulo cuando hablemos de **"P"**. (Ver "El ciclo cardíaco" y las figuras de la página 13)*

- **Velocidades de la sangre en el sistema circulatorio**

La **velocidad** de la sangre se determina, como en cualquier otro sistema, sabiendo el tiempo que tarda una partícula en recorrer una cierta distancia.

$$\text{Velocidad} = v = \frac{\text{distancia}}{\text{tiempo}} = \frac{d}{t}$$

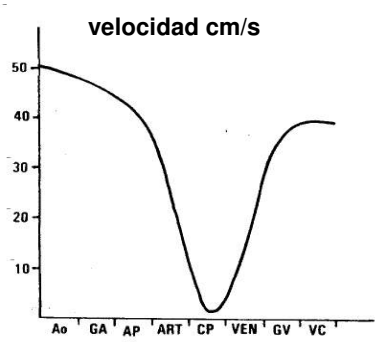


Fig. 9.8. Velocidades de la sangre en la circulación sistémica

Por supuesto que, calculada de esa manera, se trata de una velocidad **media** (medida en la aorta) y la sangre tendrá una velocidad mayor durante la sístole y menor durante la diástole. La unidad habitual es cm/s y la velocidad media de la sangre en la aorta es del orden de los 40 a 50 cm/s, mientras que en los capilares es 0,02 a 0,06 cm/s. En la Fig. 9.8 se muestra la velocidad de la sangre en cada uno

EI PULSO, LA ONDA DE PULSO Y LA ONDA DE PRESION

La toma del **pulso** en las arterias, especialmente la radial es, sin duda, el procedimiento médico más común y rutinario. El examinador, adoptando generalmente una postura seria y grave, pone sus dedos índice y medio en la muñeca del paciente y siente. La pregunta es: ¿Qué es lo que siente? Siente, claro, dilataciones rítmicas de la arteria que le permitirán decir, por ejemplo, que el pulso es regular (cada golpe está separado del otro por intervalos iguales), igual (cada golpe tiene la misma intensidad) y de una frecuencia de 72 por minuto. Son datos muy útiles, pero hay que entender su significado. La sístole ventricular tiene una duración de unos 0,3 s y en ese tiempo se expulsa el volumen sistólico, que creará un aumento de presión en la aorta, un aumento de velocidad de la sangre y una distensión de las paredes arteriales. Al ser la actividad cardíaca un fenómeno rítmico se crearán **ondas de presión, ondas de velocidad y ondas de pulso** que se irán propagando por el árbol vascular. Esta última resulta de la propagación, a través de la **pared** de las arterias, del incremento y disminución rítmico del diámetro de la aorta y las grandes arterias. La velocidad con que se propaga la onda de pulso es de 4 a 10 veces mayor que la velocidad de la sangre, por lo que el médico sentirá, en la arteria radial, por ejemplo, que se ha producido un latido antes que la sangre expulsada por ese latido llegue a la muñeca del paciente. Como se sabe, en una arteria estrechada la velocidad de la sangre aumenta y puede ocurrir que la onda de velocidad alcance a la de pulso. Esa situación provocaría vibraciones de la pared muy intensas y ha sido invocado como hipótesis alternativa para explicar los ruidos de Korotkoff, tradicionalmente atribuidos a turbulencia de la sangre.

de los segmentos del sistema circulatorio. Si se la compara con la Fig. 9.3 se verá que una es la inversa de la otra: cuando el área de sección transversal de **todos** los vasos aumenta, como en los capilares, la velocidad disminuye y cuando el área de sección transversal disminuye, como en el territorio venoso, la velocidad aumenta.

Esta relación inversa entre área de sección y velocidad sólo es válida si entre uno y otro territorio el caudal es el mismo. En la Fig. 9.9 se muestran dos casos. En a) el caudal en 1 es el mismo que en 2 y como la área en 2 es mayor que el área en 1, la velocidad en 2 es menor que la velocidad en 1, de modo que se cumple:

$$Q_1 = Q_2 = v_1 \cdot A_1 = v_2 \cdot A_1$$

ya que

Caudal = $cm^3 . s^{-1}$

Velocidad = $cm . s^{-1}$

Area = cm^2

Q = Velocidad . área = $cm.s^{-1}.cm^{-2}$

Q = $cm^3 . s^{-1}$

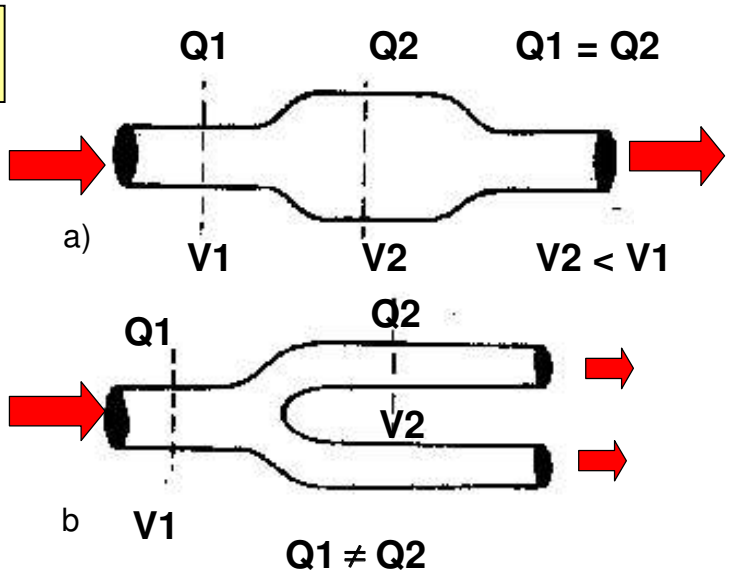


Fig. 9.9 La ecuación de continuidad sólo se cumple en los segmentos de igual caudal (panel a)

El producto velocidad por área es la **ecuación de continuidad**, **y** no se puede aplicar en el caso b) para calcular la velocidad en una rama, ya que en esa rama el caudal es distinto al caudal en el tronco. Para el caso de los capilares, sabemos que el caudal en **todos** los capilares es igual al gasto cardíaco y, entonces, la relación inversa ente entre velocidad y área sí se cumple. Pese a que cada uno de los capilares tiene un diámetro pequeño, a los fines hemodinámicos el conjunto de los capilares se comporta como un gran lago donde desembocan varios ríos de corriente muy rápida: la velocidad disminuye.

- **El cateterismo cardíaco, los flujos y las presiones en el ventrículo izquierdo y la aorta**

El cateterismo cardíaco consiste en la introducción, por una vena o arteria periférica, de un catéter delgado, flexible y opaco a los Rx, que es guiado, bajo control radiológico, hasta las cavidades derechas o izquierdas del corazón. Una vez allí se puede obtener: 1) Presiones. Estas se miden con un transductor de presión. Se llena el catéter con solución salina y se acopla un transductor de presión en el extremo de la tubuladura. 2) Presión parcial de oxígeno, presión parcial de dióxido de carbono y saturación de hemoglobina. Por el mismo catéter se pueden tomar muestras de sangre y medir estos parámetros. 3) Medición del gasto cardíaco. Se puede realizar utilizando el Principio de Fick y el Método de dilución del indicador (Ver las Fig. 9.10, 9.11, 9.12 y 9.13) (***ver al final del capítulo "Métodos Invasivos y no invasivos en hemodinámica clínica")***

***Fig. 9.10 Curva de presión el ventrículo izquierdo (mm Hg)**: 1-2: sístole auricular (la presión ventricular aumenta ligeramente); 2: cierre de la válvula mitral; 2-3: Fases de contracción isovolumétrica (la presión aumenta sin cambiar el volumen); 3: se abre la válvula aórtica; 3-4: Fase de expulsión rápida; 4-5: Fase de expulsión lenta; 5: cierre de la válvula aórtica; 5-6 Fase de relajación isovolumétrica; 6-7: Fase de llenado rápido; 7-8: Fase de llenado lento*

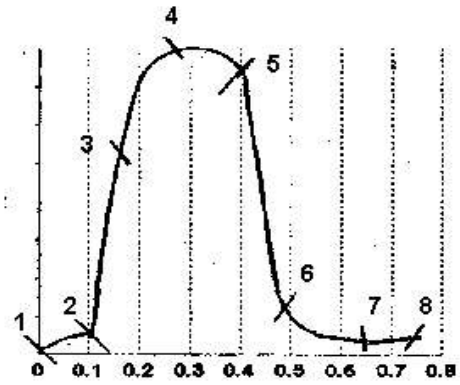


***Fig. 9.11 Curva volumen ventrículo izquierdo (mL)** 1-2: sístole auricular (el volumen ventricular aumenta por pasaje de sangre de A a V; 2-3: Fase isovolumétrica; 3-4 Fase de expulsión rápida (el ventrículo se vacía rápidamente) 4-5: ídem más lentamente; 5-6 Fase de relajación isovolumétrica; 6-7: Fase de llenado rápido; 7-8: Fase de llenado lento.*

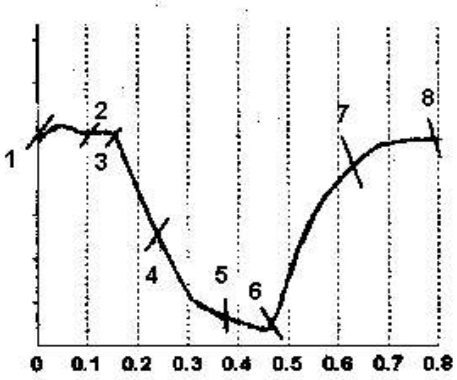


***Fig. 9.12 Flujo ventrículo-aórtico en función del tiempo: (L/min)** 1-2: No hay flujo aórtico. La válvula aórtica está cerrada; 2-3: Fase isovolumétrica (se contrae el ventrículo con las válvulas cerradas); 3: la válvula aórtica se abre; 3-4: el flujo aórtico alcanza su máximo; 4-5: el flujo cae al comenzar la diástole; 5-6: cese la expulsión de sangre del ventrículo a la aorta; 6-7 y 7-8; igual*

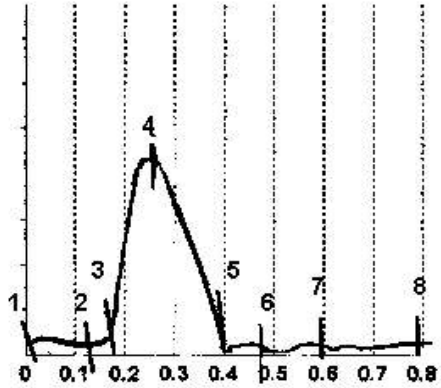
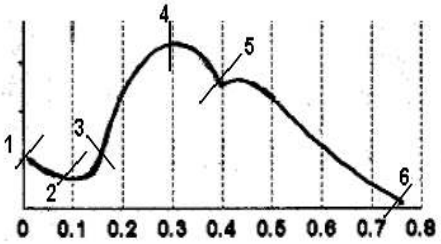


***Fig. 9.13 Curva de presión en la aorta (mm Hg)** 1-2: La presión es mantenida en la "mínima" por la elasticidad de la aorta (la válvula aórtica esta cerrada. 2-3: contracción isovolumétrica del ventrículo; 3: la válvula aórtica se abre; 3-4: la presión aumenta hasta llegar al máximo; 4: PAS; 5: la válvula aórtica se cierra; 5-6: la presión disminuye hasta alcanzar la PAD*



FIN Cap. 9 Parte 1 Continúa Parte 2

Capítulo 9 Parte 2/4

INDICE - Parte 2	Pág
9.4 Las leyes de la hidrodinámica aplicadas al sistema circulatorio del hombre	14
▪ Resistencia y resistencia periférica	14
▪ Resistencias en serie y paralelo	16
▪ ¿El corazón funciona como bomba a P cte. a a Q cte.?	18
▪ La resistencia y la ecuación de Poiseuille	19
▪ Vasodilatación y vasoconstricción	21
▪ Redistribución de flujos	22
▪ V y P en un segmento arterial: el teorema de Benoulli	24
▪ Bernoulli en el sistema circulatorio	26

9.4 LAS LEYES DE LA HIDRODINÁMICA APLICADAS AL SISTEMA CIRCULATORIO DEL HOMBRE

Lo que se ha explicado en los párrafos anteriores son **hechos**, hallazgos experimentales absolutamente ciertos y válidos. Ahora mostraremos una serie de **leyes físicas** que permitirán explicar estos hallazgos y, más aun, **predecir** cómo se comportará el sistema circulatorio frente a cambios en la presión, el diámetro de los vasos, la viscosidad, etc.

• Resistencia y resistencia periférica

Lo primero que debemos hacer para aplicar las leyes de la hidrodinámica será reducir, simplificar, el sistema circulatorio y construir un **modelo sencillo**. En la Fig. 9.14 a) hay una bomba que crea una diferencia de presión $P_1 - P_2$ que genera un caudal Q a través de la resistencia R. Es una disposición absolutamente igual a la de un circuito eléctrico con un fuente de corriente continua (una pila, una batería o un rectificador), los cables y la resistencia (Fig. 9.10 b). Si en el circuito eléctrico se puede aplicar la ley de Ohm:

$$\text{Intensidad} = \frac{\text{voltaje}}{\text{resistencia}} = \frac{V_1 - V_2}{R}$$

en el modelo de sistema circulatorio diremos

$$\textbf{Caudal} = Q = \frac{P_1 - P_2}{R}$$

Si usamos un gasto cardiaco de 5 Umin y una diferencia de presión P1-P2 de 100 mm Hg, tendremos que la **resistencia**

$$R = \frac{\Delta P}{Q} = \frac{100 \text{ mm Hg}}{5 \text{ L/min}} = 20 \text{ mm Hg . L}^{-1}\text{min}$$

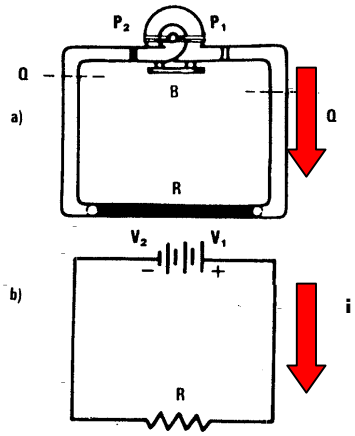


Fig. 9.14 Modelo simplificado del sistema circulatorio y su simil eléctrico

En este momento usted debe poder resolver el Problema 1 que está al final del Capítulo.
¡ Hágalo !

Si el gasto cardíaco lo expresamos en mL/s la **resistencia** será:

$$\frac{100 \text{ mm Hg}}{83{,}3 \text{ mL/s}} = 1{,}2 \text{ mm Hg . mL}^{-1}\text{. s}$$

Lo que indica que se requiere una presión de 1,2 milímetros de mercurio para mover un caudal de 1 mililitro por segundo. Esta es una unidad "híbrida" ya que no corresponde ni a las del SI ni a las del cgs. En este último sistema, la resistencia del sistema circulatorio sería

$P = 100 \text{ mm Hg} = 133300 \text{ dina.cm}^{-2}$

$Q = 83{,}3 \text{ cm}^{-2} \text{ . s}^{-1}$

$R = 1600 \text{ dina . cm}^{-2} \text{ . s}$

En la literatura médica no existe un criterio único para las unidades de resistencia y en este libro se llamará **unidad de resistencia (UR)** a aquella en la que la presión está en mm Hg y el caudal en mL/s o cm^3 */ s.* Cuando se trata de la diferencia de presión aorto-cava y el caudal es el gasto cardíaco, serán unidades de **resistencia periférica (URP**)

Si en el modelo de la Fig. 9.14 hay un flujo de 83,3 mL/s o de 5 L/min ello se debe a qué hay una ΔP de 100 mm Hg y una resistencia periférica de 1,2 URP. Por supuesto que en el sistema circulatorio no hay, como en electricidad, resistencias con su valor en números o código de colores y siempre resulta del cociente entre presión y caudal , que son los parámetros que se pueden medir (Ver "***Como se mide la presión arterial", "El cateterismo cardíaco, los flujos y las presiones en el ventrículo izquierdo y la aorta" y "Metodos Invasivos y no invasivos en hemodinámica clínica".***

Supongamos ahora que, **manteniendo la diferencia de presión constante** en 100 mm Hg, la resistencia disminuye, pasando de 1,2 URP a 1,0 URP. El resultado será que el caudal aumente:

$$Q = \frac{\Delta P}{R} = \frac{100 \text{ mm Hg}}{1{,}0 \text{ URP}} = 100 \text{ mL/s} = 6 \text{ L/min}$$

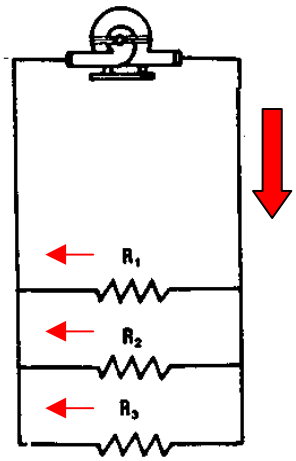
Si la resistencia aumenta a 1,4 URP, a presión constante, el flujo disminuirá y será de 4,286 L/min.

- **Resistencias en serie y en paralelo**

Es interesante comparar la resistencia periférica, la que ofrece **todo** al sistema circulatorio, con la que ofrece un órgano solo. Como se vio en el capítulo 6, el flujo sanguíneo renal (FSR) es de 1,2 L/ min o 20 mL/ s, mientras que la diferencia de presión entre arteria y vena renal es de unos 100 mm Hg. En esas condiciones, la resistencia intrarrenal es de:

$$\mathbf{R_{renal}} = \frac{100 \text{ mm Hg}}{20 \text{ mL/ s}} = 5 \text{ UR}$$

Como se ve, la resistencia intrarrenal es **mayor** que la de todo el sistema circulatorio. Eso es debido a que los órganos están dispuestos en **paralelo**. En esta disposición (Fig. 9.15): a) todos los órganos están sometidos a la misma diferencia de presión ; b) el flujo a través de cada órgano está en función de la resistencia interna de ese órgano; la eliminación de ese órgano no bloquea el paso de sangre por otros órganos; d) la resistencia total (Rtotal) de un sistema en paralelo se calcula como



$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3}$$

Organización funcional del sistema circulatorio

La distinción entre grandes arterias, pequeñas arterias, arteriolas, etc. es una clasificación anatómica que se corres-ponde, como se vio en las figuras 9.3,9.6 y 9.9, con segmen-tos del sistema circulatorio de distinta área, presión o velocidad. Otra manera de estudiar el sistema circulatorio es dividirlo en: 1) vasos de presión. Son las grandes ar-terias, que actúan como reservorio de presión, que hacen que la sangre continúe avanzando durante la diástole. 2) vasos de resistencia. Son los vasos que, proporcionalmente, aportan más resistencia al flujo sanguíneo. Las arteriolas y los esfínteres precapilares serían los vasos de resistencia precapilar mientras que las vénulas y las pequeñas venas darían la resistencia posteapilar. Sin embargo, los esfínteres precapilares, más que reguladores de resistencia deben tomarse como un sistema que determina, en un momento dado, el número de capilares abiertos (**ver la Nota Aparte: La microcirculacion**). 2) vasos de intercambio. Son los capilares y vénulas, a través de los cuales se intercambia agua y solutos. Para los gases, las arteriolas también pueden considerarse como vasos de intercambio. 3) vasos de capacitancia. Las venas, ya sea vénulas, pequeñas venas o grandes venas, por su gran distensibilidad, pueden almacenar una fracción importante del volumen sanguíneo.

De acuerdo a esto, siempre que a un sistema se le agregue una resistencia de un valor similar a las otras, **en paralelo**, la resistencia total disminuye. Supóngase (Fig. 9.16 a) una resistencia por donde pasan 20 mL/ s con una ΔP de 100 mm Hg. La resistencia es:

$$R = \frac{100 \text{ mm Hg}}{20 \text{ mL/ s}} = 5 \text{ UR}$$

Si se agrega una segunda resistencia de 5 UR (Fig. 9.16b)

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{5} + \frac{1}{5} \quad \text{y} \quad R_{total} = 2{,}5 \text{ UR}$$

Entonces, 2 resistencias de 5 UR equivalen a una de 2,5 UR y el caudal por el tronco aumentaría al doble. ¿Por qué? Si la diferencia de presión $P_1 - P_2$, se mantiene en 100 mm Hg, el flujo **por el punto A** y **por el punto B** será de:

$$Q_A = Q_B = \frac{\Delta P}{R} = \frac{100 \text{ mm Hg}}{2{,}5 \text{ UR}} = 40 \text{ mL/s}$$

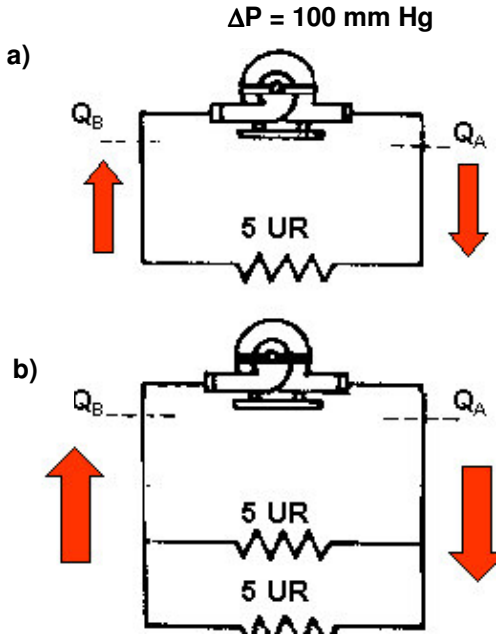


Fig. 9.16 El agregado de una resistencia igual en paralelo hace que el caudal aumente al doble

Tabla 9.1 Flujos y resistencias en los distintos órganos y sistemas. Gasto cardíaco: 5 L/min; PAmed: 100 mm Hg

Sistema	% GC	L/min	UR
encefálico	15	0,75	8
coronario	5	0,25	6,7
muscular	15	0,75	8
esplácnico	30	1,5	4
renal	20	1,00	6
cutaneo	10	0,50	12
otros	5	0,25	-

El flujo por el tronco común aumentó, pasando de 20 a 40 mL/ s porque la resistencia total pasó de 5 a 2,5 UR. Por **cada una de las resistencias** pasará

$$Q_A = \frac{100 \text{ mm Hg}}{5 \text{ UR}} = 20 \text{mL/s} \quad \text{y} \quad Q_B = \frac{100 \text{ mm Hg}}{5 \text{ UR}} = 20$$

y la **suma** del flujo en cada una de las resistencias será igual al flujo en el tronco común. En la Tabla 9.1 se muestran los flujos y la resistencia de algunos órganos o sistemas en base a un volumen minuto o gasto cardíaco de 5 L/min y una PAmed de 100 mm Hg.

En la disposición **en serie** (Fig. 9.17) las resistencias se disponen una detrás de otra y: a) cada una de las resistencias está sometida a una diferencia de presión distinta, "cayendo" desde el extremo de mayor presión al de menor presión; b) el flujo es el mismo en cada una de las resistencias y es proporcional a la resistencia total; c) El bloqueo del flujo en una de las resistencias elimina el flujo en las otras; d) la resistencia total se calcula como:

$$R_{total} = R_1 + R_2 + R_3 + ...$$

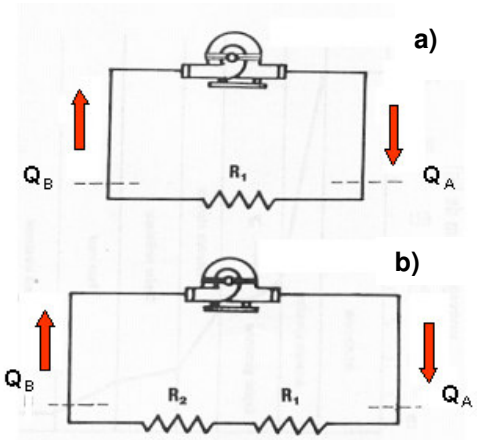


Fig. 9.17 Efecto del agregado de una resistencia en serie a ΔP constante: el flujo cae

En un sistema en serie, siempre que se agrega una resistencia, la resistencia total aumenta. Si realizamos la experiencia de agregar, a un circuito con una resistencia de 5 UR, con una ΔP de 100 mm Hg y un Q de 20 ml/s (Fig. 9.17 a), otra resistencia igual, pero en **serie** (Fig. 9.17 b) veremos que, manteniendo la ΔP constante, el flujo disminuye ya que:

$$R_{total} = 5\ UR + 5\ UR = 10\ UR$$

$$Q_{total} = Q_1 = Q_2 = 10\ mL/s$$

Los distintos segmentos vasculares, **dentro un órgano** están dispuestos en serie. En la Fig. 6.17 del Cap. 6, que repetimos aquí (Fig. 9.18), se vio la caída de presión dentro del riñón. En la arteriola aferente ocurre la mayor caída de presión y obviamente, ese es el lecho de mayor resistencia.

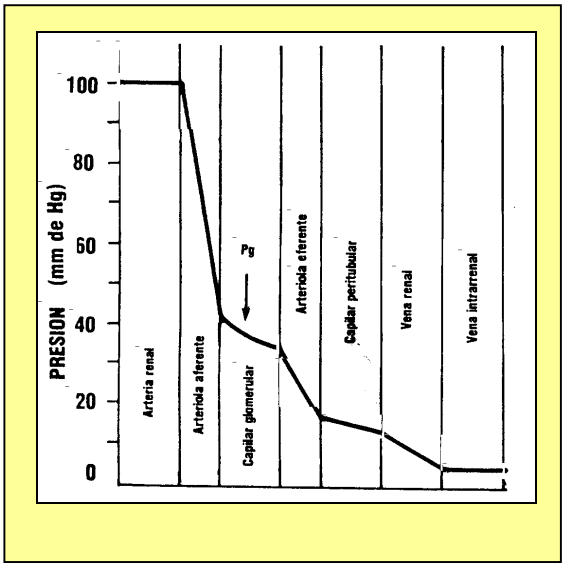


Fig. 9 18 Presiones intrarrenales. Los distintos segmentos vasculares están dispuestos en serie.

¿El corazón funciona como una bomba a presión constante o como una bomba a flujo constante?

Antes de aplicar estos conceptos de resistencias en serie y en paralelo a situaciones del sistema circulatorio debemos definir cómo trabaja el corazón. Como en electricidad, hay dos posibilidades:

1) cualquiera sea la condición del circuito, el voltaje, en este caso la presión, se mantiene en el mismo valor (**presión constante**) ó 2) cualquiera sea la condición del circuito, la bomba cambia la presión de modo que el caudal sea constante (**flujo constante**). Esta última condición puede lograrse de dos maneras: la bomba está diseñada de modo que, hasta un cierto limite de resistencia o de presión, envíe siempre el mismo caudal, o existe, en alguna parte del circuito, un sistema de retroalimentación para que la bomba opere a flujo constante. Esto es, que en alguna parte del sistema exista un **sensor** que detecte el cambio de flujo y modifique la operación de la bomba para ajustaría y mantener el flujo.

Vayamos otra vez a la Fig 9.17 donde el agregado de una resistencia en serie hizo caer el flujo de 20 mL/s a 10 mL/s **porque aumentó la resistencia mientras la presión se mantuvo en 100 mm Hg.** Si la bomba trabajara a **flujo constante,** la caída de flujo sería informada a la bomba y la bomba aumentaría la presión a 200 mm Hg. De ese modo:

$$Q_{1+2} = \frac{200 \text{ mm Hg}}{10 \text{ UR}} = 20 \text{ mL/ s}$$

Idealmente, el corazón debería funcionar a flujo constante para asegurar a las células un suministro constante de oxígeno, nutrientes, hormonas, etc. y una remoción también constante de dióxido de carbono, ácidos orgánicos, urea, etc. Aunque esto no siempre ocurre, la mayoría de los órganos tiene mecanismos de **autorregulación**, que aseguran flujos de sangre relativamente constantes dentro de los órganos. En estas condiciones, el sensor y los mecanismos de ajuste están dentro del mismo órgano, como se vio en el Cap. 6 de este manual.

- **La resistencia y la ecuación de Poiseuille**

Quizás para muchos sea más fácil pensar que el sistema circulatorio se rige por leyes propias y basta medir, en un animal de experimentación o en un hombre, la presión y el flujo y ya. Sin embargo, Jean Poiseuille (1797-1869), siendo médico, fue más allá y escribió una ecuación que hoy lleva su nombre sobre el movimiento de un líquido en tubos…¡de vidrio! Quedó a cargo de los fisiólogos ver que cuanto de la ecuación era posible aplicar en el sistema circulatorio del hombre, con arterias, capilares y venas.

La ecuación de Poiseuille es::

$$Q = \frac{\Delta P \cdot \pi r^4}{8 \cdot l \cdot \eta}$$

Donde **ΔP** y **Q** son nuestros conocidos "diferencia de presión" y "caudal", mientras que **r** es el radio del tubo, **l**, la longitud del tubo, **η** la viscosidad del líquido que circula por el tubo y **8** una constante.

Nótese que esta ecuación se puede reescribir de este modo:

$$Q = \frac{\Delta P}{R} = \frac{\Delta P}{\frac{8 \cdot l \cdot \eta}{\pi \cdot r^4}} = \frac{\Delta P \cdot \text{cuadrado de la sección}}{8 \cdot \text{longitud} \cdot \text{viscosidad}}$$

Esto quiere decir que, a presión constante, el caudal disminuye al aumentar la resistencia y que ésta es tanto mayor cuanto mayor sea la longitud del tubo y la viscosidad del líquido y menor sea el área de sección transversal del tubo.

.

Veamos estos términos con detalle:

a) **longitud:** En condiciones fisiológicas hay pocos cambios en la longitud del sistema circulatorio del hombre. Tendrá que ser muy tenida en cuenta, en cambio, cuando se agregan tubuladuras externas como en la circulación extracorpórea o en hemodiálisis.

b) **viscosidad:** se define como la oposición que presenta el líquido a fluir. En la Fig. 9.19 muestra la gráfica de dos líquidos, A y B que fluyen por el mismo tubo a la misma diferencia de presión: el líquido B tiene más viscosidad que A. Un líquido que fluye a velocidades moderadas puede ser considerado como formado por numerosas capas o láminas superpuestas y que **deslizan** una con respecto a otra (**flujo laminar**) (Fig., 9.20). Las láminas más cercanas al eje del tubo circulan con una velocidad mayor que las periféricas. El retraso o diferencia de velocidades será tanto mayor cuanto mayor sea la viscosidad del líquido.

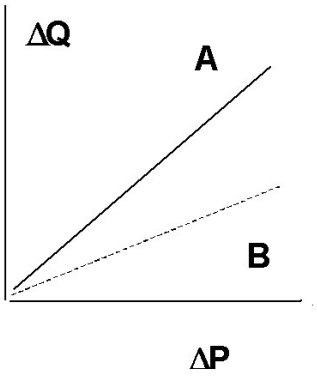


Fig. 9.19 El caudal o flujo disminuye al aumentar la viscosidad.

El **coeficiente de viscosidad** (η) de la sangre se suele expresar como un valor en relación a la viscosidad del agua. Para una sangre con un hematocrito del 45 % η vale entre 2 y 4,5, de acuerdo con el método de medida que se use, lo que indica que la sangre ofrece de 2 a 4,5 veces más resistencia al flujo que el agua.

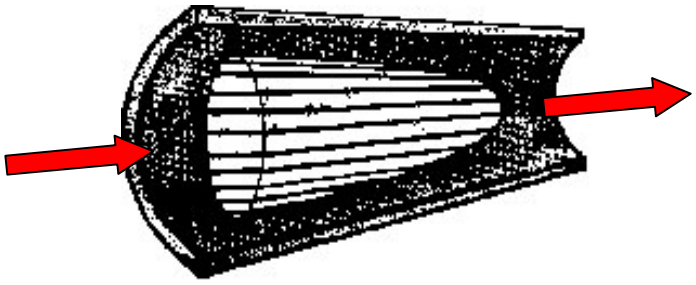


Fig. 9.20 En un flujo laminar, la viscosidad hace que el líquido se desplace en láminas de distinta velocidad

El factor más importante que puede modificar la viscosidad de la sangre es el número de glóbulos rojos. La relación entre hematocrito y viscosidad puede verse en la Fig. 9.21. Nótese el gran aumento de viscosidad cuando el hematocrito es superior al 50-55%.

b) Radio del tubo: es fisiológicamente el mecanismo más importante para modificar la resistencia. Como en la ecuación de Poiseuille el radio figura a la cuarta potencia, un pequeño cambio en el radio significa un gran cambio en la resistencia y, eventualmente, en el caudal. El término **vasodilatación** indica un aumento del radio de vaso y una disminución de la resistencia y el término **vasoconstricción** una disminución del radio y un aumento de la resistencia.

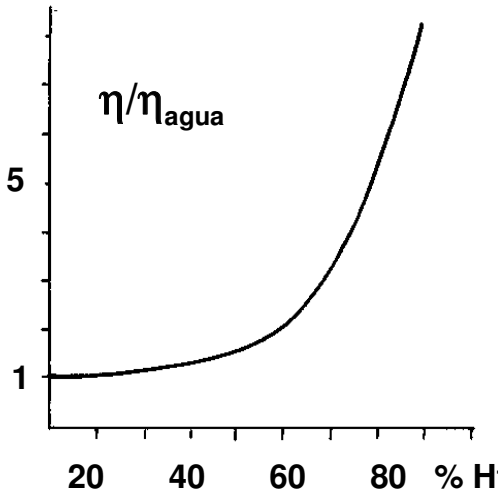


Fig. 9. 21 Relación entre viscosidad de la sangre (relativa al agua) y el hematocrito (Ht)

Si bien cualquier vaso, desde la aorta a las venas pasando por los capilares, puede cambiar su radio, se suele reservar estos términos para los cambios que ocurren por mecanismos activos, por contracción o relajación de las fibras musculares lisas del vaso, principalmente en los **vasos de resistencia** (arteriolas y esfínteres precapilares)

- **Vasodilatación y vasoconstricción en un sistema a presión constante.**

Si la diferencia de presión entre la arteria y la vena que irrigan un órgano se mantiene siempre en el mismo valor, de acuerdo a la ecuación de Poiseuille la vasodilatación lleva a un aumento del caudal y una vasoconstricción a una disminución. Durante el ejercicio, por ejemplo, los requerimientos de O_2 por parte de los músculos aumentan, hay vasodilatación y aumento de flujo (hiperemia). En un ambiente frío, los vasos de la piel se contraen, el flujo de sangre disminuye y la pérdida de calor es menor.

- **Vasodilatación y vasoconstricción en un sistema a flujo constante**

La ecuación de Poiseuille puede ser reescrita para una condición en la que el flujo sea constante. Así,

$$\Delta P = \frac{Q \cdot 8\, l \cdot \eta}{\pi r^4}$$

Esto quiere decir que, para un cierto valor **de r, l y η, debe** existir un cierto valor de ΔP para que exista **ese** valor de **Q.** Frente a una disminución de **r**, **debe** existir un aumento de ΔP para que el caudal se mantenga constante. Esto, en el sistema circulatorio del hombre, es **uno** de los mecanismos propuestos para explicar la **hipertensión arterial** un aumento de la resistencia periférica haría disminuir el caudal en sitios claves, lo que determinaría una respuesta cardíaca, como el aumento de la presión arterial, que tendería a restituir el flujo sanguíneo.

Por el contrario, un aumento de r (vasodilatación) tendería a aumentar el flujo y provocaría una caída de la presión arterial. Es el mecanismo por el cual se produce el **sincope** o lipotimia.-

- **Redistribución de flujos en los distintos territorios**

Hay situaciones en las que hay vasodilatación y aumento de la presión arterial. Tal es el caso del ejercicio intenso, donde se hace necesario aumentar enormemente el aporte de O_2 a los músculos esqueléticos. No debemos ignorar, sin embargo, que allí ocurre una **redistribución** del flujo sanguíneo ya que mientras hay territorios vasodilatados (músculos, piel), hay otros en los que el flujo baja por vasoconstricción. Esta posibilidad de redistribuir los flujos es una propiedad de los sistemas en paralelo que merece ser vista con algún detalle, analizando los siguientes casos:

a) **Aumento de una resistencia en paralelo**. En el circuito de la Fig. 9.22a) hay una ΔP de 100 mm Hg y 3 resistencias en paralelo con los valores indicados: La resistencia total será:

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{2} + \frac{1}{3} + \frac{1}{5}; \quad R_{total} = 0{,}967 \text{ UR}$$

El flujo en A será:

$$Q_A = \frac{100 \text{ mm Hg}}{0{,}967 \text{ UR}} = 103{,}4 \text{ mL/s}$$

y en R_1 será:

$$QR_1 = \frac{100 \text{ mm Hg}}{2 \text{ UR}} = 50 \text{ mL/s}$$

y en las otras resistencias será

$QR_2 = 33{,}3$ mL/s y $QR_3 = 20$ mL/s

Ahora, si por cualquier causa, la R_1 aumenta al doble: (Fig. 9.22 b)

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{4} + \frac{1}{3} + \frac{1}{5} = \quad R_{total} = 1{,}28 \text{ UR}$$

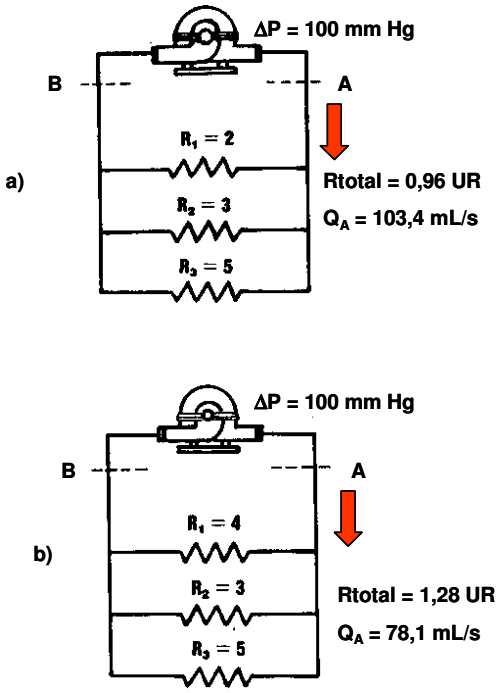


Fig. 9. 22 Redistribución de flujos por aumento de una resistencia en paralelo a presión constante

y los flujos por el punto A, y R_1, mientras ΔP se mantenga en 100 mm Hg, serán:

$$Q_A = \frac{100 \text{ mm Hg}}{1{,}28 \text{ UR}} = 78{,}1 \text{ mL/s} \quad y \quad QR_1 = \frac{100 \text{ mm Hg}}{4 \text{ UR}} = 25 \text{ mL/s}$$

¿Cuál será el flujo por R_2 y por R_3? El mismo que tenían antes, ya que la presión se mantuvo en 100 mm Hg. Hay una redistribución de flujo, ya que en la condición inicial el 48,3% del flujo total pasaba por R_1 y ahora pasa 32%, mientras que por R_2 + R_3 pasaba el 51,7% y ahora pasa el 68% del **flujo total.** El flujo total será, obviamente, el caudal del punto A y del punto B.

Para asegurar un **caudal constante** en R_1 la bomba deberá aumentar la presión. ¿A cuánto? Pues a:

$$\Delta P = Q_{R1} \cdot R_1 = 50 \text{ mL/ s } .4 \text{ R} = 200 \text{ mm Hg}$$

La cuestión no termina aquí, porque con 200 mm Hg, si R_2 y R_3 siguen manteniendo sus valores iniciales, el caudal a través de ellas también aumentaría. Una posible solución sería aumentar ΔP, pero al mismo tiempo, aumentar el valor de R_2 y R_3 (vasoconstricción).

Fisiológicamente, esta situación de cambio en una resistencia en paralelo es algo habitual: vasoconstricción intrarrenal, de los vasos de la piel, etc.

b) Disminución de una resistencia en paralelo. Un caso extremo de disminución del valor de una de las resistencias en paralelo es un **shunt arterio-venoso**. Esto es una comunicación más o menos directa entre una arteria y una vena, por lo que un cierto caudal se desvía sin pasar por arteriolas y capilares.

Supongamos que al circuito de la Fig. 9.22 a) le agregamos una cuarta resistencia R_4 de 0,2 UR (Fig. 9.23). La Rtotal será ahora de 0,165 UR y el caudal por el punto A será de

$$Q_A = \frac{100 \text{ mm Hg}}{0{,}165} = 606 \text{ mL/s}$$

E! caudal por R_1, R_2 y R_3 se mantiene en sus valores originales porque la ΔP sigue en 100 mm Hg, pero el flujo que debe enviar **la** bomba debe aumentar 6 veces. Esta situación no se puede mantener y un paciente con un shunt arterio-venoso irá en con el tiempo a la **insuficiencia cardiaca**. Por lo general estas lesiones son de origen traumático y se corrigen quirúrgicamente.

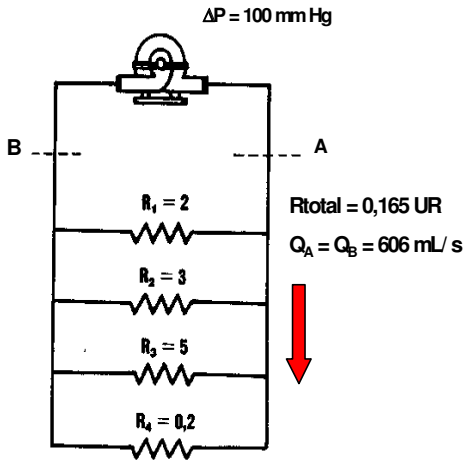


Fig. 9.23 Efecto del agregado de una resistencia (R_4) en paralelo y de bajo valor

c) Agregado de una resistencia en serie. En el circuito de **la** Fig. 9.24 hay una resistencia R_4, de 1 UR colocada **en serie** en un circuito similar al de la Fig.9.19 a). Ahora la resistencia total será la suma de R_4 y la resistencia total del circuito en paralelo:

$$R_{serie} + R_{paralelo} = R_4 + R_{paralelo} = 1 \text{ UR} + 0{,}96 \text{ UR} = 1{,}96 \text{ UR}$$

Si a la salida de la bomba la diferencia de presión de 100 mm Hg , el flujo por A será de:

Q_A = 100 mm Hg / 1,96 UR = 51 mL/ s

La diferencia de presión en R_1, R_2 y R_3 no será ahora de 100 mm Hg sino que será **menor,** ya que ha habido una caída de presión en R4. En R4, entre los puntos A y C, hay una diferencia de presión de

$\Delta P_{AB} = Q_A . R_4$ = 51 mL/ s . 1 UR

ΔP_{AB} = 51 mm Hg

Si en R_4 caen 51 mm Hg, quiere decir que en el punto C hay 100-51 = 49 mm Hg. Si en el punto B hay 0 mm Hg, por R1, pasará

$$Q_{R1} = \frac{49 \text{ mm Hg}}{2 \text{ UR}} = 24{,}5 \text{ mL/ s}$$

y también disminuirá el flujo en todas las otras resistencias en paralelo. La respuesta fisiológica será aumentar la presión para que, pese a R_4, el flujo se pueda mantener en las otras resistencias.

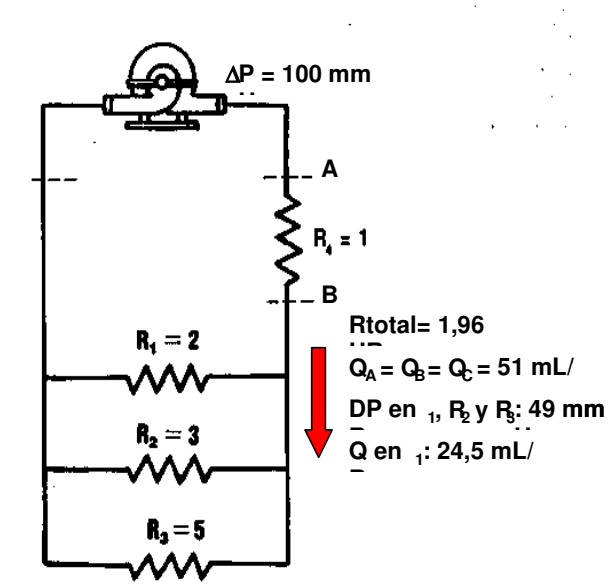


Fig. 9.24 Efecto del agregado de una resistencia en seria (R4) al circuito de la Fig. 9.19 a)

En este momento usted debe estar en condiciones de resolver el Problema 2 del final del capítulo ¡ ¡Hágalo, por favor!

La **coartación de aorta** es un defecto congénito que se asemeja a este circuito con una resistencia en serie. Hay una zona de la aorta, por lo general en la aorta torácica, con un diámetro reducido y con resistencia alta. En los pacientes con este defecto se encuentra, aun estando acostados, un valor mayor de la presión arterial en los miembros superiores que en los inferiores.

• La velocidad y la presión en un segmento arterial: el teorema de Bernoulli.

El **teorema de Bernoulli** es una de las leyes básicas de la hidrodinámica, pero cuya aplicación al sistema circulatorio del hombre no siempre es simple. Se trata de la **energía** de un líquido en movimiento y de su conservación.

¿Quien fue Bernoulli? *Daniel Bernouilli perteneció a una extensa familia de matemáticos de Suiza y demostró que cuando la velocidad de un fluido aumenta, la presión disminuye. Sus trabajos fueron fundamentales es el análisis de las cuerdas vibrantes, las mareas y la teoría cinética de los gases. Nació en Groningen (Suiza) en 1700 y murió en Basilea en 1782.*

Así, en el tubo que se muestra en la Fig. 9.25 a) hay un caudal Q que pasa por 1 y, claro, es el mismo que pasa por 2, simplemente porque los líquidos son **incompresibles**

El líquido ejerce una presión P_1 contra las paredes del tubo en el punto 1 y una presión P_2 en el punto 2. Estas presiones se pueden medir, en este caso, simplemente colocando dos tubos perpendiculares (tubo de Venturi): la altura que alcance el líquido indicará la presión. Serán manómetros de agua, si lo que circula por el tubo es agua. Si el líquido **no tiene viscosidad**, la teoría indica que P_1 debe ser igual a P_2, simplemente porque no hubo caída de presión. ¿Existe un líquido sin viscosidad? No. Simplemente lo que se está haciendo es idealizar una situación: si el liquido no tuviera viscosidad pasaría que... **para un liquido ideal,** $P_1 = P_2$ y la **energía** en 1 es igual a la energía en 2. Si, por algún medio, se aumenta el caudal en 1 y en 2, la presión en 1 y en 2 será mayor, pero seguirá siendo $P_1 = P_2$

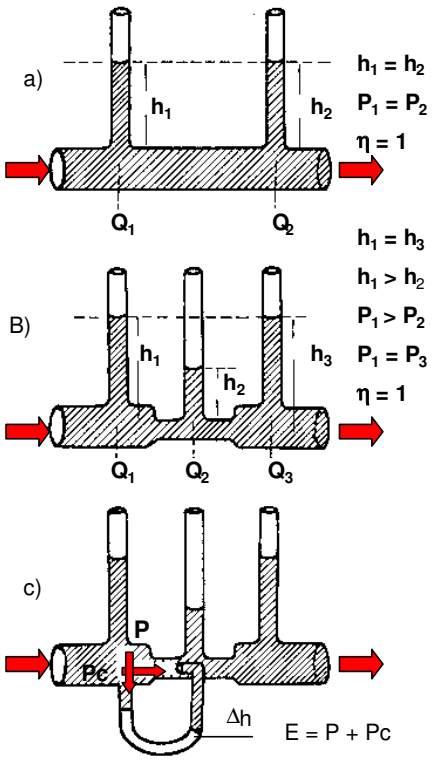


Fig. 9.25 Presiones y caudales en un tubo con manómetros de agua (tubo de Pitot) En a) b) y c) se considera un fluido ideal

En el tubo de la Fig. 9.25 b) hay una parte estrechada en la que de acuerdo a la **ecuación de continuidad**, el caudal es el mismo que en la parte no estrechada, pero la **velocidad** es mayor.

Como $Q_1 = Q_2 = Q_3$ se cumple que:

$$v_1 \cdot A_1 = v_2 \cdot A_2 = v_3 \cdot A_3$$

(Ecuación de continuidad)

donde **v** es la velocidad del líquido y **A** el área del tubo

En el tubo perpendicular se ve que en b) la presión contra la pared es menor que en 1. Si el diámetro de 1 es igual al de 3, **idealmente,** la presión lateral en 3 será igual a la presión en 1.

¿Qué pasa si ahora colocamos un tubo como el que muestra la Fig. 9.25c)? Hay un extremo perpendicular a la dirección del flujo y otro abierto hacia el flujo. Esto es un **tubo de Pitot** y se ve que la diferencia de altura del líquido en las ramas (Δh) se hace mayor a medida que aumenta la **velocidad** del líquido. Hay, entonces; **dos presiones**: una P que está en relación con el caudal y el diámetro (**presión hidrostática**) y otra Pc (**presión cinemática**), en relación con la velocidad. La **energía** (E) es la suma de ambas, de modo que:

$$E = P + Pc$$

En un líquido **ideal** $E_1 = E_2 = E_3$ y como **Pc** es igual a:

$$Pc = 1/2\ \delta\ v^2$$

tendremos: $$P_1 + 1/2\ \delta .\ v_1^2 = P_2 + 1/2\ \delta .\ v_3^2 = P_3 + 1/2\ \delta\ .\ v_3^2$$

¿Qué veríamos si aplicáramos el tubo Pitot en el tubo de la Fig. 9.22, con la parte que mira hacia la luz en 2 y la conectada a la pared en 1? En 1 se leería (P) y en 2 (P + Pc) y aparecerá el desnivel entre las dos ramas del tubo Pitot.

La idea del teorema o principio de Bernoulli es en todo similar al primer principio de Newton, que comienza diciendo*: "Dado un cuerpo en movimiento..."* Aquí será un líquido en movimiento y no interesa cuándo, cómo ni por qué se puso en movimiento.

- **Bernoulli en el sistema circulatorio**

¿Cómo aplicar este teorema al sistema circulatorio del hombre? Lo fundamental es usarlo solamente para comparar presiones y velocidad en **segmentos del mismo caudal.** Se puede usar Bernoulli para saber que en **un segmento estrechado** de la aorta:

a) La velocidad es mayor que en el segmento normal.

b) La presión P contra la pared es menor.

c) La presión cinemática Pc es mayor.

No se puede usar Bernouilli para comparar presiones entre la ilíaca izquierda, por ejemplo, y la aorta, simplemente porque el caudal no es el mismo. Es un error frecuente decir que la presión P en los capilares es alta porque, como se mostró en la Fig. 9.3, el área de sección transversal de **todos** los capilares es mayor que la sección de la aorta. Si bien la velocidad en los capilares es baja, el caudal de un capilar es millones de veces menor que el caudal de la aorta, la presión capilar es 25-30 mm Hg y **nunca** puede ser mayor a la aórtica. Hablar de ecuación de continuidad y conservación de la energía entre la aorta y **un** capilar carece de sentido.

Limitada, de esa manera, la aplicación del Teorema de Bernoulli a segmentos de arterias o venas con distinto radio, pero igual caudal, queda por resolver la cuestión del líquido ideal. La sangre dista mucho de ser un líquido ideal porque tiene una viscosidad 2 a 4,5 veces mayor que la del agua... y el agua ya tiene viscosidad.

¿Qué ocurre con P en un tubo con 3 secciones como el de la Fig. 9.25 b) pero recorrido por un **liquido real**, con viscosidad? Pues que P_1 será **menor** que P_3, pese a que el diámetro de 3 es igual al de 1 (Fig. 9.26). Esto es debido a que, en estas condiciones, cuando el líquido tiene viscosidad:

$$E_1 > E_2 \quad y \quad E_1 = E_3 + E\eta$$

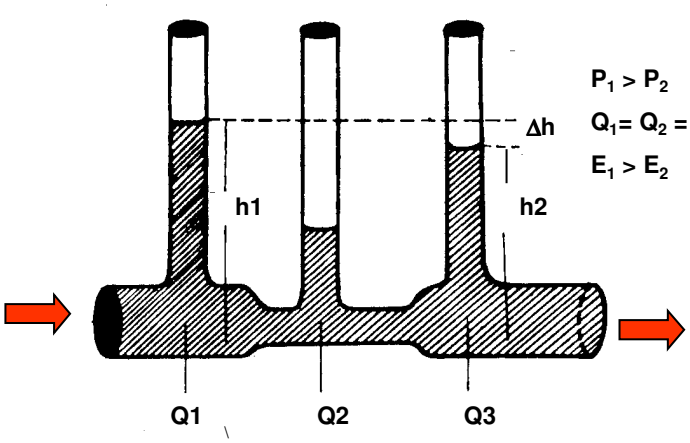


*Fig. 9.26 Caudales y presiones en un tubo de Venturi por el que circula un fluido **real, con viscosidad**. La presión cae en 2, pero no vuelve al valor que tenia en 1 por la pérdida de energía*

donde **Eη** es la energía que se pierde por efecto de la viscosidad. De ese modo aparece, entre 1 y 3, una ΔP, una diferencia de presión. Pero esto no es nada nuevo: es simplemente la diferencia de presión que hace circular el líquido venciendo la resistencia que le ofrece la viscosidad y que se puede calcular por

$$\Delta P = \frac{8\, l\, \eta}{\pi\, r^4}$$

¡Que no es más que la ecuación de Poiseuille! Como se ve, hemos cerrado el circulo. El gran problema será integrar estas ecuaciones y aplicarlas. Los problemas al final del capítulo pueden ayudar.

- **¿Se puede aplicar estas ecuaciones a un aneurisma arterial?**

Un ejemplo de la aplicabilidad del teorema de Bernoulli es el mecanismo de formación de un **aneurisma**. Por alguna razón **patológica,** un segmento arterial, generalmente de la aorta abdominal, comienza a dilatarse (Fig. 9.27). El caudal es el mismo en la aorta y en el aneurisma ($Q_1 = Q_2$), pero la velocidad es menor en el aneurisma y la presión hidrostática P aumenta, lo que lleva al aneurisma a dilatarse aún más, lo que hace que la velocidad disminuya aún más, etc., etc. Es un círculo vicioso que, si no se corrige, puede provocar la ruptura de la arteria. Una aplicación reciente del teorema de Bernoulli es el cálculo del grado de estrechez en una válvula cardíaca usando la ecocardiografía doppler. Allí lo que se mide es la velocidad del flujo y de ella se deduce la diferencia de presiones entre ambos lados de la válvula (***Ver Métodos en hemodinámica clínica***)

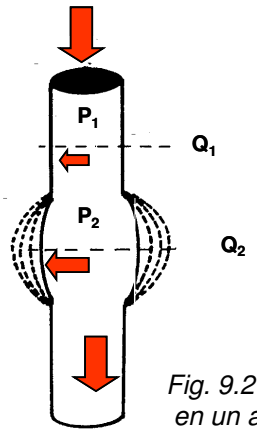


Fig. 9.27 Presiones en un aneurisma

LA VISCOSIDAD DE LA SANGRE Y LOS LÍQUIDOS NEWTONIANOS Y NO-NEWTONIANOS

La viscosidad es físicamente definida a partir del concepto de **flujo laminar**. Esa condición, el líquido que circula por un tubo está como formado por láminas que deslizan una sobre otra y entre las que hay **roce.** El liquido no se desplaza en bloque, como lo haría un sólido, sino por el desplazamiento de las láminas. Siendo la viscosidad un elemento en la ley de Poiseullle, resulta aparentemente sencillo medir la viscosidad usando tubos de radio y longitud conocidos por donde pasa el liquido con una diferencia de presión también conocida (viscosímetro de Ostwaid o de Hess). Sin embargo, cuando se hace esta misma experiencia con sangre se observa que se obtienen viscosidades diferentes si se usan diámetros de tubo diferentes, disminuyendo bruscamente si es menor a 0,1 mm. ¿A qué se debe este cambio aparente de viscosidad y cuál seria, entonces, la viscosidad "real", la de la sangre circulante? La sangre puede considerarse como un medio liquido homogéneo, el plasma, y partículas en suspensión, los eritrocitos. Cuando la sangre circula los eritrocitos no están igualmente distribuidos: hay una acumulación de eritrocitos en el eje del tubo, quedando las zonas próximas a la pared con muchas menos células. Como la viscosidad depende del número de eritrocitos, las zonas con pocos eritrocitos tendrán menos viscosidad que las zonas axiales. Como esta acumulación axial se hace mayor a medida que la velocidad con que la sangre pasa por el tubo aumenta, se puede entender a

éste como **uno** de los factores que hacen que la medida de la viscosidad cambie con el radio del tubo en que fue realizada. En un líquido homogéneo como el agua se puede esperar que la viscosidad sea la misma a cualquier velocidad y un gráfico P vs Q como el de la Fig. 9.19 sea una recta y se dirá que es un **liquido newtoniano**. Por lo señalado más arriba, la sangre debería ser conslderada como un liquido **no-newtoniano**, ya que la viscosidad no siempre es la misma y la pendiente irá cambiando. Sin embargo, para presiones dentro del rango fisiológico y para vasos de un diámetro mayor a los 0,5 mm, la sangre *se comporta* como si fuera un líquido newtoniano y, para hematocritos del 45%, se suele aceptar como de viscosidad constante y con η *3* a 4 veces superiores al del agua. En estas condiciones (¡por suerte!) se acepta que se puede aplicar la ley de Poiseuille..¿Por qué "newtoniano" y "no- newtoniano"? Porque **Isaac Newton** (1643 - 1727) estableció la ley de la viscosidad en la que el deslizamiento de las láminas que compondrían un fluido sería proporcional a la fuerza impulsora (presión)

Fin Capítulo 9 Parte 2 Sigue Parte 3

Capítulo 9 Parte 3/4

9.5. TENSIÓN. ELASTICIDAD Y DISTENSIBILIDAD DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

- Tensión y ley de Laplace

Todos los vasos sanguíneos son, en mayor o menor grado, estructuras **elásticas**. Eso quiere decir que su diámetro no es fijo ni constante sino que depende de la relación que haya, en un momento dado, entre la **presión** dentro del vaso y la **tensión de la pared.**

El término **presión** ya fue aclarado y es la fuerza que se ejerce sobre un **área** determinada. En el sistema cgs su unidad es:

P = dina/cm^2

La **tensión** por su parte, es la fuerza que se ejerce sobre una longitud determinada. La unidad en e! cgs es:

t = dina/cm

En un vaso sanguíneo, para que exista y se mantenga un diámetro de, por ejemplo, 2 mm, debe haber un equilibrio entre t y P. En la Fig. 9.28 se ha representado un vaso sanguíneo como formado como dos mitades: la presión tiende a separarlas y la tensión a mantenerlas juntas. Mientras P es la fuerza aplicada en la superficie interior, t es la fuerza ejercida en forma tangencial a la superficie del vaso y aplicada a la linea de separación.

No es posible decir, sin embargo, que el radio se mantiene cuando P es igual a t. Dimensionalmente:

dina/cm^2 ≠ dina/cm

INDICE - Parte 3	Pág.
9.5 Tensión, elasticidad y distensibilidad de los vasos sanguíneos	29
• Tensión y ley de Laplace	29
• Elasticidad	31
9.6 La circulación capilar	32
• Número y superficie de los capilares	32
9.6 Intercambios de agua y de solutos a través de la pared capilar	33
• Intercambio por difusión	33
• Intercambio por filtración, osmosis y arrastre de solutos	35
• Balance de agua: Hipótesis de Starling	36
9.7 El retorno venoso	38
9.8 El gasto cardiaco (GC) y el retorno venoso o como todo lo que entra... sale.	40
▪ Factores intrínsecos y extrínsecos en el GC	41
▪ La ley del corazón	41
9.9 La circulación pulmonar	44
9.10 El trabajo cardíaco	46
NOTAS APARTE	48

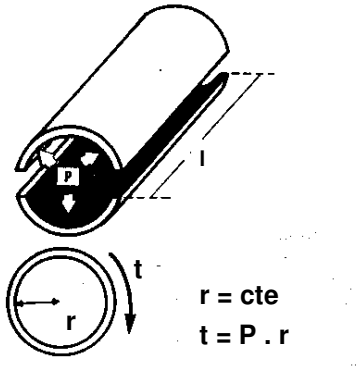


Fig. 9.28 Ley de Laplace aplicada a un tubo. El equilibrio se logra cuando t = P. r

Lo que sí se puede decir es que el radio del tubo se mantiene cuando **el producto de la presión por el radio es igual a la tensión**. Esto es conocido como la **Ley de** Laplace y se escribe:

$$t = P \cdot r$$

y ahora sí

$$\text{dina} \cdot \text{cm}^{-1} = \text{dina} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{cm}$$

Una importantísima conclusión a sacar de esta ley es que los vasos de pequeño radio necesitan mucha menos tensión que los vasos de gran radio para soportar la misma presión y **mantener** su radio constante. Imaginemos dos vasos totalmente distintos: la aorta y un capilar. Sus características son:

	PRESION		RADIO
	mm Hg	dina/cm^2	cm
Aorta	100	$1{,}33 \cdot 10^5$	1
Capiar	25	$0{,}33 \cdot 10^5$	$7 \cdot 10^{-4}$

De aquí se puede calcular que la tensión en la **aorta** es de:

$$t = 1{,}33 \cdot 10^5 \cdot 1 = 1{,}33^5 \cdot 10 \text{dina/cm}$$

y que la tensión en el capilar es de:

$$t = 0{,}33 \cdot 10^5 \cdot 7.10^{-4} = 23{,}1 \text{ dina/cm}$$

Mientras que la presión en la aorta es 4 veces mayor que en el capilar, necesita más de 5000 veces más tensión que el capilar para soportar esa presión y mantener su radio. No es difícil comprender ahora por qué la aorta tiene, en su pared, dos capas elásticas, dos musculares, amén de la íntima y la adventicia, mientras que al capilar le basta su tenue capa de células endoteliales.

En el ejemplo del aneurisma, a medida que la arteria se va dilatando se requiere mayor tensión. Si la pared está debilitada esta tensión no se puede desarrollar y se dilata aún más, lo que requeriría mayor tensión, etc.

- Elasticidad

Que los vasos sanguíneos sean elásticos le confiere al sistema circulatorio del hombre algunas propiedades especiales. Como se dijo, el corazón funciona como una bomba pulsátil, con su sístole y diástole. En la Fig. 9.8 se vio que durante estos PULSOS la presión no cae a cero en ningún momento sino que sube hasta una sistólica de 120 mm Hg y baja a una diastólica de 80 mm Hg. Esto es debido a la resistencia periférica y a la **elasticidad arterial.** Durante la primera parte de la sístole se produce la eyección de un volumen de sangre que, en parte, va hacia los capilares y, en parte, dilata la aorta y los grandes vasos. Estos actúan como reservorios elásticos que entregan su contenido cuando la presión comienza a disminuir. Al ser mayor la presión en la aorta que en el ventrículo, la válvula aórtica se cierra, pero la sangre continúa fluyendo hacia los capilares.

Esta situación puede ser fácilmente reproducida en el laboratorio usando el dispositivo de la Fig. 9.29. El pistón equivale al corazón y la cámara de aire a la aorta y los vasos. En estas condiciones ocurre una **amortiguación** de la onda de presión: la amplitud de la oscilación disminuye y la presión y el flujo se hacen más constantes.

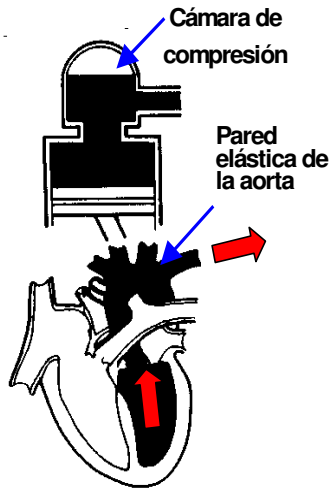


Fig. 9.29 Simil mecánico para mostrar el efecto de la distensibilidad aórtica

Por supuesto que para que esta amortiguación ocurra debe haber una cierta resistencia al flujo. Si no hay resistencia, el líquido fluye rápidimente hacia el tubo y el aire no se comprime.

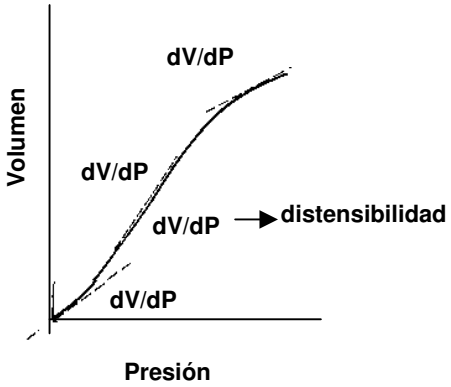


Fig. 9.30 Canbios en el volumen de un vaso al cambiar la presión. La pendiente en cada punto es la distensibilidad

La elasticidad de una arteria o una vena puede ser medida inyectándole, estando ambos extremos cerrados, un líquido a presión. La gráfica volumen vs presión tiene las características que muestra la Fig. 9.27. Como se ve, la gráfica no es lineal, lo que indica que no es lo mismo dilatar una arteria cuando tiene poco radio que cuando tiene un radio mayor. Para cada punto de la curva se puede estimar su pendiente o "dV/dP" (derivada del volumen con respecto a la presión) que se conoce con el nombre de **distensibilidad** (en inglés, "**compliance**", literalmente, complacencia, indicando la facilidad con que se distienile frente a una presión).

.

9.6 LA CIRCULACIÓN CAPILAR

- Número y superficie de los capilares

A partir de la aorta y luego de numerosas divisiones dicotómicas, llegamos a los **capilares,** el lugar donde se producirá el intercambio con el intersticio y las células. ¿Cuántos capilares hay en un hombre adulto? Hay que considerar que no todos están abiertos y funcionando simultáneamente, ya que las arteriolas y los esfínteres precapilares pueden abrir o cerrar un cierto territorio. No es posible **contar** cuántos capilares hay, pero se puede medir, con un microscopio, un micrométrico y un cronómetro, la **velocidad** con que pasa un glóbulo rojo por un capilar Imaginando que por todos los capilares la sangre pasa a la misma velocidad y sabiendo que el caudal **por todos los capilares** es igual al caudal en la aorta, tendremos, por ejemplo:

Velocidad en el capilar: 0,02 cm/s

Caudal en todos los capilares: 5 L/min = 83,3 cmr^3 / s

Sección transversal total de los capilares: Q = velocidad . área

$$y \quad A = \frac{Q}{v} = \frac{83{,}3\ 3\ cmr^3 / s}{0{,}02\ cm / s} = 4165\ cm^2$$

Si todos los capilares fueran iguales y tuvieran cada uno 3,5 µm (3,5 . 10^{-4} cm) de radio, el área de sección transversal de un capilar sería $A = \pi r^2 = 3{,}8 \cdot 10^{-7}$ cm^2 y el número **n** de capilares sería:

Area total = Area de 1 capilar . n y **n = 4165 cm^2 / 3,8 . 10^{-7} cm^2 = 1,09 . 10^{10} capilares**

10^{10} capilares son 10 mil millones de capilares abiertos y funcionando en in momento dado

Como autor pido disculpas al lector por haberlo embarcado en este largo cálculo tan poco exacto, pero siempre me ha intrigado de donde salía esa cifra de capilares que todos los libros repiten. Pues… de aquí. RM

Con stos datos se puede calcular el flujo en 1 capilar, dividiendo el gasto cardíaco por el número de capilares, lo que da:

Q en 1 capilar: 7,6 . 10^{-9} mL/s = 7,6 nL/ s

Algo diferente es la **superficie de intercambio,** que tiene en cuanta no solo la sección transversal sino también la longitud del capilar.

Superficie de intercambio = $\pi r^2 \cdot$ longitud = 160 m^2

Como se piede apreciar, es una superficie de intercamb (Fi. 9,31)

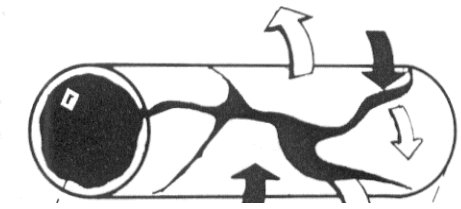


Fig. 9.31. El área de untercambio de un capilar es su área trasversal multiplicada por su longitud.

- Presiones en los capilares

La presión en el extremo arterial de un capilar es de alrededor de 30 mm Hg, para caer a 15 mm Hg en el extremo venoso. **la presión capilar** (Pcap) se puede tomar como un valor entre 20 y 25 mm Hg, dependiendo mucho del juego de las resistencias pre y postcapilares: si hay aumento de la presión arterial o una dilatación de la arteriola precapilar, la Pcap aumenta y lo mismo ocurre si aumenta la presión venosa o la resistencia postcapilar.

9.6 INTERCAMBIOS DE AGUA Y DE SOLUTOS A TRAVÉS DE LA PARED CAPILAR

Tenemos ahora la sangre, con su Na+. K+ glucosa, aminoácidos, O_2., urea, CO_2 , etc., etc., y el agua que los mantiene en solución, fluyendo lentamente por los capilares: hemos llegado a, digámoslo así, la razón de ser del sistema circulatorio. La cuestión es ahora ver **cómo** y **por qué** las cosas salen de los capilares al intersticial, **cómo** las cosas entran a los capilares desde el intersticial y **cuáles** son los mecanismos de transporte y sus fuerzas impulsoras.

El mecanismo principal de pasaje de agua y de solutos es por **difusión**, donde la fuerza impulsora es la diferencia de concentración de los solutos entre intravascular (IV) e intersticial (INT). Le sigue en orden de importancia la **filtración**, donde la fuerza impulsora es la diferencia de presión hidrostática entre los compartimentos. Entre IV e INT existe una diferencia de osmolaridad, dada por la presencia de proteínas no difusibles en el IV y el efecto Donnan que ellas generan, por lo que en este intercambio también participa la **ósmosis**. Las células del endotelio capilar, por último, poseen capacidad de englobar y transportar algunas partículas, por b que también hay **pinocitosis.**

Para no repetir conceptos ya enseñados, e! estudiante debe, en este momento, leer nuevamente los párrafos del Cap. 2:

-Difusión.

-Filtración.

-Osmosis.

-Flujo por arrastre de solvente.

-Efecto Donnan.

-Pinocitosis.

1) Intercambio de agua y de solutos por difusión en los capilares

Anatómica y funcionalmente el endotelio capilar es una membrana formada por células y por **poros** ubicados **entre** las células. Hay también capilares fenestrados donde las aberturas están en las células mismas. No se trata ya de un hipotético poro de pequeñas dimensiones en la pared celular sino de un poro de 80 a 100 Á (8-10 nm) de diámetro. Por el lado endotelial hay una capa de polisacáridos llamada **glicocálix** que le confiere continuidad.

Como en casos anteriores, la **difusión** se hará por la pared celular para las sustancias liposolubles y a través de los poros para las sustancias hidrosolubles. Como se desprende de:

$$J_{neto} = P_d \cdot A \cdot (C_1 - C_2)$$

lo determinante en el flujo de solutos es, independientemente de la diferencia de concentración de la sustancia, el área de intercambio (A) y el coeficiente de permeabilidad difusional (P).

Es posible tener una medida de estos parámetros inyectando, en una arteria dos moléculas marcadas: una que se supone que difunde libremente a través de la pared capilar como el ^{22}Na y otra que se supone que no difunde o lo hace con dificultad, como la ^{14}C-Albúmina (Fig. 9.32). Recogiendo muestras venosas seriadas y midiendo allí ambas sustancias se puede establecer el flujo trans-capilar y el coeficiente de permeabilidad. En la tabla 9.II hay una lista de los valores de Pd en algunos órganos. Si se compara el Pd del Na+ en el capilar miocárdico con el Pd del Na+ en la membrana celular del eritrocito (Tabla 2.II) se verá que, por lo menos, hay 4 órdenes de magnitud entre uno y otro. En otras palabras, que el Na+ atraviesa 10000 veces más rápido el capilar miocárdico que la membrana del eritrocito.

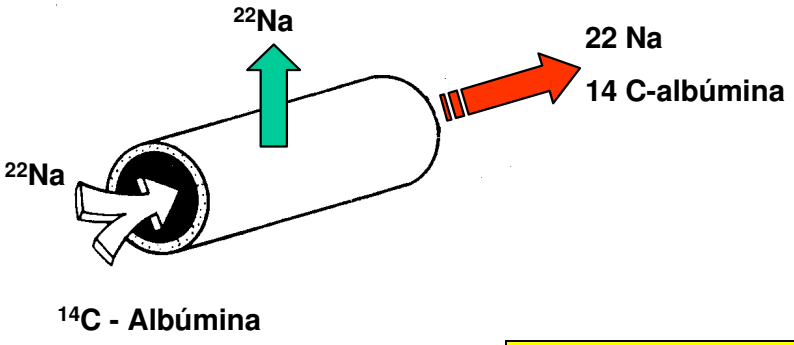


Fig. 9.32 Medición del flujo transcapilar de sodio marcado

Nótese que en el proceso de difusión no está involucrada, al menos directamente, la presión hidrostática capilar. Esta interviene, sin embargo, para asegurar un caudal de sangre a lo largo del capilar: a P. y A constantes, la cantidad de sustancia que, en un cierto tiempo, salga del capilar estará en relación directa con el caudal. Este concepto es particularmente importante para las sustancias de muy alta difusibilidad ya que será la actividad de las arteriolas y esfínteres precapilares, más que el gradiente de concentración, la que regule el flujo transcapilar

(**Ver la Nota Aparte: La microcirculacion).**

Tabla 9.II Coeficiente de permeabilidad capilar en algunos tejidos

$P \cdot 10^5$ cm s^{-1}			
	miocardio	**músculo**	**pulmón**
Na+	3,1	0,73	3,4
sacarosa	1,2	0,74	1,1
Inulina	0,3	0,23	--

Notese que P esta elevado a la quinta potencia de modo que el PNa+ en el miocardio es de 3,1 .10-5 cm/s. Esta es la forma de presentar las tablas recomendada por el SI

Cuantitativamente la difusión es el proceso más importante dentro de todos los que intervienen en el intercambio capilar. Para la glucosa, por ejemplo, unas 1000 veces más moléculas alcanzan las células por difusión desde los capilares que por filtración.

2) Intercambio de agua y de solutos en los capilares por filtración, osmosis y arrastre de solutos por el solvente

Como ya fue señalado para la filtración a nivel de glomérulo renal (Cap. 6), el flujo de volumen depende del juego de fuerzas que favorecen o que se oponen a la filtración. En el caso del glomérulo renal, el flujo (FG) dependía de:

$$Jv = Lp \cdot A \cdot Pef$$

donde **Lp** era el coeficiente de conductividad hidráulica, **A** el área de filtración y **Pef** , la presión efectiva que resulta de, en el caso del glomérulo renal:

$$Pef = Pg - \pi ef - Pt$$

donde **Pg:** pesión glomerular; **πef:** presión osmótica efectivamente ejercida:

$$\pi ef = R \cdot T. \ \sigma. \ osmolaridad$$

y **Pt**: presión tubular. Para el caso de los capilares musculares, por ejemplo, la ecuación queda:

$$Jv = Lp \cdot A \cdot Pef = Lp \cdot A. (Pcap - \pi ef - Pint)$$

donde **Pcap** es la presión capilar, **L** la conductividad hidráulica de ese capilar y Pt, ha sido cambiada por Pint, la presión en el intersticio.

Veamos con algún detalle estos elementos:

a) **El área de intercambio:** Fue definida en 9.5 y estimada en 160 m^2.

b) **Origen de πef en un capilar:** La diferencia de presión osmótica entre ambos lados de una membrana depende de

$$\pi = R \cdot T \cdot \sigma \cdot A \ .osmolaridad$$

donde σ es el **coeficiente de reflexión** de la molécula en esa membrana. En los capilares del corazón, el valor de σ para el NaCl es de 0,03, mientras que el σ de la albúmina vale 0,8, indicando que serán las proteínas plasmáticas las únicas partículas que deberán ser tenidas en cuenta para calcular la diferencia de presión osmótica entre IV e INT. Esta presión, llamada **presión coloidosmótica o presión oncótica (πonc)** tiene un valor de alrededor de 25 mm Hg.

La microcirculacion

La red capilar está compuesta por: a) meta-arteriolas, b) canales de comunicación directa y c) capilares verdaderos. Las arteriolas se distinguen de las arterias fundamentalmente por la disposición de la capa muscular:varias capas de músculo intercaladas con tejido fibroso en las arterias y una sola capa de fibras musculares en las arteriolas. En las meta-arteriolas la capa muscular se va espaciando y desaparece en los capilares. El endotelio, por su parte, puede decirse que es el mismo desde arterias a venas, formando un continuo. Los canales de comunicación directa son, histológicamente, capilares y, como su nombre lo indica, son un paso rápido entre arteriolas y venas. De esos canales salen los capilares verdaderos en un número que varia de acuerdo al tejido: en el músculo esquelético, un canal puede dar origen a 20 capilares, mientras que en una glándula de secreción interna un canal puede dar origen a sólo dos capilares. En el tramo inicial del capilar verdadero, próximo al canal, hay un pequeño grupo de fibras musculares lisas que forman el esfínter precapilar. Su función es regular el número de capilares verdaderos abiertos. No se conoce Inervación directa para la red capilar, pero está bajo el control de sustancias circulantes, fundamentalmente catecolaminas y sustancias liberadas en los propios tejidos como óxido nítrico y endotelina.

c) La presión intersticial. La **presión tisular o presión intersticial** (**Pt**) es una presión que, dirigida desde el intersticial hacia la luz capilar, se opone al flujo por filtración. Esta presión no es sencilla de medir y su valor depende del tipo y situación funcional de tejido. Así, para los capilares de la piel Pt puede ser tomado como igual a cero, mientras que en los capilares de un músculo en actividad intensa puede alcanzar varios centenares de milímetros de mercurio. Se han medido incluso, valores negativos de Pt del orden de los -7 mm Hg.

d) La presión capilar y la diferencia de presión en el extremo arterial y en el extremo venoso del capilar. El capilar ofrece una resistencia al flujo de sangre y hay una caída de presión de un extremo a otro. Eso hace que tenga que, al hacerse el balance o suma algebraica de la presión hidrostática, osmótica y tisular, distinguirse la **presión capilar arterial (PtA)** y la **presión capilar venosa (PtV).**

- Balance de agua: Hipótesis de Starling

Aceptando que a nivel capilar se filtra un cierto volumen líquido, es muy lógico suponer que debe haber un balance entre el volumen de líquido que sale del capilar y el volumen de líquido que entra al capilar. La hipótesis de Starling, presentada en 1909, dice que la presión coloidosmótica y la presión intersticial se mantienen en un valor constante desde el extremo arterial al extremo venoso del capilar, mientras que la presión capilar cae en esa misma dirección. La suma algebraica de estas presiones daría la presión efectiva de filtración y la dirección del flujo transcapilar. En la Fig. 9.33 a) la filtración y la reabsorción son iguales y de signo contrario, por lo que el balance es cero.

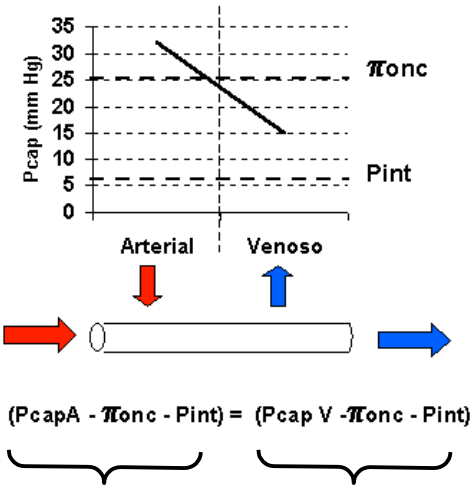


Fig. 9.33 a) Filtración y reabsorción en un capilar en el que la filtración es igual a la reabsorción

En la Fig. 9.33 b) hay un predominio de la filtración sobre la reabsorción por lo que quedaría un exceso de liquido en el espacio intersticial. Este liquido sería devuelto a la circulación general vía el **sistema linfático**. En este ejemplo se ha aumentado la presión capilar venosa

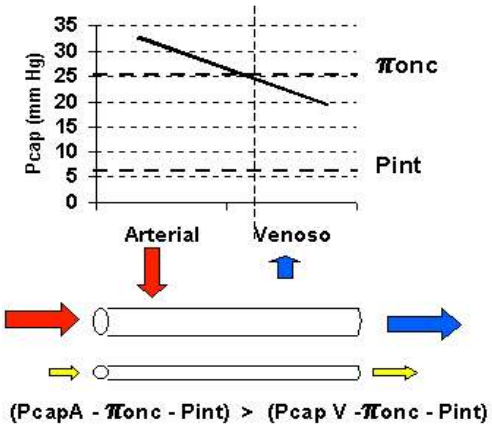


Fig. 9.33 b) Filtración y reabsorción en un capilar en el que la filtración es mayor que l a la reabsorción y el balance se mantiene gracias al sistema linfático

Una situación interesante es la que se muestra en la Fig. 9.33 c). Allí:

$$\mathbf{PcapA + \pi ef < PcapV + \pi ef}$$

La reabsorción sería mayor que la filtración, por lo que habría una tendencia a crearse incluso una **presión negativa en el intersticial** que equilibra la diferencia de presiones, haciendo que el balance sea cero.

De todas estas situaciones la más aceptada es la mostrada en 9.33 b), en la que el balance se restablece por la intervención del sistema linfático. Sin embargo, no es posible hablar de un modelo único para todos los capilares del cuerpo y para todas las situaciones fisiológicas.

Así, por ejemplo, en un sujeto que ha estado de pie por un largo rato, la Pcap será mayor en los capilares de los miembros inferiores que en los que se encuentran a nivel del corazón y allí aumentará la filtración.

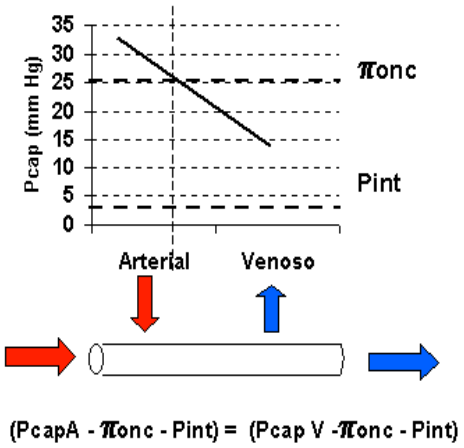


Fig. 9.33 c) *Filtración y reabsorción en un capilar en el que la filtración es mayor que l a la reabsorción y el balance se por aumento de la presión tisular.*

En los músculos en actividad el drenaje linfático es prácticamente nulo, etc., etc. Sin embargo, en condiciones fisiológicas el balance se mantiene y los tejidos mantienen su hidratación normal. Los **edemas**, por el contrario, son indicación del predominio de la filtración sobre la reabsorción (Ver la Nota Aparte: **Mecanismos de la formación del edema).**

- Flujo de soluto por arrastre. Como se mostró en la Fig. 2.32, dependiendo del tamaño de la partícula y el tamaño del poro, una filtración puede significar el paso de solamente agua o de agua + solutos. Si imaginamos que las esferas de la Fig. 9.34 son moléculas dentro del poro, el flujo de solutos (**Js**) será igual a:

$$\mathbf{Js = Jv \ . (1 - \sigma) C_{media}}$$

donde $\mathbf{C_{media}}$ es la concentración media dentro del canal, **Jv** es el flujo de volumen o de agua y σ nuestro conocido coeficiente de reflexión de Staverman. Como en los capilares σ es cercano a cero para todas las partículas salvo las proteínas, se puede afirmar que debe existir un importante movimiento de solutos debido a un flujo por arrastre.

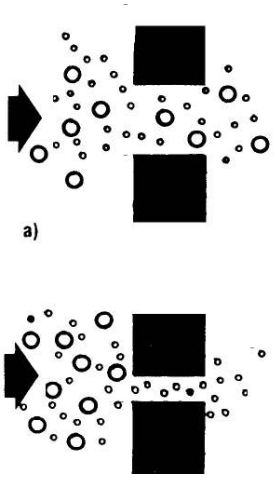


Fig. 9.34. Flujo de solutos por arrastre de solvente. En a) el poro es amplio, el coeficiente de reflexión es cercano a 0 y no hay selección de soluto, En b) el coeficiente de reflexión es más cercano a 1 y hay selección de partículas (por ejemplo, albúmina en los capilares)

3) Pasaje de solutos en los capilares por pinocitosis. Las células endoteliales tienen capacidad de formar vesículas pinocíticas y llevarlas desde la luz al intersticio. Esto permitiría explicar el pasaje de partículas que son insolubles en lípidos y que, por su tamaño, no pasarían por los poros.

9.7 EL RETORNO VENOSO

Pasados los capilares, la sangre ha perdido oxígeno, algunos nutrientes y algo del agua y ha ganado dióxido de carbono y algunos "desechos". Se ha convertido en sangre venosa y entra en las venas. El volumen de sangre que llega en la unidad de tiempo a la aurícula derecha se llama **retorno venoso** y, salvo en algunas situaciones transitorias, es igual al gasto cardíaco. ¿Qué impulsa a la sangre en su vuelta al corazón? Pues simplemente, como el aparato circulatorio es un sistema cerrado, la diferencia de presión entre ventrículo izquierdo y aurícula derecha. Sin embargo, la gran distensibilidad de las venas crea situaciones especiales cuando el sujeto se coloca de pie, por lo que se analizará, a continuación, el retorno venoso con a) el sujeto acostado y b) el sujeto de pie.

a) **El retorno venoso con el sujeto acostado.** Las fuerzas que impulsan la sangre entre los capilares y la aurícula derecha son:

1) La diferencia de presión entre los capilares y la aurícula derecha. La presión en el extremo venoso de un capilar es unos 15 mm Hg mientras que la presión en la aurícula derecha (Pad) es de unos 5 mm Hg (6,8 cm H_2O). El cálculo de la resistencia de este segmento del sistema circulatorio indica que:

$$\text{Rvenosa} = \frac{\text{Pcapv - Pad}}{\text{Gasto cardíaco}} = \frac{\text{10 mmHg}}{\text{83,3 mL/s}} = \text{0,12 UR}$$

Esto plantea dos cosas: que la resistencia venosa es muy baja y que contribuye poco a la resistencia periférica total calculada en 9.1 como de 1,2 UR

.Esta diferencia de presión entre capilares y aurícula derecha es un factor suficiente para asegurar el retorno venoso en un **sujeto** acostado y es una fuerza conocida en medicina como la ***"vis a tergo***", expresión en latín que significa "lo que viene detrás", indicando que lo que impulsa la sangre en el territorio venoso es lo que lo que queda de la energía dada por el ventrículo izquierdo luego de pasar por la resistencia periférica.

2) La bomba muscular. Sin embargo, la *"vis a tergo"* no es la única fuerza impulsora que mueve la sangre en el territorio venoso. Las paredes venosas son mucho más fácilmente colapsables que las paredes arteriales.

La presión ejercida por las estructuras vecinas aumenta, como en el caso de las venas que recorren el territorio de un músculo en actividad, puede ocurrir que un sector de la vena se cierre, lo que propulsaría la sangre en ambas direcciones.

Sin embargo, como la mayoría de las venas tienen válvulas, la progresión sería hacia la aurícula derecha. Por su parte, durante la diástole la parte dilatada devuelve la energía acumulada haciendo progresar la sangre. Esta es una **bomba muscular** que contribuye a venoso. (Fig. 9.33)

3) Los movimientos respiratorios. Otro factor que contribuye al retorno venoso es la presión negativa que se crea dentro del tórax durante la inspiración, presión se transmite a las venas intratorácicas, creando una diferencia de presión entre las venas extratorácicas y intratorácicas que favorece el retorno venoso.

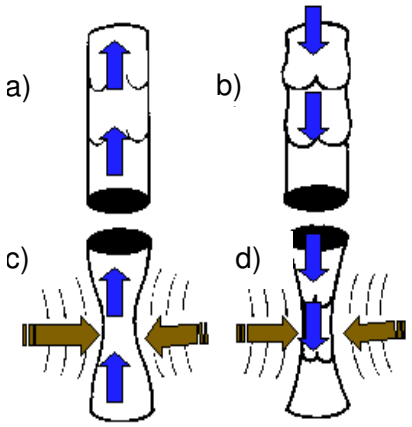


Fig. 9. 33 Movimiento de la sangre en las venas. a) durante la sístole con válvulas; b) durante la diástole con válvulas; c) bomba muscular sin válvulas durante la sístole; d) bomba muscular con válvulas durante la diástole.;

b) El retorno venoso en un sujeto de pie. A la pregunta ¿qué ocurre en un sujeto de pie?, habría que contestar: si el sistema circulatorio fuera un sistema de **tubos rígidos,** de vidrio, por ejemplo, nada, ya que el flujo se mantendría igual. Veamos por qué.

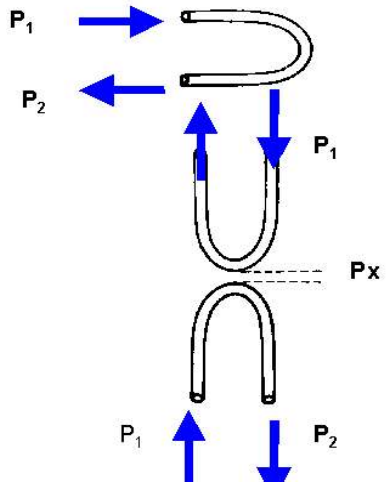


Fig. 9-34. En un tubo rígido el flujo se mantiene constante al pasar de la posición horizontal a la vertical

En la Fig. 9.34 hay un tubo en U por donde circula un líquido: con el tubo en posición horizontal o vertical el flujo es el mismo porque solo depende de la diferencia de presión en los extremos del tubo. La diferencia de presión en los extremos igual en ambos casos, pero la presión es mayor en el fondo de la U cuando el tubo está en posición vertical ya que la presión (**Px**) en ese punto se calcula como:

$$\mathbf{Px = P_1 - P_2 + (\delta \,.\, g.\, h)}$$

donde el producto de **δ** (densidad) por **g** (aceleración de la gravedad) y **h** (altura de la columna líquida) es el presión hidrostática o peso de la columna líquida Supongamos que, para nuestro caso, P_1 - P_2 valga 50 mm y Px valga 250 mm Hg. La presión ha aumentado en Px, pero el flujo a través del tubo se mantiene igual, acostado o parado. ¿Y si se coloca el tubo hacia arriba? La presión Px será de -200 mm Hg, pero como P_1 - P_2 sigue siendo igual a 100 mm Hg, el flujo será el mismo.

Las cosas cambian si el tubo es elástico, de látex, por ejemplo. (Fig. 9.35). Con el tubo acostado todo funciona como en los tubos rígidos. Si se coloca ahora rápidamente la U hacia abajo habrá un primer momento en el que el tubo se dilata en la parte inferior, el líquido se acumula allí y el volumen que sale por 2 disminuye. Como el líquido sigue entrando por 1, el tubo sigue dilatado pero el flujo se restablece. Por el contrario, al mover el tubo hacia arriba, en un primer momento el tubo se colapsa, el líquido se "exprime" en el codo de la U y el flujo por 2 aumenta transitoriamente.

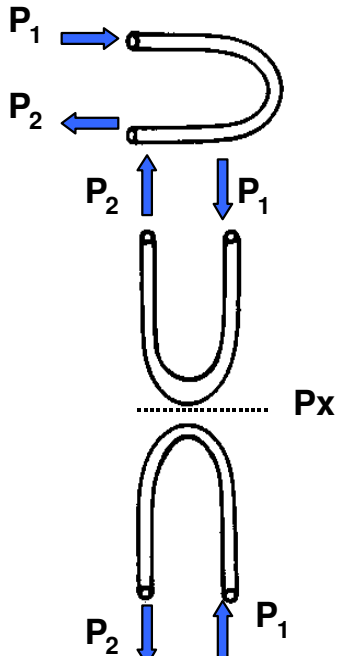


Fig. 9.35. Por distensión o colapso del tubo elástico, el flujo cambia momentáneamente

Las venas son mucho más distensibles que las arterias y si un sujeto que esta en posición horizontal se lo pasa pasivamente (sin que mueva los músculos de las piernas, la camilla de un equipo de Rx, por ejemplo) habrá una acumulación de sangre en los miembros inferiores y el retorno venoso disminuirá. Es una maniobra peligrosa que puede provocar una caída importante de la presión arterial (hipotensión ortoestática)

La bomba muscular contribuye en forma decisiva al retorno venoso cuando el sujeto está de pie pero caminando o corriendo. Durante el ejercicio, el aumento en la actividad respiratoria también favorece el retorno venoso.

9.8 EL GASTO CARDIACO Y EL RETORNO VENOSO O COMO TODO LO QUE ENTRA... SALE.

En nuestro recorrido por el sistema circulatorio hemos salido del ventrículo izquierdo, viajado por la aorta, arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas para volver al corazón, a la aurícula derecha, de donde vamos al ventrículo derecho para comenzar la circula pulmonar. A partir de la definición de gasto cardíaco se podría asegurar que la suma del caudal de la vena cava inferior, el caudal de la vena cava superior y el caudal del seno coronario debe ser igual al caudal en la aorta. En otras palabras, que el **retomo venoso**, el volumen de sangre que entra a la aurícula derecha en la unidad de tiempo, es igual al **gasto cardíaco.** Sin embargo, como señaláramos, hay situaciones en las que, **transitoriamente,** esta igualdad no se cumple.

Supongamos que un sujeto acostado se coloca rápidamente de pie: las venas se distienden, hay una acumulación de sangre en los miembros inferiores y el retorno venoso disminuye. El ventrículo derecho debe disminuir el volumen de sangre a expulsar en los próximos latidos, enviar menos sangre través del circuito pulmonar para que, a su vez, el ventrículo izquierdo bombee menos sangre. Una situación similar seria un aumento brusco de la resistencia periférica: el volumen eyectado por el ventrículo izquierdo dilata las grandes arterias y el retorno venoso disminuye. Por el contrario, una disminución de la resistencia o una contracción de las venas aumentaría el retorno venoso y, en momento dado, el ventrículo derecho deberá expulsar más sangre que en el ciclo precedente. Si bien esto es conceptualmente sencillo, la gran pregunta es: ¿cómo se las arregla el corazón para hacer eso?

En última instancia: ¿cómo hace el corazón para regular su flujo?

- Factores intrínsecos y extrínsecos en la regulación del gasto cardíaco

En el cuadro de abajo se indican los factores que influencian la función ventricular y el gasto cardíaco. Los llamados **intrínsecos** depende e las propiedades de las fibras musculares del miocardio y, por lo tanto, son posibles de estudiar en preparaciones de corazón aislado desprovisto de toda influencia nerviosa u humoral externa. Son los que determinan la **autorregulación** cardíaca. Los extrínsecos, por su parte, sólo pueden ser estudiados en el animal entero,

- **Factores intrínsecos**
  - **Precarga**
    - **Presión de llenado**
    - **Duración de la diástole**
    - **Distensibilidad vascular**
  - **Postcarga**
    - **Presión arterial**
    - **Resistencia periférica**
    - **Distensibilidad aórtica**
  - **Frecuencia cardíaca**
  - **Contractilidad**
- **Factores extrínsecos**
  - **Sistema nervioso autónomo**
  - **Factores humorales**
    - **pO_2 y PCO_2**
    - **Catecolaminas circulantes**
  - **Coordinación de la contracción**
    - **Duración de la sístole auricular**
    - **Secuencia de la activación ventricular**

- La Ley del Corazón de Frank-Starling

Sin negar la importancia de los otros factores, interesa ver aquí el ajuste del volumen sistólico al retomo venoso por acción de las propias fibras miocárdicas. A fines del siglo XIX, en 1895, O. Frank, realizó una serie de experimentos con tiras de músculo cardíaco de rana. Midiendo la fuerza de contracción encontró que ésta aumentaba a medida que, por estiramiento, se aumentaba la longitud inicial de las fibras. Este mecanismo no es, como veremos en el Cap. 12, una propiedad exclusiva del músculo cardíaco sino que algo similar ocurre en el músculo esquelético.

En la figura 9.36 se ve lo siguiente (curva inferior): un músculo aislado (en este caso el músculo papilar de gato) es estirado a partir de su longitud inicial (eje X, punto 1) usando, para ello, **fuerzas de estiramiento** (cargas) crecientes. Por ejemplo, para aumentar la longitud del músculo en 1 mm (punto 3) se aplicó una carga de 100 mg, para aumentarla en 1,5 mm (punto 5) se aplicó una carga de 700 mg, etc. El músculo, a medida que se lo va alargando, aumenta su tensión o fuerza en reposo (eje Y, gramos de fuerza). Esto es así simplemente porque el músculo tiene componentes **elásticos** que, claro, se oponen al estiramiento. Así. por ejemplo, con un estiramiento de 0,5 mm (punto 2) el músculo ejerce, **pasivamente,** una fuerza de alrededor de 0,3 g, estirado en 1,5 mm (punto 5), ejerce una fuerza de alrededor de 1 g, etc. Si ahora se estimula eléctricamente el músculo de modo de provocar una contracción **isométrica** (contracción sin cambio de longitud, ver Cap. 12) y se registra la fuerza desarrollada **activamente** (curva superior) se ve que para cada punto de la curva de estiramiento corresponde un punto en la curva de contracción. Así, si el músculo fue estirado hasta el punto 3 de la curva inferior, desarrollará la fuerza 3' de la curva superior. Se ve que a medida que aumenta el estiramiento, aumenta la fuerza desarrollada por la contracción. Esta relación tiene un límite y si el estiramiento es excesivo, la fuerza de contracción disminuye

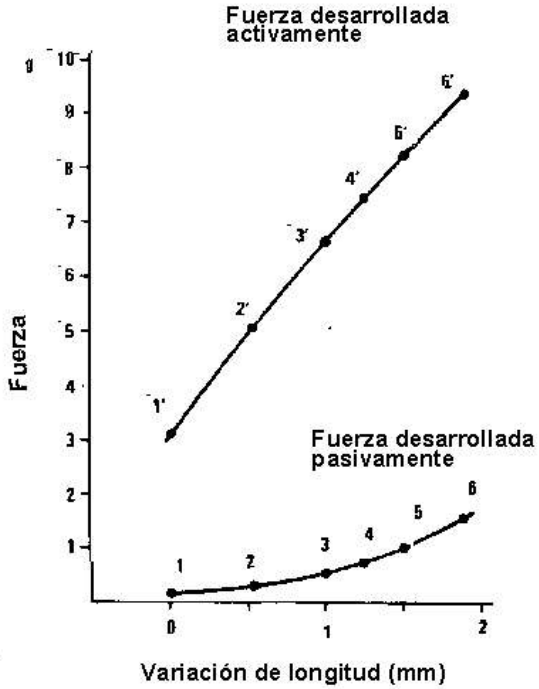


Fig. 9.36 Diagrama de Frank-Starling. Para cada punto del estiramiento pasivo (curva inferior) corresponde un punto de la fuerza activa (curva superior)

Años después de los hallazgos de Frank, en 1915, Paterson, Piper y Starling, trabajando con una preparación de corazón-pulmón encontraron evidencias que indicaban que un aumento del retorno venoso provocaba un aumento del volumen del ventrículo derecho durante la diástole (**ver la Nota Aparte: El ciclo cardíaco**), esto produce un aumento en la longitud de las fibras musculares que determina, a su vez, un aumento de la fuerza de contracción y por ende, un aumento de la presión sistólica durante la fase isométrica y del volumen de sangre expulsado en la sístole ventricular siguiente.

La dilatación del ventrículo durante la diástole sería el equivalente al estiramiento pasivo de la Fig. 9.36 y está relacionado con la distensibilidad del ventrículo. La pregunta es ahora: ¿cómo medir, ya no en una preparación de músculo aislado sino en un corazón entero, el estiramiento

del músculo? En el corazón, el volumen diastólico final (VDF) es el equivalente al estiramiento, mientras que la fuerza desarrollada pasivamente estará representada por la presión diastólica final (PDF) La relación entre ambos está representada en la Fig. 9.37. Se ve como cambia la presión ventricular durante la diástole, estimada por la PDF, cuando se aumenta el volumen ventricular diastólico, estimado por el VDF. Al principio, un cambio de volumen determina muy poco cambio en la presión, indicando una gran distensibilidad y luego, al empinarse la curva, se ve que un pequeño cambio en el volumen provoca un gran cambio en la presión, indicando una menor distensibilidad. Esta curva se desplazará hacia la izquierda si la distensibilidad del ventrículo está disminuida (**mayor rigidez**) y hacia la derecha si está aumentada **(menor rigidez**). La fuerza de contracción, la curva superior de la Fig. 9.36, puede ser reemplazada por la presión sistólica ventricular durante la fase isométrica (PSV), la presión que se desarrolla en el ventrículo con las válvulas cerradas y que será indicativa del volumen sistólico (VS) que se alcanzará cuando las válvulas se abran.

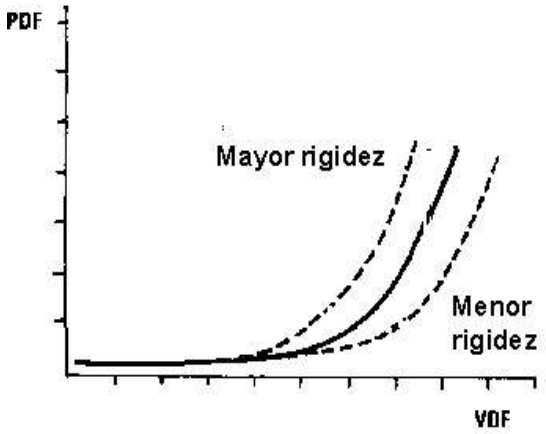


Fig. 9.37 Curva de Frank usando el volumen diastólico final (VDF) en reemplazo de la longitud de la fibra y la presión diastólica final (PDF) en reemplazo de la fuerza

Como se muestra en la Fig. 9.38 (curva de Starling), la PSV será tanto mayor cuanto mayor haya sido el volumen que haya alcanzado el ventrículo enn la diástole precedente (VDF). La línea punteada, al final la curva de Starling, indica que se ha llegado a la máxima capacidad de generar una presión y, consecuentemente, de expulsar la sangre contenida en el ventrículo: la PSV y el volumen sistólico comienzan a descender.

Por lo general, esta situación extrema está fuera del rango fisiológico de cambio en el VDF. Un desplazamiento curva de Starling hacia la izquierda indicará una **mayor contractilidad** mientras que un desplazamiento a la derecha indicará una **menor contractilidad.**

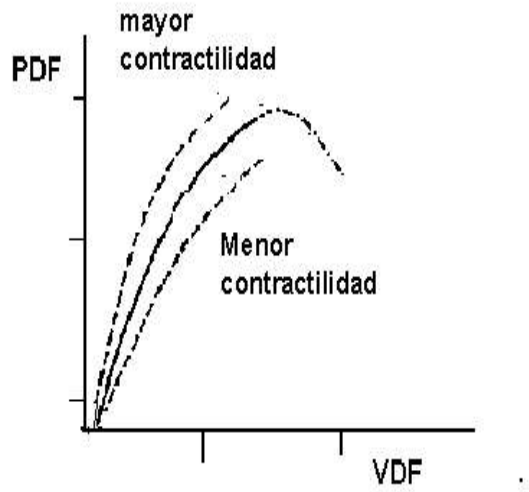


Fig. 9.38 Curva de Starling usando el volumen diastólico final (VDF) en reemplazo de la longitud de la fibra y la presión diastólica final (PDF) en reemplazo de la fuerza

La Fig. 9.39 es un diagrama conjunto de estas dos curvas. Tomemos el punto 1 a de la curva B: hay un cierto volumen diastólico que determha, por el estiramiento alcanzado por las fibras miocárdicas, la PSV y el VS que **podrían** ser alcanzados durante la fase isométrica de la sístole siguiente. Estos serían los que corresponden al punto 1b de la curva A. Sin embargo, antes de llegar a ese punto, las válvulas sigmoideas se abren, la sangre fluye hacia la aorta si havlamos del ventrículo izquierdo, o hacia la arteria pulmonar si hablamos del ventrículo derecho. La PSV que se alcanza es la que la que corresponde al punto 1c y no la que **potencialmente** podría alcanzaese (1b) de no haberse abierto las válvulas.

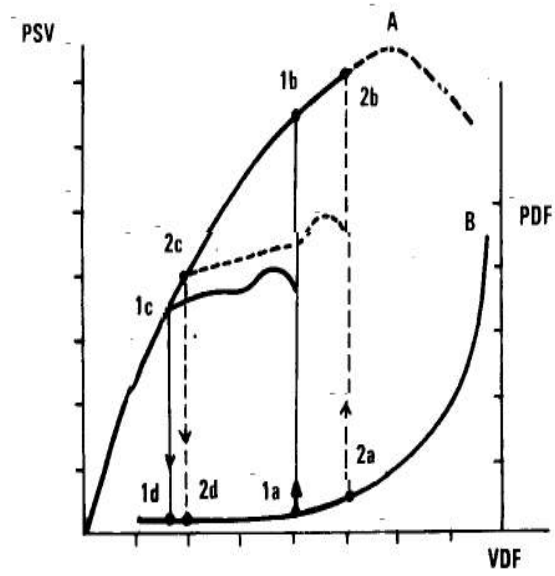


Fig. 9. 39 Canbios en la fuerza de contracción (PSV) por el aumento de la longitud de la fibra miocádica dursnte la diastele (VDF)

Terminada le sístole, vamos al punto 1d, ahora sobre la curva VDF vs PDF (curva B), el ventrículo se relaja (diástole), comienza a entrar sangre, hay dilatación ventricular, hay un aumento de la presión y regresamos al punto 1a. Imaginemos ahora que hay un aumento del retorno venoso y que las fibras se estiran hasta alcanzar el volumen diastólico final indicado por el punto 2a de la curva B. En la sístole siguiente, podría, potencialmente, producirse una contracción ventricular que desarrolle la PSV del punto 2b. Sin embargo, las válvulas sigmoideas se abren antes y llegamos al punto 2c. Ha habido, con respecto al punto 1c del ciclo anterior, un aumento de la PSV y, consecuentemente, del VS. De 2c vamos a 2d y de allí a 1a, 2a o cualquier otro punto de la curva B, dado por el retorno venoso.

Esta idea de autorregulación cardíaca está resumida en la siguiente frase: "*La ley del corazón es, por consiguiente, igual a la del músculo esquelético, es decir, que la energía mecánica liberada al pasar del estado de reposo al de contracción depende... de la longitud de las fibras musculares".* En el punto 9.10 veremos la relación entre trabajo cardíaco, presión y volumen expulsado. Esta "ley del corazón" o ley de Starling es llamada una regulación **heterométrica,** indicando que es una regulación que depende de un cambio de longitud en las fibras (hetero: distinto; métrico: medida). (Ver Cap. 12).

9.9 LA CIRCULACIÓN PULMONAR

- Características de la circulación pulmonar. Gracias a sus propiedades intrínsecas y extrínsecas ya señaladas, el corazón impulsará todo la sangre que le llegue al ventrículo derecho hacia la **circulación pulmonar.** Esta se extiende desde la arteria pulmonar hasta la desembocadura de las venas pulmonares en la aurícula izquierda. Por este circuito pasa sangre venosa con baja pO2 y alta pCO2 que se arterializará al pasar por los capilares pulmonares. Es un circuito de **alto flujo**, **baja presión, baja resistencia y alta distensibilidad** ya que:

a) **La presión sistólica en la arteria pulmonar** es de alrededor de 2 mm Hg, la presión pulmonar diastólica es de 8 mm Hg y la presión pulmonar media (Pap) es de 13 mm Hg.

b) **La presión en las venas pulmonares y la aurícula derecha (Pvp)** puede ser situada en los 2 mm Hg.

c) Si se calcula **la resistencia** del circuito pulmonar como: $\mathbf{Rp} = \frac{\Delta P}{Q}$

como Q es el gasto cardíaco: $Rp = \frac{Pap - Pvp}{Q} = \frac{22 - 8 \text{ mm Hg}}{83{,}3 \text{ cm3/s}} = 0{,}17 \text{ UR}$

Calculada de esta manera, la resistencia pumonar es un 10% le la resistencia periférica, la de la circulación general.

d) **La distensibilidad de las arterias pulmonares**, sin llegar a ser tan alta como la venosa, es muy superior a la que se encuentra en as arterias sistémicas. Esto hace que el mecanismo que se mostró en la Fig. 9.30 tenga una gran importancia. Allí la presión sistólica dilata la arteria y la elasticidad de la pared arterial hace que el diámetro del vaso disminuya durante la diástole, propulsando la sangre.

Desde el punto de vista hidrodinámico seria posible realizar ahora un esquema de la circulación pulmonar y sistémica como dos circuitos en serie, con dos bombas en serie también, como se muestra en la Fig. 9.40.

- Los capilares pulmonares

Los capilares pulmonares, muy abundantes en número, se encuentran tapizando, prácticamente, toda la pared alveolar y la distancia entre luz alveolar y luz capilar es muy pequeña, lo que permitió hablar en el Cap. 7 de una "membrana alvéolo-capilar". Esto favorece enormemente el intercambio gaseoso por difusión, pero exige que el interior alveolar y el intersticio entre alvéolo y capilar se mantengan siempre relativamente **secos**. La presión capilar pulmonar está en el orden de los 7 mm Hg y la presión coloido-osmótica es la habitual de 25 mm Hg, lo que favorecería una presión efectiva de filtración en el sentido de la reabsorción de líquido hacia los capilares y la aparición de una presión negativa en el intersticio. Esto correspondería a la situación c) de la Fig. 9.33

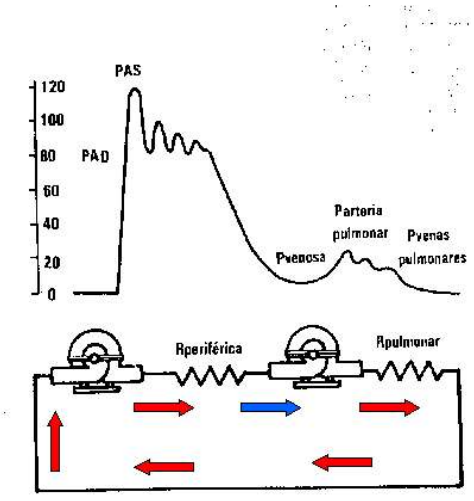


Fig. 9.40 Circulación sistémica y pulmonar. Panel superior: presiones; panel inferior: esquema con dos bombas en serie, funcionando acopladas.

9.10. EL TRABAJO CARDIACO

Desde el punto de vista hidrodinámico, el trabajo o energía (E) necesario para desplazar un cierto volumen (**V**) es igual a

$$E = P \cdot V$$

donde **P** es presión (dina/cm^2) y **V** es volumen (cm^3)

$E = \text{dina} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{cm}^3 = \text{dina} \cdot \text{cm} = \text{erg}$

A este trabajo habrá que agregar el trabajo necesario para que el líquido adquiera una cierta velocidad **v**. La energía cinética (**Ec**),es igual, como ya vimos al hablar del principio de Bernoulli, a:

$$Ec = 1/2\ \delta\ v^2$$

y la energía total será:

$$Et = E + Ec = P \cdot V + 1/2\ \delta\ v^2$$

Como el corazón es una bomba cíclica, sólo es válido calcular a energía consumida durante la fase de expulsión (sístole). El volumen desplazado será el volumen sistólico (ver 9.1) y la presión, a presión media. De ese modo, para el ventrículo izquierdo y estando el sujeto en reposo:

E = P . V = 100 mm Hg . 62,5 cm^3/latido

Para trabajar con unidades coherentes:

1 mm Hg ...1333 dina/cm^2

100 mm Hg ... x = 1,333 .10^5 dina.crrr^2 por latido

y E = 1,333 . 10^5 dina/cm^2 . 62,5 cm^3 → E = 8,33 . 10^6 erg/latido

y como 10^7 erg = 1 joule **E = 0,833 joule/latido**

Para calcular **Ec** debemos conocer la densidad de la sangre (δ= 1,055 g/cm^3) y la velocidad con que la sangre pasa por la válvula aórtica (50 cm/seg, ver Fig. 9.9).
Entonces:

$Ec = 1/2\ \delta\ v^2 = 1/2 \cdot 1{,}055\ \text{g/cm}^3 \cdot 2500\ \text{cm}^2.\text{s}^2 = 1318\ \text{dina} = 1{,}318 \cdot 10^{-4}\ \text{joule/latido}$

$Etotal = E + Ec = 0{,}833 + 1{,}318 \cdot 10^{-4} = 0{,}833\ \text{joule/latido}$

Este es el trabajo del ventrículo izquierdo **en cada** sístole y para una frecuencia de 80/mln. La energía utilizada por el ventrículo izquierdo en 1 minuto será de 66,6 joule. Como se ve. el trabajo cardiaco está dado fundamentalmente por energía gastada para desplazar un volumen, mientras que la velocidad que adquiere la sangre influye muy poco.

Este es el trabajo hidráulico o hemodinámico que no debe confundirse con **la energía metabólica** que utiliza el músculo cardíaco para mover la sangre. Esta se calcula a partir del consumo de oxigeno y el cociente entre la energía hidráulica y la metabólica **nos** indicará **la eficiencia** del corazón como bomba.

$$\text{Eficiencia} = \frac{\text{E hidráulica}}{\text{E metabólica}}$$

La eficiencia es, para el sujeto en reposo, de alrededor de **0,15 - 0.18.** Es una eficiencia comparable a muchas bombas mecánicas e inferior a la de! músculo esquelético, por ejemplo.

- El trabajo del corazón y ley de Laplace

Durante la fase expulsiva de la sístole el volumen del ventrículo disminuye y. para cada volumen que se vaya alcanzando, hay una relación entre la presión dentro del ventrículo y la tensión de la pared dada por la ley de Laplace.

$$t = P \cdot r \quad \text{y} \quad P = t/r$$

Como se vio al hablar de esta ley en los vasos sanguíneos, cuanto mayor sea elt diámetro, mayor será la tensión que se debe ejercer para equilibrar la presión. Por lo tanto, al comienzo de la sístole, cuando el diámetro ventricular es mayor, la tensión que deben ejercer las libras miocárdicas será mayor que al final de la sístole, cuando el diámetro ventricular se ha reducido. Gran parte de la energía metabólica del corazón es usada en desarrollar la tensión de las fibras miocárdicas necesaria para producir la presión que se necesita a ese radio. Es obvio, entonces, que un corazón dilatado requerirá, para ejercer una cierta presión, mayor energía que un corazón con sus cámaras de diámetros normales.

El corazón de un paciente hipertenso debe hacer un mayor trabajo hemodinámico ya que debe expulsar el mismo volumen de sangre que un sujeto sano, pero contra una presión mayor (aumento de la postcarga). Eso significará un mayor trabajo metabólico que, con el tiempo, puede determinar un aumento del diámetro del ventrículo izquierdo, que por la ley de Laplacc, obligará al miocardio a hacer un aún mayor trabajo metabólico. En una etapa posterior, con la aparición de insuficiencia cardiaca, el gasto cardíaco y la fracción de eyección disminuyen.

Volveremos a hablar sobre éste y otros aspectos del funcionamiento del corazón en el Cap. 12.

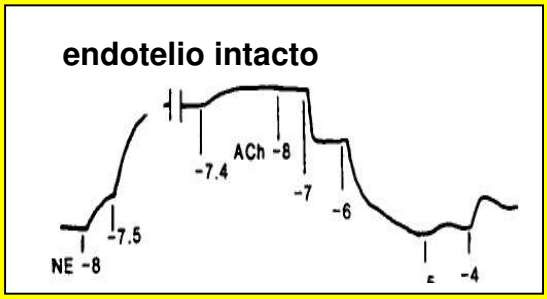
LEA a continuación las NOTAS APARTE

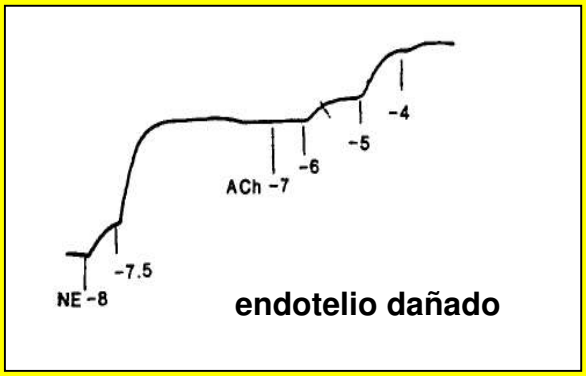
¡Eureka! … el endotelio
Precarga, postcarga y contractilidad
Starling y la ley del corazón

NOTA APARTE

¡Eureka! … el endotelio

Hay hechos en la historia que han hecho creer a muchos que la ciencia avanza por casualidades o hallazgos fortuitos. Así, entonces, suponen que Arquímedes dijo: *"Eureka, todo cuerpo sumergido recibe un empuje de abajo hacia arriba…"* cuando la bañera se desbordó y Newton escribió "*F = G .masa[1] . masa[2] / distancia[2]"* cuando vio caer una manzana. Obviamente, la virtud no está en la bañera o en la manzana sino en la mente de un observador que venia trabajando hace años en el tema. Algo así ocurrió con R. F. Furchgott, que venía trabajando desde hacía mucho tiempo en la State University of New York con "strips" helicoidales de aorta de conejo. Un trozo de aorta se corta en espiral y se cuelga de un transductor de fuerza. También se puede hacer con anillos de aorta. El agregado de un agonista que haga contraer la musculatura lisa de la aorta hace que el espiral o el anillo se acorte y el transductor lo indica. Lo que esta a lado es una copia del trazado en que la aorta se contrae por acción de noradrenalina (NE) y se relaja por el agregado de Acetilcolina (Ach). Todo iba bien hasta que un técnico de Furchgott, queriendo hacer un limpio experimento, le pasó un Qtip (o algo parecido) a la cara mucosa de la aorta. La aorta no se relajó más. Por supuesto… ¡hay que repetir el experimento! Nada. Comparemos los trazados. ¡La trampa estaba en el Qtip! ¿Que ocurría? El siguiente paso fue hacer un sándwich: un trozo de aorta cortada en tirabuzón y "tratada" con el algodón y un trozo de aorta no tratada, pero cortada a lo largo. El trozo a lo largo no se puede acortar (las fibras musculares están en anillos) y el cortado en tirabuzón si. ¡Funcionó! el trozo no tratado le estaba pasando ***algo*** al espiral y ese algo venia del endotelio, que había sido barrido por el algodón y el "algo" pasó a llamarse **EDRF** *(endothelium derived relaxing factor).* Más tarde fue S. Moncada y su grupo los que dijeron que el EDRF era **óxido nítrico** y así empezó un nuevo capitulo de la medicina, en el que estamos viviendo. ¿Señor paciente, como está su endotelio? Si no lo tiene intacto no puede relajar y la hipertensión, el tabaco, la diabetes, la ateroesclerosis, la hiperlipidemia lo dañan y allí está la raíz común de estas enfermedades. ¿Habrán gritado? … Eureka, el endotelio! R.F. Furchgott, L.T. Ignarro y F. Murand recibieron el premio Nobel en 1998 y Salvador Moncada quedó fuera, lo que se sigue cuestionando.





Referencias: Furchgott EF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.Nature. 1980 Nov 27;288(5789):373-6.

Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987; 327 (6122):524-6.

NOTA APARTE

Precarga, postcarga y contractilidad

Estos términos son de uso cotidiano en fisiología, fisiopatología y clínica cardiovascular. La **precarga** está dada por lodos aquellos factores que modifiquen la longitud de las fibras miocárdicas durante la diástole y que, de acuerdo a las curvas de Frank-Starling, modificarán el volumen sistólico. Son determinantes de la precarga: **1) el retorno venoso**: como se explicó en el texto, un aumento del retorno venoso determina un aumento del VS; **2) la volemia**: una hemorragia disminuye el retorno venoso, el VDF y el VS; **3) la redistribución de sangre:** en un sujeto al que se lo pone pasivamente de pie hay dilatación de las venas de los miembros inferiores, con disminución de la precarga; **4) la capacidad de distensión del ventrículo en diástole:** una disminución de la "*compliance*" indica una rigidez del ventrículo que impide que se distienda al máximo y, consecuentemente, alcance un VS también máximo; **5) grado de vaciamiento sistólico:** es un aumento del volumen de fin de sístole (VFS). La precarga se estima midiendo la PDF**.** Por su parle, la **postcarga** es lodo aquello que se opone al máximo acortarnienio de la fibra miocárdica durante la sístole. Son determinantes de la post-carga; **1) presión arterial**. Como se vio en 9.10 (El trabajo cardíaco), la casi totalidad del trabajo de acortamiento se gasta en movilizar un volumen contra una presión; **2) la resistencia periférica**, lo que incluye no sólo la vasoconstricción o vasodilatación sino también la viscosidad de la sangre (ecuación de Poiseuille): **3) la distensibilidad arterial**. La resistencia periférica servirá para estimar la postcarga. Por último, la **contractilidad** es la propiedad intrínseca de la fibra miocárdica (independiente de la postcarga y la precarga) de modificar la **fuerza** y la **velocidad** con que el ventrículo se contrae. La taquicardia o un aumento de la actividad simpática (estimulación o catecolaminas circulantes) aumentan la contractilidad. Del mismo modo aumentan la contractilidad agentes externos como la cafeína, digital, teofilina. etc. La contractilidad está deprimida en la anoxia miocárdica, la isquemia, por acción de ciertos anestésicos, etc. Una buena medida de la contractilidad está dada por la medida del dP/dt (derivada de la presión con respecto al tiempo). Cuanto mayor sea la pendiente del cambio de presión ventricular durante la fase isométrica sistólica, mayor será la capacidad del ventrículo de contraerse. Un aumento de la contractilidad también se llama **efecto Inotrópico positivo** (ino: fibra; trópico: dirigido a). Es relativamente sencillo medir el ***cambio de contractilidad*** (cambio de fuerza a longitud de la fibra miocárdíca constante) y será más complicado, en un paciente, valorar la contractilidad en si.

NOTA APARTE :

Starling y la ley del corazón“

Las curvas de Frank-Starling que hemos explicado con detalle produjeron un cambio notable en la medicina de la época. A continuación traducimos dos párrafos de la "Historical Review" que hizo Arnold M. Katz en 2002 (*Ernest Henry Starling, his predecessors, and the "Law of the heart" Circulation; 106: 2986-2992) (*La citas de los trabajos que nombra se las puede encontrar en el trabajo de Circulation)

"El descubrimiento de que el volumen de fin de diástole regula el trabajo del corazón es generalmente acreditada a Ernest Henry Starling, quien describió su relación en una serie de trabajos publicados entre 1912 y 1914 y en la Linacre Lecture, dada en Cambridge University en 1915 y publicada en 1918. En esos trabajos Starling y sus colaboradores reconocieron que ellos no fueron los primeros en describir la relación y citan el trabajo de Blix y el de Evans y Hill sobre la dependencia con la longitud que tiene la liberación de energía por el músculo esquelético., la descripción de Frank en 1895 sobre la dependencia del volumen diastólico en el trabajo del ventrículo de la rana y las descripciones más contemporáneas en corazones de caninos y felinos."

Mas adelante A. Katz dice:

"Starling recomendó que las universidades se les diera el control directo de los dos y medio primeros años del curriculum médico para exponer a los estudiantes al "espíritu universitario" que es "no simplemente diagnosticar al paciente y decidir qué se puede hacer por él para ganar nuestros honorarios, sino que podemos obtener algun conocimiento de este caso para hacerlo mejor la próxima vez que tengamos otro hombre en las mismas condiciones"

y continua diciendo A. Katz, ahora poniendo lo que escribió Starling en el British Medical Journal en 1918

"… Nosotros queremos que el estudiante se haya sumergido tan profundamente en las ciencias de la química y la fisiología que él surga imbuido del espíritu científico y sepa hacia donde ir cuando tenga que refrescar su conocimiento sobre cualquier asunto que le preocupe en la sala de hospital"

y termina diciendo A. Katz:

" … cuando Starling se refiere al "espíritu universitario" es lo que hoy podríamos llamar dedicación a la medicina científica y debe ser vista como nuestra creciente habilidad de analizar las enfermedades en términos de causas fundamentales y de ajustar la terapéutica a la fisiopatología"

y termina su Historical Review, otra vez citando a Starling, quien, parafraseando a Leonardo da Vinci, dice:

"*Aquellos que están enamorados de la práctica sin ciencia es como un piloto que llega a un barco sin timón o brújula y que nunca tiene la certeza hacia donde va"*

FIN Parte 3 del Capítulo 9 Sigue Parte 4

Capítulo 9 Parte 4/4

INDICE - Parte 4	Pág.
9.11 Los métodos invasivos y no invasivos en hemodinamica clínica	51
• Cateterismo cardíaco	51
• Medición de GC	51
▪ Medición de los diámetros valvulares	53
▪ Caterismo de arterias y venas	54
▪ Ecocardiografía	54
▪ Ecocardiografía doppler	55
Preguntas y Problemas	57
▪ Prueba de autoevaluación	60
▪ Respuestas	63

9.11 LOS MÉTODOS INVASIVOS Y NO INVASIVOS EN HEMODINAMICA CLÍNICA

La mayoría de los valores de presión, flujo, velocidad, etc. señalados en este capitulo han surgido, primero, de la experimentación en animales, principalmente perros. Más tarde, estos datos fueron confirmados, en humanos, por cateterismo cardiaco y medición de volúmenes cardíacos por autopsias, rayos X y ecocardiografía. La ecocardiografía modo M, la ecocardiografía bidimensional y el eco-doppler han aportado nuevos elementos para el estudio de la fisiología de la circulación y sus alteraciones patológicas. A continuación se señalarán las bases elementales de estos procedimientos. Se reserva el nombre de **métodos invasivos** a aquellos en los que se introducen catéteres o transductores en el sistema circulatorio del paciente. Para su uso se requiere, por lo general, un ambiente quirúrgico y el auxilio de un hospital que pueda atender las posibles complicaciones. En los **métodos no invasivos** el registro se hace con instrumentos que están fuera del organismo, no requieren, por lo general, un ambiente quirúrgico, se pueden hacer en un consultorio médico y las posibles complicaciones están reducidas al mínimo.

Métodos invasivos

1) **Cateterismo cardiaco**: Consiste en la introducción, por una vena o arteria periférica, de un catéter delgado, flexible y opaco a los Rx, que es guiado, bajo control radiológico, hasta las cavidades derechas o izquierdas del corazón. Una vez allí se puede obtener:

a) Presiones. Estas se miden con un transductor de presión externo o con uno interno. En el primer caso se llena el catéter con solución salina y se acopla un transductor de presión en el extremo de la tubuladura que queda fuera del paciente. El inconveniente de esta técnica es que las ondas de presión llegan amortiguadas al transductor. En cambio, un catéter con transductor en la punta detectará las variaciones de presión sin amortiguación y será una señal eléctrica, originada en el transductor y llevada por cables desde la punta al exterior, la que será registrada.

b) Presión parcial de oxígeno, presión parcial de dióxido de carbono y saturación de hemoglobina. Por el mismo catéter se pueden tomar muestras de sangre y medir estos parámetros.

3) Medición del gasto cardíaco. Se puede realizar utilizado:

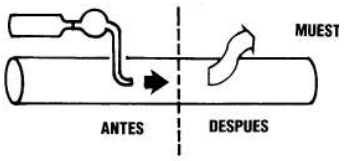
- **El principio de Fick:** la entrada o salida de cualquier sustancia a un órgano es el producto de la diferencia arterio-venosa de esa sustancia multiplicada por el flujo sanguíneo de

ese órgano (consumo o producción = diferencia A-V. Q). Para el gasto cardiaco se toma, por ejemplo, el contenido de oxigeno (volúmenes de O_2 por litro de sangre) en la arteria pulmonar y en una arteria periférica (no es necesario cateterizar las venas pulmonares) y el consumo de oxígeno del paciente (ver Cap. 7). Entonces

$$\frac{\text{Consumo de oxígeno (mililitros de } O_2\text{/min)}}{\text{(Vol. } O_2 \text{ art. pulm - Vol.} O_2 \text{ art. perif.)}} = \frac{\text{mL / min}}{\text{mL / L}} = \text{GC (L / mín)}$$

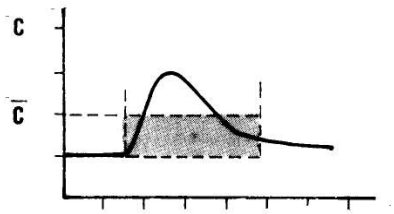
Este método requiere que el paciente esté en reposo, con un consumo de oxígeno y un GC estable. En ausencia de "shunts" o cortocircuitos arteriovenosos en el corazón, el caudal pulmonar será igual al caudal de la circulación sistémica.

- **Por el método de dilución del indicador**, que puede ser por inyección continua o por inyección única. En el capítulo 1 de este Manual se señaló el procedimiento para medir el **volumen** de un compartimento. Para ello se inyectaba una masa de **indicador,** se esperaba un cierto tiempo para asegurar la mezcla, se tomaba una nueva muestra y se media la concentración del indicador en ella. Ahora se trata de medir no un volumen sino un flujo. Para ello se inyecta, con una bomba, como muestra la figura, una cantidad de indicador hasta lograr una concentración sanguínea constante y se toman muestras en un punto dista! a donde se quiere determinar el flujo. Sabiendo, por ejemplo, los mg/min de sustancia inyectada, la concentración del indicador "antes" y la concentración de indicador "después" se calcula:



$$Q = \frac{\text{mg / min inyectados}}{\text{mg/L antes - mg/L después}} = \text{L / min}$$

Este procedimiento, de **inyección continua,** puede ser reemplazado por una inyección única, siempre que se disponga de un medidor rápido de concentraciones que permita el registro continuo en el punto "después". Usando verde de indiocianina como indicador se pueden obtener curvas como la siguiente:



El GC surgirá del cociente:

masa inyectada / concentración media . tiempo

La **masa inyectada** la conocemos, la **concentración media** es un valor (línea punteada) que representa la concentración constante que debería haber existido, en el punto "después", para que a ese punto llegara, en el tiempo marcado, toda la masa inyectada. La concentración media se obtiene fácilmente por cálculo, por computación, del área bajo la curva. Simulando un rectángulo,

Área = base . altura = tiempo . concentración media.

Entonces:

$$Q = \frac{\text{masa inyectada (mg)}}{\text{concentración media (mg/L). tiempo (min)}} = \text{L / min}$$

Este procedimiento se lo conoce como **método de Stewart- Hamilton** y ha sido simplificado usando, como "masa inyectada", un volumen de solución salina a baja temperatura. En lugar de medir concentración se mide temperatura y será una técnica de termodiluclón.

- **Inyectar sustancias opacas a los rayos X.** Por la técnica del cateterismo se puede y visualizar las cavidades cardiacas y los flujos entre aurículas y ventrículos o entre cavidades derechas e izquierdas en casos de defectos septales (shunts). Se requiere filmar o grabar en cinta o CD las imágenes radiológicas.

- **En terapéutica**, el cateterismo cardiaco permite tratar algunos casos de estenosis mitral usando catéteres con un balón en la punta o abrir el tabique interauricular en recién nacidos con transposición de los grandes vasos.

- **Medición de los diámetros valvulares**. La medida de los diámetros de las válvulas cardiacas (mitral, tricúspide, aórtica o pulmonar) es fundamental para el diagnóstico de las estrecheces (disminución del diámetro en el momento en que la válvula permanece abierta y la sangre pasa por ella) o las insuficiencias valvulares (cierre incompleto de la válvula, pasando sangre cuando deberla estar cerrada). La manera clásica de realizar la medida de los diámetros valvulares es introduciendo un catéter por la arteria o la vena apropiada y medir, con un manómetro, las presiones a ambos lados de la válvula (ΔP), a partir de este dato estimar la velocidad de la sangre en el orificio y en base a la velocidad deducir el diámetro. Veamos los fundamentos físicos de este razonamiento. Por el **teorema de Torricel**i la velocidad (v) con que un líquido que fluye por un orificio de un recipiente es:

$$\mathbf{v = \sqrt{2g \,.\, h}}$$

donde **g** es la aceleración de la gravedad (980 cm/s^2) y **h** es la altura entre la superficie del liquido y el orificio. Como esa altura h representa la diferencia de presión hidrostática entre los dos puntos, se puede escribir:

$$\mathbf{\Delta P = \sqrt{2\,g \,.\, P_1 - P_2}}$$ y si **Q = Area . velocidad**, se puede decir $\mathbf{Q = A\sqrt{2g \,.\, P_1 - P_2}}$

donde **Q** es el **flujo** de sangre, en mL/s, que pasa por el orificio estudiado gracias a esa diferencia de presión. Como la sangre no está pasando todo el tiempo a través del orificio, Q se calcula dividiendo el gasto cardíaco por el tiempo que dura el llenado diastólico o la eyección sistólica, de acuerdo a la válvula estudiada. Esos tiempos se obtienen de las curvas de presión obtenidas durante el cateterismo.

Como se ve, cuanto mayor sea la diferencia de presión medida con el catéter intracavitario,

menor será el área por el que pasa la sangre. Debe introducirse un factor llamado *vena contracta* ya que el orificio funcional es menor que el orificio anatómico, pero eso no cambia el razonamiento anterior. Los hemodinamistas usan cotidianamente la fórmula de Gorlin y Gorlin.

$$\text{Area} = \frac{Q}{k \cdot 44{,}5\sqrt{P_1 - P_2}}$$

donde **k** es igual a 0,7 para la válvula mitral y es igual a 1 para todas las otras válvulas, mientras **44,5** permite usar milímetros de mercurio en vez de dina/cm2, que sería lo apropiado, y también corrige por la *vena contracta* y otros parámetros. En realidad, el valor 44,5 debe tomarse como una constante empírica, producto de la correlación entre los hallazgos anatomopatológicos y el cálculo físico.

Supongamos un paciente al que se le estudia la ΔP a ambos lados de la mitral durante la diástole, suponiendo una estrechez mitral. Imaginemos un GC de 4500 mL/min, un tiempo de llenado diastólico de 0,4 s/latido (0,4 segundos de cada latido son ocupados en llenar el ventrículo) y una frecuencia cardíaca de 82 latidos por minuto. Q será:

$$Q = \frac{4500\ \text{cm}^3/\text{min}}{0{,}4\ \text{s/lat.}\ \ 70\ \text{lat/min}} = 160{,}7\ \text{cm}^3/\text{s}$$

Si la diferencia de presión ambos lados de la mitral, durante la diástole, fue de 15,8 mm Hg, el área **A** de la válvula es de:

$$A = \frac{160{,}7\ \text{cm}^3/\text{s}}{0{,}7 \cdot 44{,}5 \cdot \sqrt{15{,}8\ \text{mm Hg}}} = 1{,}29\ \text{cm}^2$$

4) **Cateterismo de arterias o venas de un órgano determinado.** En manos de un "cateterizador" experto es posible colocar el cateter en la arteria o la vena principal de un órgano determinado. La aplicación más corriente de esta técnica es la **coronariografía,** inyectando sustancias de contraste, opacas a los Rayos X, en las arterias coronarias. El cateterismo coronario también permite la dilatación de una arteria obstruida por un ateroma (angioplastia transluminal) o inyectar sustancias, como la estreptoquinasa, para disolver trombos (trombolisis intra-coronaria). Entrando por una arteria femoral se puede colocar un catéter por encima de las renales, inyectar una sustancia opaca y visualizar, con Rayos X, las arterias renales. Entrando por la vena safena se puede colocar la punta del catéter en la cava inferior en la desembocadura de la vena renal y tomar muestras para determinar la renina o angiotensina segregada por el riñón.

Métodos no-invasivos

1) **Ecocardiografía:** Es la técnica no-invasiva más común. Está basada en un transductor que genera un **ultrasonido** que "escucha" el eco que este ultrasonido produce al chocar con las distintas estructuras cardiacas. Se llama **sonido** a las ondas de presión entre 20 y 20000 Hz (Hertz) y que pueden ser oídas por el ser humano. Por encima de 20000 Hz son ultra-

sonidos, no son detectadas por el oído pero si por sistemas electrónicos. Los ultrasonidos usados en medicina están entre 1 y 100 MHz (1 megahertz = 1 millón de Hz) y se generan y "escuchan" con un **cristal plezoeléctrico.** Este cristal vibra, oscila, con una frecuencia determinada cuando se le aplica un voltaje también oscilante y emite un ultrasonido. Cuando un ultrasonido llega a él, el cristal **resuena** y comienza a oscilar con esa frecuencia, generando una corriente eléctrica. Hay dos tipos de transductores: los continuos y los pulsados. En los continuos hay dos cristales: uno que continuamente emite un ultrasonido y otro que escucha el rebote o eco. En los pulsados hay un solo cristal, que emite un tiempo, luego escucha, para emitir más tarde. Las distintas sustancias tienen distintos **coeficientes de transmisión.** Así, el agua se considera que tiene 100% de transmisión (cero eco o rebote) mientras el aire tiene 6% de transmisión (94% de eco).

El transductor, con su cristal, se coloca en un lugar de zona precordial y en un osciloscopio se ve, por ejemplo, las siguientes imágenes, yendo de adelante hacia atrás: pared torácica, pared anterior del ventrículo derecho, tabique interventricular con sus dos caras, borde endocárdico de la pared posterior del ventrículo izquierdo y borde epicárdico del mismo ventrículo. Cambiando de posición el transductor será posible visualizar otras estructuras. Esta visión unidimensional (o en "punzón de hielo") puede ser mejorada registrando lo que ocurre, en el tiempo, en ese lugar. Será un diagrama en 2 ejes: Y será el registro, de adelante a atrás, de las estructuras cardiacas y X será el tiempo. Las estructuras cambian de forma, se mueven, de modo que es un registro en **modo M** (por M de "motion").

En un **eco bidimensional** hay una visualizaron de las estructuras en el tiempo, pero se pueden ver varias estructuras al mismo tiempo. Eso se logra haciendo que el haz ultrasónico barra un cierto ángulo, por lo general de 60°. La ecocardiografia, ya sea modo M o bidimensional, se usa generalmente para estudiar las distancias, tamaños de las cámaras, movimiento de las paredes, etc. Reemplaza a la observación por rayos X, con o sin sustancias de contrastre. Midiendo algunas distancias se pueden calcular ciertos valores hemodinámicos, como la fracción de eyección, el volumen residual o volumen de fin de sístole, el flujo a través de válvulas determinadas, etc.

La **ecocardiografia doppler** se basa en el cambio de frecuencia que sufre un sonido o ultrasonido si la fuente emisora se aleja o se acerca de la fuente receptora. Si un auto se acerca, haciendo sonar su corneta, sentiremos que el sonido se hace cada vez más agudo, tiene mayor frecuencia cuando se acerca. El auto viaja, por ejemplo, a 100 km/h y el sonido a 1100 km/h. Como ambos van en el mismo sentido hacia nosotros, hay un "empaquetamiento" de las ondas y la frecuencia aumenta. Cuando el auto pasa, el efecto es inverso y olmos la corneta con un tono más grave, de menor frecuencia. Este efecto Doppler es usado para medir flujos de sangre. Si el chorro (jet) de sangre se dirige hacia el transductor, se registrará un eco tanto más agudo cuanto mayor sea la velocidad de chorro. Si la corriente se aleja del transductor, el eco será tanto más grave cuanto mayor sea la velocidad con que se aleja.

Como se señaló al hablar de métodos invasivos, para determinar el área de una válvula cardiaca por cateterismo hay que medir la diferencia de presión entre las dos cámaras, estimar la velocidad y aplicar la fórmula de Gorlin y Gorlin. Una variante no-Invasiva surge de medir, por Doppler, directamente la velocidad con que la sangre pasa por el orificio de la válvula. Para eso se orienta el haz ultrasónico en la misma dirección y sentido que el chorro de sangre y en la pantalla del osciloscopio del equipo se verán conos o picos cuya longitud será proporcional a la velocidad con que el chorro penetra en la cámara (en el ventrículo izquierdo para la mitral, por ejemplo). Conocida la velocidad, la idea es utilizar el teorema de Bernouilli, donde, suponiendo despreciable la pérdida de energía por viscosidad, al pasar por el orificio habrá una

disminución de la presión y un aumento de la velocidad. La ecuación se puede escribir:

$$P_1 - P_2 = 1/2\ \delta v_1^2 - 1/2\ \delta v_2^2$$

La **velocidad 1**, la que tiene la sangre un instante antes de que comience a pasar por la válvula, puede considerarse nula, con lo que la ecuación quedaría:

$$P_1 - P_2 = 1/2\ \delta v_2^2$$

Supongamos una velocidad, en la mitral estenosada que pusimos como ejemplo al usar la fórmula de Gorlin y Gorlin en el cateterismo, de 202 cm/s y una densidad de la sangre **δ** de 1,05 g/cm^3. La ΔP serla de:

$$\Delta P = 1/2\ .\ 1{,}05\ g\ .\ cm^{-3}.\ (202\ cm/seg)^2 = 21422\ dina/cm^2$$

como 1333 dina/cm^2 = 1 mm Hg, en este ejemplo la ΔP es de 16 mm Hg y el área mitral, aplicando la fórmula de Gorlin y Gorlin, de 1,29 cm^2.

Una fórmula usada es $P = 4\ v^2$, usando **v** en m/s, fundiendo δ y 1/2 y expresando el resultado en mm Hg y no en dinas/cm^2. **Es una "fórmula mágica" que es necesario saber de donde sale.**

El flujo laminar, el flujo turbulento y el número de Reynold

Las descripciones que se han hecho del flujo sanguíneo como resultado de la presión que se aplica y la resistencia que se opone y del flujo viscoso como el deslizamiento, una con respecto a otra, de capas de líquidos, etc. son enteramente válidas siempre que se trata de **flujos laminares**. Supongamos un tubo por el que fluye un liquido y donde marcamos un cierto punto a y otro b en la masa liquida, estando b "corriente abajo" con respecto al punto a. Imaginemos ahora que una partícula pasa por a y luego por b. Si el flujo es **laminar**, podremos afirmar que cualquier otra partícula que, en un momento dado, pase por a deberá pasar por b. Entre ambos puntos hay una **vena liquida**, el flujo es ordenado y toda la energía de la diferencia de presión se usa en propulsar el liquido en la dirección pa - pb. El flujo laminar tiene otra característica: es **silencioso.** ¿Qué es lo contrario a laminar? Que el flujo sea **turbulento**. En ese caso no hay deslizamiento de capas entre sí, el movimiento es desordenado y parte de la energía se gasta en mover las moléculas de agua en direcciones distintas a la dada por la diferencia de presión. Esto hace que la resistencia al flujo sea mayor en un flujo turbulento que en uno laminar. **Un flujo turbulento produce ruido**. Los factores que hacen que un flujo laminar puede transformarse en turbulento están resumidos en el **numero de Reynolds (Re),** donde **δ** es la densidad del líquido, v su velocidad, **r** el radio del tubo y **η** la viscosidad de la sangre. Nótese que al pasar la sangre, por ejemplo, por un sitio estrechado, la velocidad aumenta, pero que muy probablemente haya turbulencia sólo cuando este chorro llega a la parte dilatada (r y v alto). Un médico sospechará una estenosis mitral frente a un **soplo** diastólico auscultable en el foco mitral: la sangre pasa de aurícula a ventrículo, una cámara grande, a través de un orificio reducido. Un paciente anémico puede presentar soplos sistólicos en ausencia de lesión cardíaca por la baja viscosidad de la sangre. El número de Reynolds es adimensional (no tiene unidades) y se considera que si Re es igual o mayor a 1000 (usando unidades cgs), la probabilidad de encontrar turbulencia es muy alta.

$$Re = \frac{\delta\ .\ v\ .\ r}{\eta}$$

PREGUNTAS Y PROBLEMAS

Problema 1

Objetivo:

- Calcular la resistencia de un sistema circulatorio utilizando distintas unidades de resistencia.
- Usar los conceptos de resistencia en serie y en paralelo. Como se señala en el texto, la unidad de resistencia

$$UR = \frac{\text{mm Hg}}{\text{cm}^3/\text{s}}$$ es una unidad híbrida y la unidad del sistema cgs ea

$$UR = \frac{\text{dina}}{\text{cm}^3/\text{s}}$$ Para convertir una en otra se debe recordar que 1 mm Hg = 1333 dina/cm^2

UR = 1 mm Hg . crrr^3 . s = 1333 dina . cm^{-5}. s y también $UR = \frac{\text{mm Hg}}{\text{L./ min}}$

1A **A un paciente se le mide:**

:

- Frecuencia cardíaca: 82/min.
- Gasto cardíaco: 5,5 L/min.
- PAS =115 mm Hg.
- PAD = 75 mm Hg.
- P venosa central (PV): 8 cm H O

Calcule:

- La resistencia periférica (RP) en:

a) $\frac{\text{mm Hg}}{\text{cm}^3/\text{s}}$ b) $\frac{\text{dina/cm}^2}{\text{cm}^3/\text{s}}$ c) $\frac{\text{mm Hg}}{\text{L/min}}$

d) El volumen sistólico en mi/latido..

Lo primero que se debe hacer es tenes las unidades preparadas:

GC = 5,5 L .min^{-1} = 5500 cm3/60 = =91,7 cm^3/s

PAmed = PAD + 1/3 (PAS-PAD) = 75 + 1/3 (115 -75) = 88,3 mm Hg

Como: 1 mm Hg ..... 1333 dina/cm^2

88,3 mm Hg .... . x = 117304 dina/cm^2

PV = 8 cm H_2O. Como 1 cm H_2O.... 1,36 mm Hg

8 cm H_2O..... x = 10,8 mm Hg

Por lo tanto, la **ΔP** será igual a: **PA - PV =** 88,3 - 10,8 = 77,5 mm Hg

Entonces:

a) $RP = \frac{77,5 \text{ mm Hg}}{91,7 \text{ cm}^3/\text{s}} = 0,85 \text{ mm Hg . cm}^{-3} \text{ . s}$

b) $RP = \frac{7704 \text{dina/cm}^2}{91,7 \text{cm}^3/\text{s}} = 1284 \text{ dins , cm}^{-5} \text{ .s}$

c) $Rp = \frac{77,5 \text{mm Hg}}{5,5 \text{ L/min}} = 14,1 \text{ mm Hg . L-1 min}$

d) El volumen sistólico (VS) será igual a: $\mathbf{VS} = \frac{GC}{f} = \frac{5500 \text{ mL/min}}{82 \text{ latidos/min}} = 67 \text{ mL/latido}$

1B El paciente inicia un ejercicio moderado y se mide nuevamente los parámetros hemodinámicos, encontrándose:

- **Frecuencia cardíaca**: 97 latidos/min
- **GC:** 7,5 L/min; **PAS**: 150 mm Hg.
- **PAD**: 82 mm Hg; **PV:** 7 cm H_2O

Pregunta:

a) ¿Cuál será la resistencia periférica del paciente

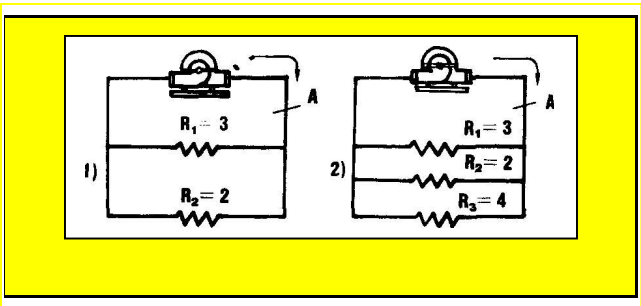
b) ¿Cuáles son las modificaciones más importantes que produce el ejercicio?

Las respuestas correctas están al final del capítulo.

Problema 2

Objetivo: Razonar sobre los conceptos de resistencia en serie y en paralelo.

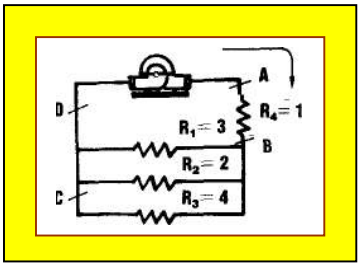
2A Los siguientes esquemas muestran dos modelí sistema circulatorio. Ambos funcionan con una bomba que produce una diferencia de presión de 100 mm Hg. Los valores de resistencia, en UR, son las indicadas. ¿En cuál de los esquemas el caudal que pasa por A será mayor?



Respuesta: Sin utilizar cálculo alguno, podemos decir, por las propiedades de los circuitos en paralelo, que el caudal será mayor en el circuito 2, porque la resistencia total disminuyó, . El caudal Q presión constante, debe ser:

$$Q = 100 / 0{,}92 = 108{,}7 \text{ cm}^3/\text{s}$$

2B Al circuito 2 de la pregunta anterior se le agrega otra resistencia (R4) en serie, con el valor indicado en la figura. ¿Qué pasará con el flujo en A? Obviamente disminuirá, pero ¿a cuánto? No calcule, razone. **La respuesta está al final del capítulo.**



2C En el circuito de la pregunta 2B hay 4 puntos del circuito marcado (A, B, C y D). ¿Cuál es el valor de la presión en cada uno de esos puntos si la presión en A es de 110 mm Hg y la presión en D es 10 mm Hg?

Respuesta: La resistencia total de este circuito es

Rparalelo + R serie = 0,92 + 1 = 1,92 UR El caudal por A, por B y por D será:

$$\mathbf{Q = \Delta P / R\ t = 100/1{,}92 = 52\ cm^3/s}$$

Como en **A** hay 110 mm Hg y en R4 caen 52 mm Hg, es evidente que en el punto **B** la presión será de

$$110\text{-}52 = 58 \text{ mm Hg}$$

y la presión es **C** y **D** es de 10 mm Hg..

2D Siguiendo con el modelo, con 3 resistencias en paralelo y 1 en serie, ¿cuál será el caudal en R1, R2 y R3?

Respuesta La diferencia de presión para estas 3 resistencias es la misma e igual a la diferencia de presión entre el punto B yC.

$\mathbf{\Delta P}$ = 58 - 10 = 48 mm Hg y el caudal en R1 será: $\mathbf{Q_{R1}} = \frac{48}{3} = 16 \text{ cm}^3/\text{s}$

El caudal en R2 será: $\mathbf{Q_{R2}} = \frac{48}{2;} = 24 \text{ cm}^3/\text{s}$

El caudal en R2 será: $\mathbf{Q_{R2}} = \frac{48}{4} = 1\,2 \text{ cm}^3/\text{s}$

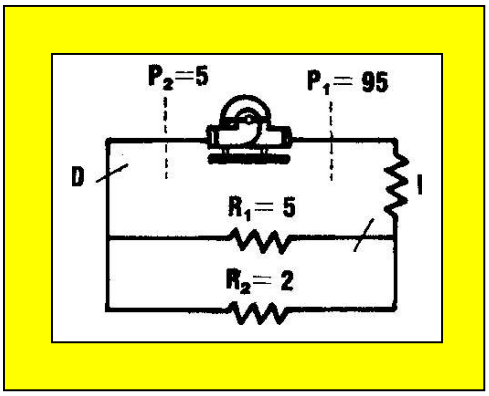
La **suma** de los caudales por estas 3 resistencias en paralelo debe ser igual al caudal en A, B y D.

Veamos:

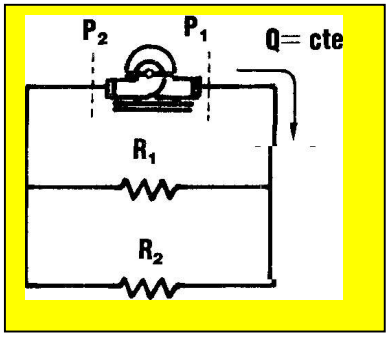
Q = 16 + 24 + 12 = 52 cm^3 /s → Es cierto, por lo que hemos hecho bien el cálculo.

2F En el circuito de la figuram calcule : a) El caudal en D; b) El caudal en R1

Respuesta: al final del capítulo



Prueba de autoevaluación



Pregunta 1) El siguiente es un circuito equivalente al circulatorio de un hombre. Si el corazón trabajara ai constante y, por alguna razón, la resistencia R1. aumentara al doble y la resistencia R disminuyera 4 veces, la presión a la salida de la bomba:

a) Aumentaría a un poco más del doble.

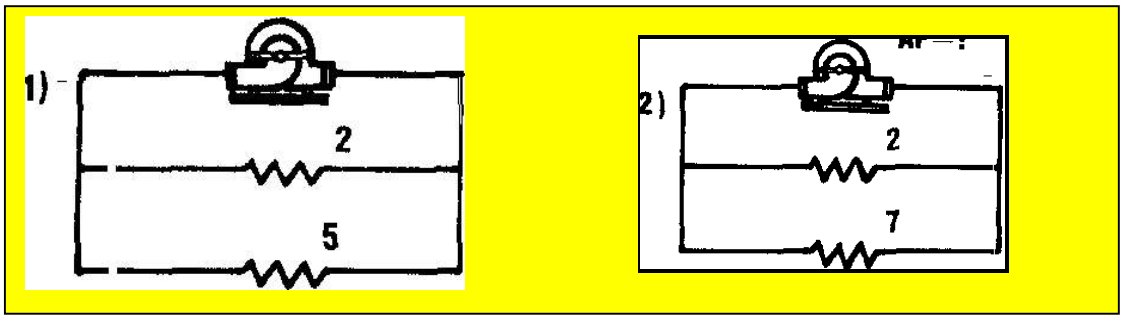
b) Permanecería constante.

c) Disminuiría a un poco más de la mitad.

d) Aumentaría más de 4 veces.

e) Disminuiría más de 4 veces.

Pregunta 2) A continuación hay dos circuitos que simulan un istema circulatorio. En el esquema 1 hay una diferencia de presión de 100 mm Hg y dos resistencias en paralelo de 2 5 UR (unidades de resistencia). En el esquema 2 las resistencias valen 2 y 7 UR. Indique qué diferencia de presión debe producir la bomba para que el caudal a la salida de la bomba en el circuito 2 sea igual al caudal a la alida de la bomba en el circuito 1.



a) 90 mm Hg.
b) 92,5 mm Hg.
c) 100 mm Hg.
d) 108,8 mm Hg.
e) 121 mm Hg.

Pregunta 3 En una poliglobulia (aumento del número de eritrocitos) se podrá encontrar:

a) Aumento de la viscosidad sanguínea y la presión arterial.
b) Disminución de la viscosidad sanguínea y la presión arterial.
c) Aumento de la viscosidad sanguínea y disminución de la presión arterial.
d) Disminución de la viscosidad sanguínea y aumento de la presión arterial.
e) Aumento de la presión arterial sin cambio en la viscosidad sanguínea.

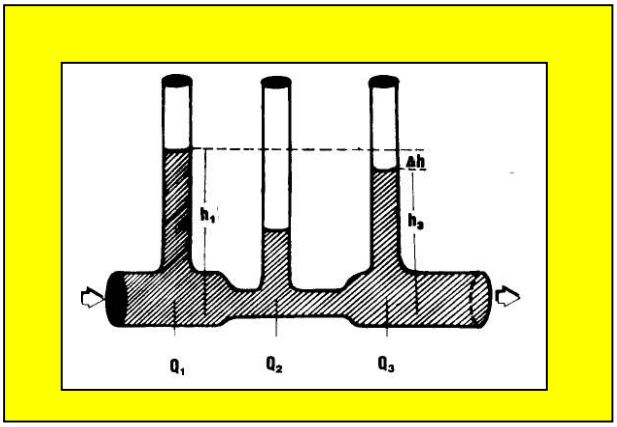
Pregunta 4 La velocidad de la sangre en un capilar es:

a) Mayor que en la aorta porque el radio es menor.
b) Menor que en la aorta porque el roce es mayor
c) Igual que en la aorta porque el caudal es el mismo
d) Mayor que la aorta porque la viscosidad es menor
e) Menor que en la aorta porque el área de todos los capilares es mayor

---

Pregunta 5 El esque muestra un tubo de Venturi usado para mostrar las leyes hemodinámicas. De él se puede decir:

a) Si el caudal es muy alto, la diferencia de altura (Δh) puede desaparecer.
b) El caudal será menor en la parte estrechada y mayor en la parte de mayor diámetro.
c) Si la viscosidad del líquido es mayor, la diferencia (Δh) también será mayor
d) La ecua;ión de continuidad no se puede aplicar para calcular el cambio de velocidad en la parte inicial y en la a parte estrechada.
e) La presión cinemática es la misma en la parte estrechada y en la parte de mayor diámetro.



Pregunta 6. En la ecuación de Poiseuille, la resistencia R está dada por:

a) $R = \frac{\pi r^4}{8 \cdot l \cdot N}$ b) $R = \frac{\Delta P \cdot r^4}{8 \cdot l \cdot N}$ c) $R = \frac{8 \cdot l \cdot \eta}{\pi r^4}$

d) $R = \frac{\pi r^4}{Q}$ e) $R = \frac{Q \cdot l \cdot \eta}{\pi r^4}$

Pregunta 7) La curva deFtrank, se construye colocando en el eje x y en el eje y:

	eje x	**eje y**
a)	**PDF**	**PSV**
b)	**VDF**	**PSV**
c)	**PSV**	**PDF**
d)	**VDF**	**PDF**
e)	**VDF**	**PSV**

Pregunta 8 La curva deStarling se construye colocando en el eje x y en el eje y:

	eje x	**eje y**
a)	**PDF**	**PSV**
b)	**VDF**	**VDF**
c)	**PSV**	**PDF**
d)	**VDF**	**PDF**
e)	**VDF**	**PSV**

Pregunta 9 La ruptura de una aneurisma aórtico, se debe a que

a) La velocidad de la sangre es menor, la presión contra la pared es menor y la tensión que debe desarrollar la pared, debido al mayor diámetro, es menor. j

b) La velocidad de la sangre es mayor, la presión contra la pared es menor y la tensión que debe desarrollar la pared, debido al mayor diámetro, es menor.

c) La velocidad de la sangre es menor, la presión| contra la pared es menor y la tensión que debe desarrollar la pared, debido a la menor presión, es menor.

d) La velocidad de la sangre es menor, la presión contra la pared es mayor y la tensión que del desarrollar la pared, debido al mayor diámetro es mayor**.**

Pregunta 10 Una buena manera de evaluar la contractilidad miocárdica es medir, en la fase isométrica sistólica, la:

a) dP/dv

b) dV/dt

q) dp/dt

d) dQ/dV

e) dV/dP

RESPUESTAS

Problema 1B: **a) RP = 0,76 mm Hg . cm^3 . s = 1015 dina . cm^{-5}. s = 12,7 mm Hg . L^{-1}. min**

b) Aumento de la frecuencia cardíaca - Disminución de la resistencia periférica
Aumento del gasto cardíaco - Aumento de la PAS y PAD

Problema 2B **Aproximadamente a la mitad, porque la resistencia aumentó casi al doble.**

Problema 2D **Q en D =14 cm^3/s ; Q en R = cm^3/s**

Prueba de autoevaluacion

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
c	d	a	e	c	c	d	e	e	c

La hipertensión arterial: ¿una enfermedad o un factor de riesgo?

Se considera que un adulto o un niño es un hipertenso si, midiéndole la presión arterial por el método indirecto, se le encuentra, en reposo, presiones superiores a valores establecidos por consenso de expertos y sociedades médicas. Así, para mayores de 18 años, el *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment (VII JNC*) estableció la clasificación siguiente, en donde los valores deben tomarse como uno u otro. El uso de la palabra ***Prehipertensión*** y la de ***Etapa 1 o 2*** está indicando que la hipertensión arterial es una condición evolutiva y quien tenga prehipertensión debe ser tratado par evitar su evolución a las etapas siguientes y regresar a la situación "Normal" ¿Por qué importa controlar la PA? Porque la hipertensión es un **factor de riesgo** para enfermedades cardiovasculares. Un hipertenso no tratado será más propenso a tener accidentes cerebro-vasculares (ACV), insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, esclerosis renal o encefalopatía hipertensiva. La hipertensión, por lo general, no da síntomas o son tan vagos que nadie, ni el paciente ni el médico puede diagnosticar la hipertensión por lo que el paciente describe. La toma periódica de la presión arterial (consulta médica, medicina vial, medicina laboral, etc.) permite encontrar a los hipertensos. Encontrar a los hipertensos es fundamental porque, independientemente de la causa que provoque la hipertensión, la expectativa de vida de un hipertenso está disminuida con respecto a la de un normotenso. De este modo, lo que llamamos hipertensión es muchas veces lo determinante, lo que produce la lesión, pero siempre es un factor de riesgo, que puede y debe ser disminuido. La hipertensión puede ser secundaria a una lesión renal, a una hipersecreción de ciertas hormonas (adrenalina, corticoides, tiroidea), a una coartación de aorta o a los trastornos de la toxemia gravidica. En este caso, la hipertensión será un signo de la enfermedad de base **(hipertenaión secundaria)**. Sin embargo, **todas** estas causas de hipertensión son sólo un 5% de todos los casos. La gran mayoría de los pacientes, al no encontrársele, hasta ahora, origen o causa, deberán ser clasificados como teniendo una **hipertensión esencial**, o idiopática. Hay muchas y muy interesantes teorías para explicar la hipertensión esencial, pero lo importante es entender que un hipertenso mejora su expectativa de vida, disminuye su factor de riesgo, si es tratado. ¿Cómo? Es ya un problema médico y las medidas irán desde dieta, disminución de peso, ejercicio, cambio de hábitos hasta acciones farmacológicas. Lo difícil de esto es que: a) por lo general el paciente se siente bien con su hipertensión; b) muchas de las drogas usadas tienen efectos secundarios (depresión, impotencia, hipopotasemia, somnolencia, etc.) y c) el tratamiento es de por vida y el costo de las medicinas, en especial las más nuevas y eficaces, es elevado. ¿Gastar, sentirse mal, para algo que no se siente? La gran mayoría de los pacientes abandona el tratamiento y éste si que es un problema de salud pública no resuelto.

	PAS mm Hg	PAD mm Hg
Normal	< 120	< 80
Prehipertensión	120-129	80-89
Etapa 1	140-159	90-94
Etapa 2	≥ 160	≥ 100

La inevitable hipertensión de la jirafa

La jirafa es, sin duda un animal muy hermoso y único, pero plantea dos problemas hemodinámicos muy interesantes: a) ¿cómo llega la sangre a una cabeza ubicada de 2,5 a 3 metros por encima del corazón? y b) ¿cómo no se forman edemas en unas patas que están a 2 a 2,5 metros por debajo del corazón? La jirafa tiene una presión arterial, en reposo y medida a nivel de la aorta, de 240/180 mmHg. En posición de pie y con la cabeza erguida, la presión carotidea, medida allá arriba, a nivel del ángulo de la mandíbula, es de alrededor de 130/80. Si calculamos la presión ejercida por la columna liquida de la carótida como $P = h \cdot g \cdot \delta = 250$ cm. 980 m/s^2 . 1,05 g/cm^3 = 2,5 . 10^5 dina/cm^2 = 193 mm Hg y la restamos a la presión aórtica es fácil entender que la jirafa es "hipertensa" a nivel de su eje flebostático, pero que su cerebro recibe sangre con una presión no mayor a la del hombre que tiene la cabeza a 30 cm del corazón. Pero, atención, esto es cierto mientras mantenga el cuello hacia arriba... ¿y cuándo baja la cabeza para beber agua? Ya el cálculo no sirve y la pregunta es ¿cómo es que no tiene edemas, rupturas vasculares y hemorragias en los ojos o el cerebro? Como la sangre de la jirafa no tiene ninguna característica especial (su presión oncótica es de 27 mm Hg) se ha buscado una explicación en la estructura de los vasos sanguíneos (paredes más gruesas, menor permeabilidad capilar, un sistema de contracorriente en el cuello, etc.), sin que se haya llegado a conclusiones definitivas. Por su parte, la presión arterial sistólica en las patas es del orden de los 250 mm Hg, mientras que la presión venosa está en los 150 mm Hg. Una característica muy importante es que la piel forma allí un manguito muy apretado y poco elástico, lo que permitirla que se desarrollara una presión tisular positiva de cierta magnitud. La jirafa usa, entonces, "medias elásticas" o un traje G, como el de los pilotos de combate. Lo cierto es que hay pocos trabajos experimentales y poca información sobre estos mecanismos tan especiales de las jirafas.

Lecturas recomendadas

- Physiology of the hearth. AM Katz. Lippincot Willams & Wilkins, 3ra. Edición, Philadelphia, 2001

- Physiology. RM Barnes, MN Levy. 4ta. Edición. St. Louis, 1998

- ***Un clásico:*** Physiology and Biophysics. Ruch T.C., Patton H.D. W.B. Sounders Co. Filadelfia 1966 (hay otras ediciones***)***

FIN Capítulo 9

Capítulo 10 parte 1/3

10.1 LOS TEJIDOS EXCITABLES

Si usted esta caminando descalzo por la playa y pisa una colilla de cigarrillo encendida, lo habitual es que retire rápidamente el pie, sienta el dolor tan típico de la quemadura, grite ¡ay! y mentalmente insulte a quien dejo eso allí. Todo esto ocurre, naturalmente, por conducción de la información (la sensación de quemadura) a través de vías nerviosas y su procesamiento en el sistema nervioso central (cerebro y medula espinal). Se puede separar, si se quiere, el proceso en dos: un acto involuntario, reflejo, de retirar el pie, sin intervención del cerebro, y la percepción de quemadura, con su consecuente respuesta emotiva, ahora si con participación cerebral. Mientras que una respuesta hormonal llega a las células blanco, viajando por vía sanguínea, segundos o minutos después de que se haya producido el estimulo y la liberación de las moléculas de la hormona por la glándula de secreción endocrina, el viaje del pie a la medula y de la médula a los músculos de la pierna se hace, por vía nerviosa, en fracciones de segundo. Aunque varia de acuerdo al tipo de fibra nerviosa involucrada, se puede tomar, corno promedio, una velocidad de conducción en un nervio en alrededor de 30 metros por segundo (s), de modo que para llegar del pie a la medula en el ámbito de la 5a. vértebra lumbar (1 metro aproximadamente) se requerirán 0,033 s. Si bien es muy fácil y cómodo asimilar nervios con cables eléctricos, hay que recordar que allí la conducción se hace a la velocidad de la luz ($3 . 10^8$ m/s) y que un 1 metro seria recorrido en 3,3 nanosegundos, cosa que, por el momento, esta reservada a los robots o como se veía años atrás, el hombre nuclear" de la televisión.

INDICE. Parte 1	Páginas
10.1 LOS TEJIDOS EXCITABLES	1
10.2 EL POTENCIAL DE ACCION: LOS HECHOS	3
10.3 LOS PERIODOS REFRACTARIOS ABSOLUTO Y RELATIVO	
- Microelectrodos	4
- Voltímetro de alta impedancia	4
- Osciloscopio de rayos catódicos...	6
-- El cicuito de registro	7
- La ley del todo o nada	9
10.4) LAS FASES DEL POTENCIAL DE ACCIÓN Y LOS POST-POTENCIALES	10

Volviendo al cigarrillo *y* el pie, retirar el pie *y* la pierna es, como se dijo, un acto involuntario en el que participa un **arco reflejo** formado por un **transductor** (T) (Fig. 10.1) ubicado en la piel del pie, las fibras nerviosas **aferentes** del nervio plantar, rama del tibial, rama del ciático. Estas son fibras sensitivas que provienen de **neuronas** unipolares ubicadas en el **ganglio dorsal** de la raíz L5 y que, en la médula, hacen **sinapsis** con otras neuronas **(interneuronas**), para llegar a las neuronas motoras de la raíz anterior *y,* por fibras **eferentes** del nervio ciático *y* femoral, llegar a otra sinapsis, la **unión neuromuscular** y a los músculos de la pierna y el pie. En este arco han participado estructuras muy diversas, pero que reúnen la característica común de ser **tejidos excitables**. Veremos que este nombre se reserve a los tejidos que responden a un estimulo con un PA

El reflejo que se ha descrito es llamado reflejo de retracción y ocurre sin intervención del cerebro, como lo demuestra el experimento clásico de seccionar un sapo en dos y sumergir una de las patas en ácido: la pata se retraerá rápidamente y permanecerá retraída un cierto tiempo. En su caso, será por vías ascendentes, diferentes a las del simple arco, que la información llegará al cerebro y usted tendrá la sensación de quemadura.

Esto que se acaba de hacer es simplemente una descripción del arco reflejo pero no nos dice nada sobre **cómo** ocurren las cosas. El transductor es una estructura capaz de transformar una forma de energía en otra. En este caso, de calórica a nerviosa. Como producto de la transducción se genera PA (Fig. 10.2) que, a su vez, genera otro potencial de acción, que a su vez genera otro y otro a lo largo de las fibras nerviosas, propagándose hasta llegar a la primera **sinapsis** medular. Allí el potencial de acción no puede pasar directamente a la próxima neurona, pero promueve, en el **botón presináptico**, la liberación de un **neurotransmisor** (**NT**) que producirá, ahora sí, un PA en la **estructura postsinaptica**. El potencial generado se propagara hasta alcanzar otra sinapsis en el asta posterior de la medula. Allí habrá una nueva liberación de

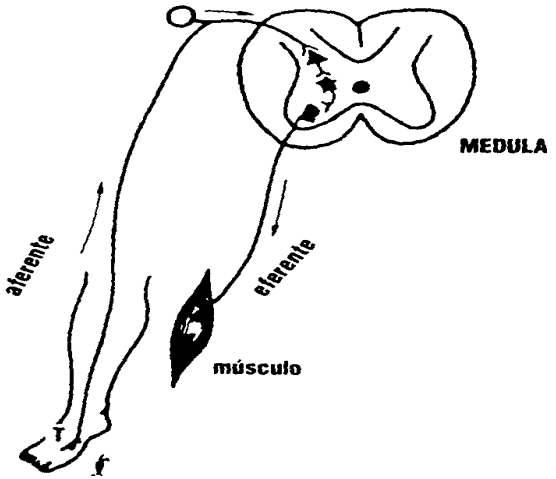


FIG. 10.1: EL CALOR DE UN CIGARRILLO INICIA UN REFLEJO DE RETRACCION A PARTIR DE UN TRANSUDUCTOR (T) UBICADO EN LA PIEL

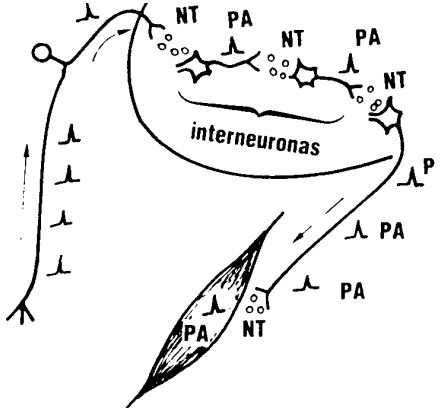


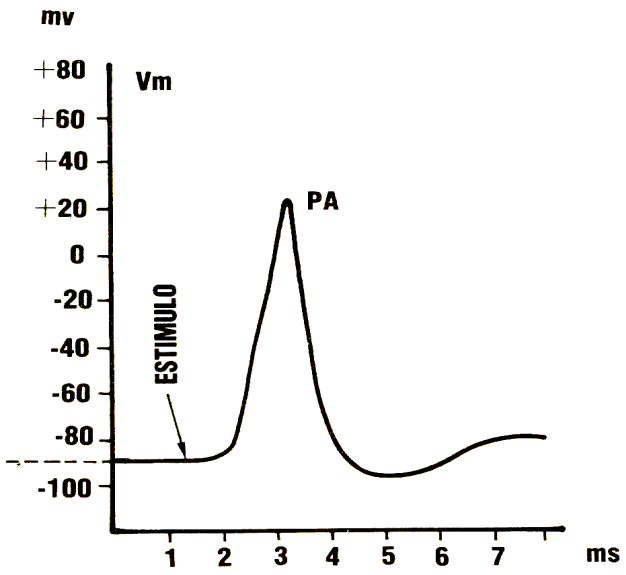
FIG. 10.2: PROPAGACION DEL IMPULSO NERVIOSO POR MEDIO DE POTENCIALES DE ACCION (PA) Y LIBERACION DE NEUROTRANSMISORES (NT) A LO LARGO DEL ARCO REFLEJO. EL PA EN EL MUSCULO DETERMINA SU CONTRACCION.

neurotransmisor, un nuevo potencial de acción, nueva conducción y luego de pasar por varias sinápsis, se llegará a la neurona motora del asta anterior. Allí habrá un nuevo PA que genera más PA y la conducción de impulso nervioso en la **unión neuromuscular,** la sinápsis que vincula el nervio con el músculo. El PA provoca allí la liberación del NT en el botón presináptico que determina la generación de otro PA, ahora en el músculo. Este potencial se propaga por el **retículo sarcoplásmico** y determina la liberación del ion calcio, con lo que se pondrá en marcha el mecanismo de la contracción muscular (se verá en el Cap.12)

Como se ve, hay muchos pasos y muchos procesos que hay que entender, pero hay algo que es común al nervio, a la sinápsis y al músculo y que es la base de este complejo mecanismo**: el potencial de acción**, la propiedad de las **células excitables.**

10.2 EL POTENCIAL DE ACCION, LOS HECHOS

1) Cómo se registra un potencial de acción. El PA es un cambio en la diferencia de potencial que existe, normal y espontáneamente, a través de de la membrana celular entre el intra y el extracelular en las células excitables. Esta diferencia de potencial no es mas que el potencial de membrana (Vm) que ya conocemos y que en estas células se llama **potencial de reposo.** El **cambio en el potencial**, el PA, como se ve en la figura 10.3, ocurre como respuesta a un **estímulo** y es **rápido, breve transitorio** y de un valor del órden de los milivoltios (**mV**). Por estas características se necesita, para verlos y medirlos, contar con dos elementos que ya señaláramos para las células no-excitables: a) **microelectrodos**, b) un **voltímetro de alta impedancia** y c) algo nuevo, que se necesita para células excitables: un **osciloscopio**



FIG, 10:3 EL POTENCIAL DE ACCION A CONSECUENCIA DE UN ESTÍMULO. HAY UN CAMBIO RAPIDO Y TRANSITORIO DEL POTENCIAL DE MEMBRANA (Vm) DE UNA CELULA EXCITABLE

a) Microelectrodos. Por lo general se usan micropipetas formadas por un tubo de vidrio de unos pocos milímetros de diámetro con la punta estirada y adelgazada por calor hasta un diámetro de 0,5 µm. Se llenan de una solución conductora como el KCl 3 mol/L. Debe entenderse que estos electrodos deben penetrar en el interior de células que tienen diámetros del orden de los micrómetros (700 µm en el axón gigante del calamar, 130 µm en una fibra muscular del músculo sartorio de la rana, 40 µm en una fibra de músculo esquelético de gato, 3 a 30 en una fibra de un nervio mielínico de sapo o menos de 10 µm en una fibra de nervio safeno de gato) por lo que deben ser de punta delgada, muy afilada y que se manejarán con micromanipuladores bajo microscopio.

b) **Voltímetro de alta impedancia**. Un voltímetro es un dispositivo como muestra la Fig. 10.4. En este caso se está midiendo el voltaje de una pila de linterna. La diferencia de potencial de la pila (1,5 V) hace pasar una cierta corriente eléctrica (i) que mueve la aguja del voltímetro.

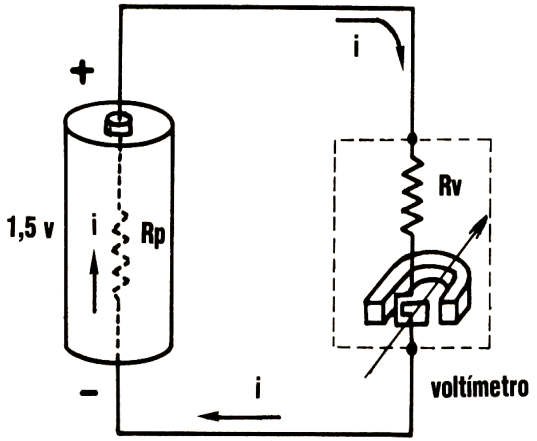


Fig. 10.4 EL VOLTAJE DE UNA PILA SE MIDE HACIENDO PASAR UNA CORRIENTE (i) POR UN VOLTÍMETRO DE RESISTENCA INTERNA Rp. LA EXACTITUD DE LA MEDIDA DEPENDE DE LA RELACION Rv/Rv

El valor de esa corriente esta dado por la resistencia del voltímetro (Rv) *y* por la resistencia interna de la pila (Rp). Imaginemos que Rv = 15000 ohm y Rp = 1 ohm. Como Rv y Rp están en serie, la resistencia total Rt será de 15001 ohm *y* la corriente que pasa por el circuito será:

$$i = \frac{V}{Rv + Rp} = \frac{1{,}5\ V}{15001\ ohm} = 9{,}99 \cdot 10^{-5}\ A$$

¿Qué diferencia de potencial hay entre los extremos de la resistencia del voltímetro y qué diferencia de potencial hay en la resistencia de la pila mientras se esta haciendo la lectura? El voltaje en Rv (Vv) será:

$$Vv = i.\ Rv = 9{,}99 \cdot 10^{-5}\ A \cdot 15000\ ohm = 1{,}4985\ V$$

El voltaje en la pila (Vp) será: $Vp = i.\ Rp = 9{,}99 \cdot 10^{-5}\ A.\ 1\ ohm = 9{,}99 \cdot 10^{-5}\ V = 0{,}99\ \mu V$

Esto, en la jerga eléctrica, se resume diciendo que prácticamente todo el voltaje "cae" en el voltímetro y nada en la pila, de modo que voltímetro lee correctamente el voltaje de la pila. Veamos ahora que pasaría si la pila tuviera 1,5 V pero con una resistencia interna de1 Mohm (1 megaohm = 10^6 ohm):

$$Rt = Rv + Rp = 15000 \text{ ohm} + 10^6 \text{ ohm} = 1015000 \text{ ohm}$$

$$I = \frac{1,5 \text{ V}}{1015000 \text{ ohm}} = 1,478 \cdot 10^{-6} \text{ A}$$

En el voltímetro caerán

$$Vv = i \cdot Rv = 1,478 \cdot 10^{-6} \text{ A} \cdot 15000 \text{ ohm} = 0,022 \text{ V}$$

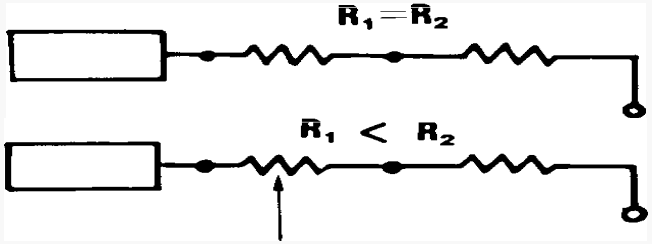
Y en la pila caerán

$$Vp = i \cdot Rp = 1,478 \cdot 10^{-6} \text{ A} \cdot 10^6 \text{ ohm} = 1,478 \text{ V}$$

Ahora diremos que prácticamente todo el voltaje cae en la pila y nada en el voltímetro, por lo que el voltímetro esta leyendo **incorrectamente** el voltaje de la pila. Esto es lo que pasa cuando se quiere medir el voltaje en las fibras musculares y nerviosas: la resistencia de la membrana celular y de los microelectrodos usados es del orden de los 10 a 50 Mohm. Hay que usar, **obligatoriamente,** voltímetros con alta resistencia para que la lectura sea correcta. ¿Cuál es, entonces, el voltímetro **ideal?** Pues aquel que tiene una resistencia interna infinita, en el que se mida un voltaje sin que circule corriente por el voltímetro. Esto es, por supuesto, un concepto teórico, pero electrónicamente se logran voltímetros (**amplificadores**) con Rv mayores a 10^{12} ohm y por donde circulan corrientes del orden de los picoamperes (10^{-12} amperes). El termino **alta impedancia** se usa para indicar que esa alta resistencia no sólo existe para corriente continua sino también para cambios rápidos de potencial (Ver la Nota Aparte: QUE ES UN AMPLIFICADOR)

QUE ES UN AMPLIFICADOR

Todos hemos usado un **amplificador** para escuchar música grabada en una cinta o disco y la idea es aumentar la magnitud de la **señal**, en este caso la proveniente de la cabeza reproductora. La base de un amplificador es la existencia de una **fuente de poder** (pilas o rectificadores que produzcan corriente continua) y una **resistencia** que pueda ser modificada por efecto de la señal.



Si en la figura superior hay una V de 10 V y la resistencia total de 100.000 ohm, la corriente que pasa es de 0,1 mA. En la primera resistencia caen 5 V y en la segunda también 5 V. Ahora, en la de abajo, una señal de 10 mV "entra" en la resistencia de izquierda y hace que esa resistencia caiga a 10.000 ohm. La corriente será de 10 V/60.000 ohm = 0,166 mA y en la primera resistencia habrá una ΔV de 0,166 V y en la segunda una ΔV de 9,834 V. Ese **cambio** en la diferencia de potencial de la segunda resistencia se puede registrar, enviar a una corneta o a cualquier otro sistema. Lo importante es que es casi 1000 veces mayor que el voltaje de la señal y eso es amplificación. La resistencia que se modifica con la señal es un transistor o cualquiera de los dispositivos electrónicos existentes.

c) **Osciloscopio de rayos catódicos:** Para registrar el potencial de membrana de una célula no-excitable o el potencial de célula excitable, pero **en reposo**, bastaría conectar el voltímetro de alta impedancia a un registrador mecánico, con un papel que mueva a velocidad constante y una plumilla con tinta. Para **potenciales de acción** esto no es posible ya que el cambio de potencial es rápido y breve y el simple roce de las partes del registrador harían imposible un registro fiel. El **osciloscopio rayos catódicos** consta de un tubo al vacio, una fuente de electrones acelerados y una pantalla de fósforo (Fig. 10.5). El haz de electrones produce un punto luminoso en la pantalla que puede moverse hacia arriba o abajo, hacia la derecha o la izquierda gracias a las placas de deflexión vertical y horizontal. Como los electrones tienen carga negativa, dándole un voltaje positivo a la placa superior (**a** en la Fig. 10.5) el haz y el punto se irán hacia arriba, hacia la derecha si la placa positiva es la **d**, etc. Lo habitual es que las placas de deflexión horizontal estén conectadas a un circuito electrónico que lleva el haz de izquierda a derecha y lo devuelve automática rápidamente de derecha a izquierda. Esto se llama **barrido** del osciloscopio y se puede comparar con el movimiento del papel en un registrador: para registrar un fenómeno rápido: el barrido debe tener una alta velocidad, ser rápido. La **señal** proveniente del amplificador se conecta a las placas de deflexión vertical de modo que el movimiento hacia arriba y hacia abajo será una medida del voltaje y el movimiento horizontal una medida del tiempo. La ventaja del osciloscopio es que no hay partes mecánicas, no hay inercia y el registro es fiel. Un problema frecuente es como dejar un documento, un verdadero registro en papel, de lo que ocurre en pantalla. Los osciloscopios actuales tienen memoria de pantalla, un sistema electrónico que fija, graba, lo que se mostró en la pantalla. Esta imagen "congelada" se puede fotografiar, registrar o grabar fácilmente.

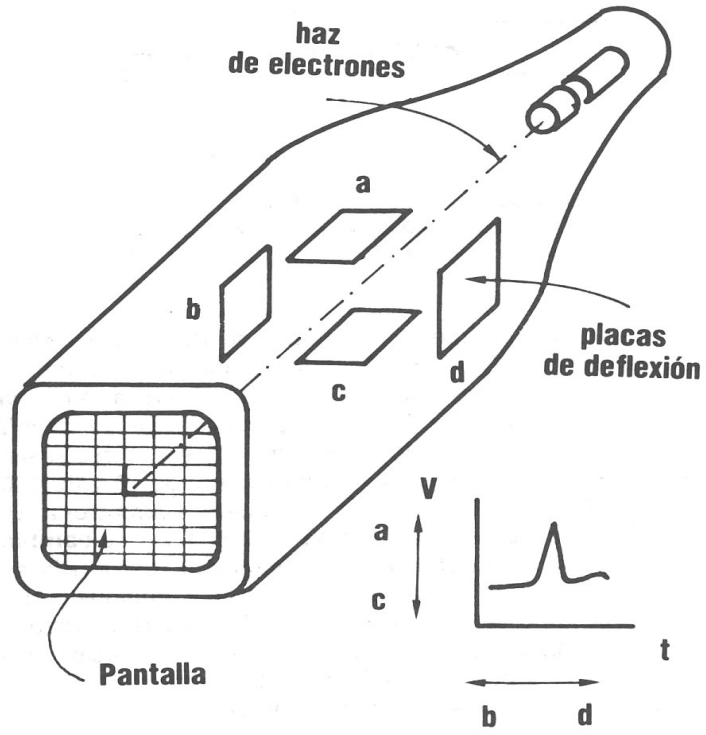


Fig. 10.5 OSCILOSCOPIO DE RAYOS CATÓDICOS USADO PARA REGISTRAR UN PA (Explicación en el texto)

- El circuito de registro

Con el microelectrodo montado en su micromanipulador, el voltímetro y el osciloscopio se arma, con cables, el circuito que muestra la Fig. 10.6. El circuito se cierra con un electrodo extracelular que, como ya se señaló en el Cáp. 2, esta siempre conectado a tierra y será tornado como referencia o potencial cero. En la platina del microscopio está nuestra preparación. Se trata, por lo general, de trozos de nervio o de músculo y, como tales, están formados por cientos de axones o de fibras musculares. Para medir el potencial de acción hay que poner un electrodo en el interior de un axón o una fibra y el otro en el extracelular, por lo general una solución Ringer en la que la preparación esta sumergida. Aunque estas estructuras se ven al microscopio, solo es necesario ir, lentamente, bajando el microelectrodo hasta que su punta entre en contacto con a solución externa. Entre este electrodo y el electrodo de referencia ese leerá, en el osciloscopio, una diferencia de potencial de 0, ya que ambos están en la misma solución. Seguimos ahora moviendo el micromanipulador hasta quo la punta de la pipeta perfore la membrana celular. Será muy fácil ver cuando esto ocurre ya que, en ese momento, el potencial leído en el osciloscopio salta de 0 mV al potencial de membrana (Vreposo) (Fig. 10.7) que es de -60 a 90 mV, de acuerdo al tipo de célula. Si no hacemos nada mas, el potencial queda estable en ese valor y diremos que ese es el **potencial de reposo** de esa célula excitable. Si aplicamos a la célula un estímulo y este es de suficiente magnitud, aparecerá en la pantalla del osciloscopio el potencial de acción. Pasado ese PA, el potencial de membrana regresa al potencial de reposo y se puede disparar otro potencial de acción.

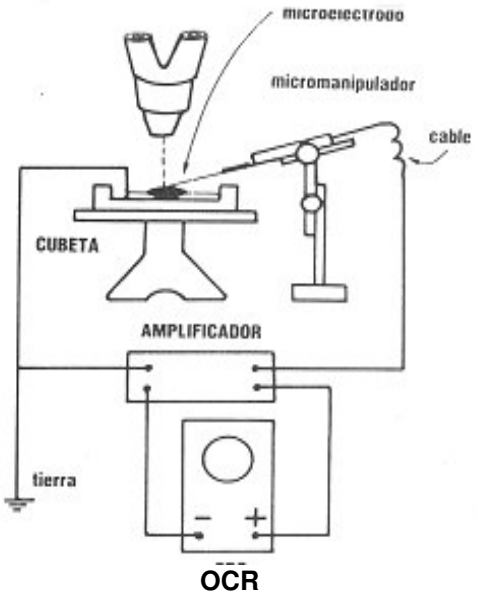


Fig: 10:8. EL CIRCUITO DE REGISTRO DEL POTENCIAL DE MEMBRANA USANDO UN MICROELECTRODO QUE PENBTRA EN EL IC, MIENTRAS EL OTRO ELECTRODO PERMANECE EN EL EC Y CONECTADO A TIERRA (OCR: osciloscopio de rayos catódicos)

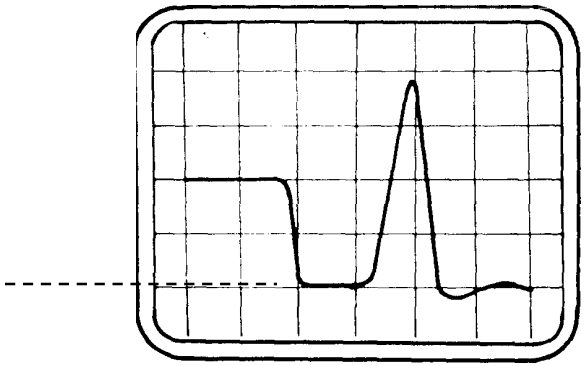


Fig. 10.7 PANTALLA DE OCR. EL PRIMER SALTO ES EL Vreposo Y DESPUÉS APARECE EL PA SI HUBO UN ESTIMULO SUFICIENTE.

2) Cómo se dispara un potencial de acción

Para que se dispare un potencial de acción tiene que haber un

mecánico, sonoro, lumínico, químico o el6ctrico de acuerdo al tipo de fibra y de transductor fisiológico. Lo importante es que ese estimulo disminuya en un cierto valor la amplitud del potencial de reposo, que lo lleve de, **por ejemplo,** de -90 mV a -60 mV. Esto es una **despolarización**, ya que esta acercando el potencial de reposo al valor cero.

De todos los tipos de estímulos señalados el más fácil de usar, en condiciones experimentales definidas, es el eléctrico, ya que se pueden regular, usando un **estimulador**, variables como voltaje, intensidad y tiempo (Ver la Nota Aparte: ¿LOS ESTIMULOS ELECTRICOS SON VOLTAAJE, INTENSIDAD 0 CARGAS?).

Para aplicar un estimulo eléctrico se necesita otro electrodo que "inyecte" corriente a la fibra. En la Fig. 10.8 se ve este otro electrodo, llamado de **estimulación** (E). En el panel a) de la figura no hay paso de corriente por E y el electrodo de registro (R) solo lee el potencial de reposo (Vreposo), que se ve en el osciloscopio como un trazo horizontal. Si ahora se hace pasar por E una corriente de modo que la punta del electrodo intracelular sea (+) (panel b), habrá un pasaje de corriente del IC al EC a través de la membrana. Como la membrana tiene una cierta resistencia, mientras la zona cercana a la punta del electrodo E en el lado IC es (+), la zona cercana a la punta del microelectrodo, pero en el lado EC, es ahora (-). Como el interior celular es, en reposo, negativo, esta disposición hace que el potencial, en ese lugar, se haga **menos negativo** y la membrana se **despolarice**. Eso se ve en la pantalla del osciloscopio como un escalón hacia arriba que dura lo que dura el estimulo. Al interrumpirse el estimulo el potencial vuelve al potencial de reposo. Si se invierte el sentido de la corriente inyectada y la punta del microelectrodo se hace negativa, la membrana se **hiperpolariza**, se aleja del valor cero. También aquí el potencial vuelve al valor del potencial de reposo cuanto se interrumpe el estímulo.

Esta despolarización o hiperpolarización por el pasaje de una corriente podría también aplicarse a una célula del epitelio renal o intestinal, una célula no-excitable y nunca obtendremos un PA. ¿Cuándo aparece, entonces, la respuesta de una célula muscular o nerviosa? Imaginemos una célula excitable que es **despolarizada** con un **pulso** de corriente **i** que hace que su potencial pase de -90 mV a -80 mV. Luego otro i que lo lleve

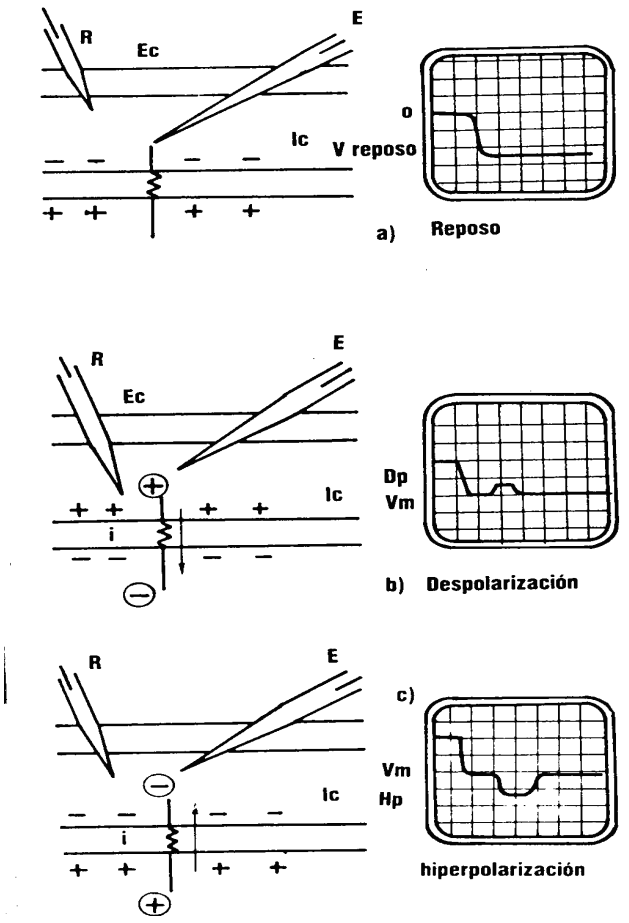


FIG. 10.8 UTILIZACIÓN DE 2 ELECTRODOS E: ELECTRODO DE ESTIMULACION ; R: ELECTRODO DE REGISTRO; Ec: EXTRACELULAR: Ic : INTRACELULAR a) SE REGISTRA EL POTENCIAL DE REPOSO; b) POR E SE INYECTA UN PULSO DESPOLARIZANTE SUBUMBRAL; c) POR E SE INYECTA UN PULSO HIPERPOLARIZANTE

de -80 mV a -70 mV y luego otro de -70 mV a -60 mV (Fig. 10.9).

¿Que diferencia hay entre ellos? Los dos primeros despolarizaron, pero no dispararon el potencial de acción. El tercero sí disparó el potencial de acción porque, se dice, supero **el potencial umbral**. Los potenciales entre -90 mV y -70 mV son **subumbrales** y lo que ocurre allí es lo mismo que ocurriría en cualquier circuito con una resistencia y un capacitor.(Fig. 10.0)

Cuando el potencial de membrana esta, por efecto de nuestro estimulo, entre -69 mV y -60 mV aparece un fenómeno totalmente nuevo: bruscamente el potencial de la membrana celular se acerca a cero, lo supera, se hace positivo, llega, en este ejemplo, a unos +20 mV y, sin que nosotros hagamos nada, el ascenso se interrumpe y el potencial vuelve a su potencial de reposo. Todo ese proceso dura, dependiendo del tipo de célula excitable, entre 2 y 200 milisegundos.

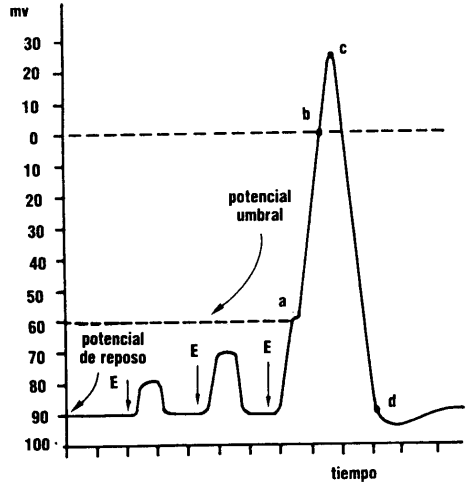


FIG 10.9: LOS ESTIMULOS (E) PUEDE LLEVAR EL POTENCIAL DE MEMBRANA AL POTENCIAL UMBRAL Y PROVOCAR LA APARICION DEL POTENCIAL DE ACCION. a, b, c, d: FASES DEL POTENCIAL DE ACCION (Explicacibn en el texto)

Debe entenderse que los valores, en milivoltios, que se han dado para el potencial de reposo y el potencial umbral son solo ejemplos. Hay distintos valores para distintas células y, aun en una misma c6lula, las condiciones externas e internas de la célula, en especial las concentraciones y permeabilidades iónicas, pueden hacer variar el potencial de membrana y el umbral.

Es importante señalar que no hay "umbral" para los estímulos hiperpolarizantes: cualquiera sea su magnitud, en músculos y nervios nunca disparan un potencial de acción.

3) La ley del "todo o nada" en el potencial de acción

Es importante señalar que no hay "umbral" para los estímulos hiperpolarizantes: cualquiera sea su magnitud, en músculos y nervios nunca disparan un potencial de acción.

Para una célula excitable determinada, colocada en condiciones experimentales definidas y constantes, el potencial de acción es una **respuesta estereoestipada**. Eso quiere decir que, alcanzado el potencial umbral, la respuesta, el PA siempre es el mismo.

En el ejemplo del párrafo anterior, cuando el estimulo hizo, b) que el potencial de membrana llegará a -60 mV, apareció un potencial de acción con una **amplitud** de (-90 mV a +20 mV) = 110 mV. Si el estimulo hubiera hecho que el potencial de membrana pasara de -90 mV a -50 mV igual se hubiera disparado un potencial de acción de 110 mV de amplitud, medido desde el potencial de reposo al pico del potencial de acción.

En ese caso hubiéramos dicho que el estimulo es **supraumbral**, pero la respuesta es la misma. El ejemplo clásico para explicar esta ley es el disparo de una pistola. En una pistola cuando se oprime el gatillo la bala sale siempre con la misma velocidad, independientemente de si se oprimid el gatillo con fuerza y rabia o se lo oprimió suavemente. Claro que hay que superar el umbral, la transición entre disparo y no disparo.

Es por eso que se dice que el PA cumple con la ley del todo o nada: ocurre con yoda su amplitud o no ocurre. En pocas palabras, un estimulo, si supera el umbral, dispara, una **respuesta** de la membrana, el potencial de acción. Siguiendo el ejemplo de ka pistola, en la bala hay una carga de pólvora y un fulminante que hace explotar la pólvora, que ya esta allí. En la célula excitable ya esta allí el potencial de reposo, producto de las distintas permeabilidades iónicas y las bombas, en especial la de Na+.

4) Las fases del potencial de acción y los post-potenciales

Si bien, como se ve en la Fig. 10.10 la forma, duración y amplitud del PA cambia en las distintas células excitables, pero, volviendo a la Fig. 10. 9, en ascenso o despolarización (de a hasta b) en la que el potencial va desde el potencial de reposo hasta el potencial 0. Después hay una fase llamada (en inglés) **overshoot o sobrepaso** (de b a c) y le sigue una fase de descenso o repolarización todas se puede observar una fase de descenso o despolarización,

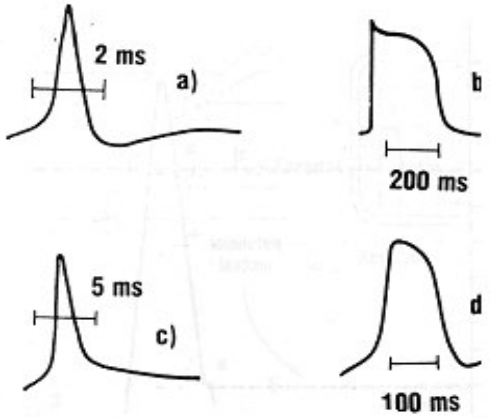


FIG. 10.10 DIFERENTES TIPOS DE POTENCIALALES DE ACCION a) PA EN EL AXÓN GIGANTE DE CALAMAR. b) PA EN UNA FIBRA VENTRICULAR DE PERRO; c) PA EN UNA FIBRA DE MUSCULO SARTORIO DE RANA, d) PA DEL NODULO AURICULO-VENTRICULAR DE PERRO

En las células ventriculares cardíacas hay una meseta en la zona positiva del PA, antes de comenzar la repolerización propiamente dicha.

En las neuronas motoras el PA es seguido por un **post-potencial hiperpolarizante** ya que el potencial no vuelve exactamente al valor del potencial de reposo si no que se pasa, se hace aún más negativo, para llegar más tarde al valor de reposo (Fig. 10.11a) En otras células, como las del músculo esquelético (10.11b) la pendiente de descenso del PA es menos pronunciada y llega al potencial original con un cierto retraso

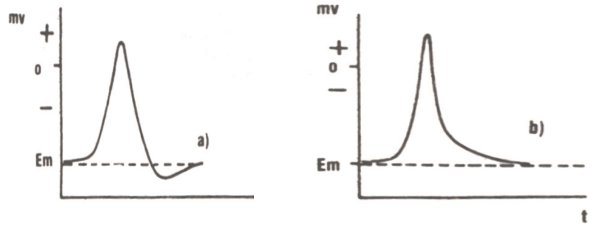


FIG.10.11 a) PA CON POSTPOTENCIALL b) CON REPOLARIZACION PROLONGADA

10.3 LOS PERIODOS REFRACTARIOS ABSOLUTO Y RELATIVO

No se debe perder de vista que estos potenciales de acción están siendo estudiados porque son la base de la conducci6n de los impulsos nerviosos en axones, dendritas, sinapsis y. músculos. La pregunta fundamental es: ¿cuantas veces en un segundo o en un minuto se puede repetir un potencial de acción? De eso dependerá como la información llega y es procesada. En la Fig. 10.12 hay 5 casos de estimulación repetida en un axón en a) hay 2 estímulos de igual voltaje separados por 10 ms y se observan 2 potenciales de acción, indicando que el primer estimula disparo el potencial de acción, la fibra se prepolarizo, paso el postpotencial y el segundo estimulo provoco otro potencial de acción. En b) hay 2 estímulos iguales, pero separados por 2 ms y se observa una sola respuesta. Eso quiere decir que el primer estimulo provoco la respuesta habitual, pero que la segunda quedó **bloqueada:** Alego a la fibra pero no pudo obtener la respuesta. Se dice que el segundo estimulo encontró al axón en su **periodo refractario**. En c) se repite la experiencia con 2 estímulos separados por 2 ms pero teniendo el segundo estimulo un valor doble al del primero: se obtiene otra *vez 2* respuestas. Esto se interpreta diciendo que el segundo estimulo habría encontrado a la fibra en un **periodo refractario relativo**, ya que con un estimulo de mayor intensidad fue posible disparar el potencial de acción. Ahora en d) se envían dos estímulos iguales, pero separados por menos de 1 ms: hay una sola respuesta. Luego, en e) se envían, también con 1ms de separación, dos estímulos, siendo el segundo mayor que el primero: hay una sola respuesta, indicando que la fibra esta en el periodo refractario absoluto

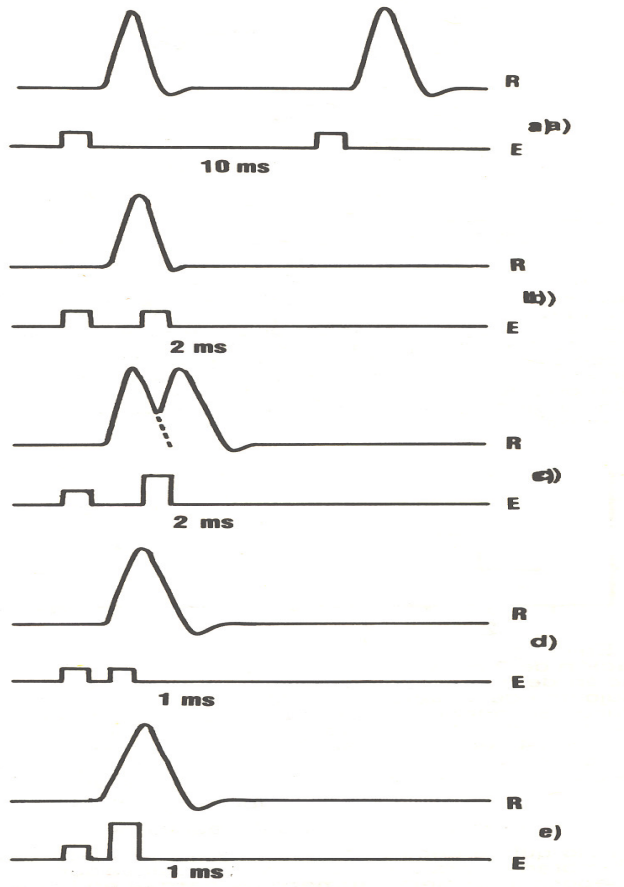


FIG. 10.12 DETERMINACION DE LOS PERIODOS REFRACTARIOS CON PULSOS SUCESIVOS. (R: regisvo: E: estimulacion. Explicaci6n en el texto.

En la Fig. 10.13 se muestra con qué fases del PA coinciden el periodo refractario absoluto (PARA) y el relativo (PRR). Un segundo disparo no tendrá efecto, no producida un nuevo PA, si cae en la mayor parte de las fases de ascenso y repolarización. Se provoca un PA si el segundo estimulo cae en el final de la repolarización o en el postpotencial.

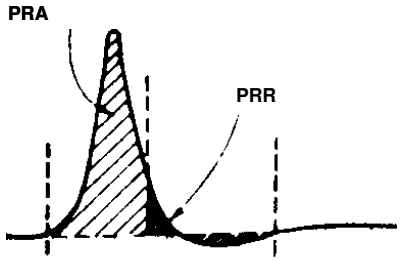
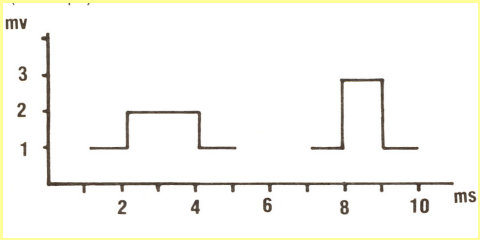


FIG. 10.13 RELACION ENTRE LOS PERIODOS REFRACTARIOS Y LAS FASES DEL POTENCIAL DE ACCION

LOS ESTIMUOS ELECTRICOS: ¿VOLTAJE, INTENSIDAD 0 CARGAS?

En todo este texto se ha señalado que para lograr una despolarización de la membrana de una célula excitable se necesit el potencial de reposo se haga menos negativo y que eso se logra "pasando" una corriente. Lo que habitualmente se ha enviar, usando el dispositivo electrónico llamado **estimulado**r, un **pulso cuadrado**. Como se ve en la figura, un pulso cuadra una variación brusca de voltaje que se mantiene durante un cierto tiempo. Con el estimulador se pueden variar a volunt voltaje y la duración (el tiempo).



En la figura de la izquierda el pulso fue de 0,1 V con una **duración** de 2 ms y en el de la derecha el la derecha fue de 0,2 V con una duración de 1 ms. Lo interesante es que si el primer pulso el primero produjo una despolarización **umbral**, la segunda Talien la produce. Se puede reducir, también reducir el voltaje a la mitad y aumentar la duración al

V . t = k también **I . R . t = k** (constante) y como **i . t = q** (carga) resulta que **q . R = k**

Esto quiere decir que para una determinada resistencia de membrana, para producir una despolarización umbral hay que depositar un cierto **número de cargas** en la membrana. Si el voltaje, que es lo que regulamos con el estimulador, es pequeño, el tiempo que dure el estimulo deberá ser largo y viceversa.

FIN DE LA PARTE 1 DEL CAP. 10 – CONTINUA PARTE 2

Capítulo 10 parte 2/3

10.4 EL POTENCIAL DE ACCION: LA EXPLICACION ELECTRICA

Lo que hemos visto hasta aquí es el relato de los hechos experimentales. Ahora corresponde explicar por qué esos hechos ocurren. Para no repetir conceptos, el estudiante debe, en este momento, leer los siguientes temas del Capítulo 2 de este manual, que son:

- Movimiento de iones por fuerzas eléctricas
- Potencial y energía eléctrica
- Carga eléctrica de un mol de iones
- Flujo por gradiente eléctrico y concentración iónica
- Las diferencias de potencial eléctrico en las membranas biológicas.
- Potenciales de difusión
- Equilibrio y potencial electroquímico.
- Cálculo de la diferencia de potencial eléctrico de equilibrio.
- Determinación de la existencia o no de mecanismos activos
- La Nota Aparte: el potencial de membrana y la ecuación de Goldman.

Con estos conceptos frescos, podemos tratar de entender lo que ocurre con cada uno de los iones durante el potencial de acción de una célula excitable que, como sabemos, es básicamente lo mismo que ocurre en una célula no excitable.

a) Ion sodio: hay un gradiente de concentración y un gradiente eléctrico que favorece la entrada de Na+ a la célula,

INDICE. Parte 2	Páginas
10.4 EL POTENCIAL ACCION: LA EXPLICACION ELECTRICA	1
Las conductancias iónicas durante el potencial de reposo	5
Análisis del posible cambio del Preposo debido a cambios en la conductancia al N+, K+ Cl-	6
Análisis de los cambios de conductancia durante el potencial de acción	7
10.5 EL POTENCIAL DE ACCION: LA EXPLICACION BIOQUIMICA, LOS CANALES DE Na+ y K•	12

siendo la permeabilidad de la membrana al Na+ muy baja. El potencial electroquímico de equilibrio (VNa+) es de +66 mV. Eléctricamente se puede resumir esta situación en un circuito como el que muestra la Fig. 10.14: una pila, representativa del VNa+ (el potencial que se calcula con la ecuación de Nernst), orientada con el positivo hacia adentro y el negativo hacia afuera, una resistencia RNa+ y un potencial de membrana Vm (el potencial que se mide con el voltímetro). Para que el modelo sea lo mas parecido a lo que estamos acostumbrados, diremos que la resistencia tiene una cierta CON DUCTANCIA (gNa+), que es la inversa de la resistencia (g = 1/R), que es mas fácil de asimilar con **permeabilidad:** a mayor permeabilidad, mayor conductancia. Hay una **corriente** de Na+ (iNa+) hacia adentro que, calculada por la ley de Ohm:

$$I = \frac{V}{R} = g \cdot V$$

Que es igual a:

$$iNa+ = gNa+ \cdot (Vm - VNa+)$$

Dicho en palabras, hay una corriente de Na+ que es proporcional a la conductancia al Na' y a la diferencia que haya entre el potencial de equilibrio del Na+, calculado por la ecuación de Nernst y el potencial de membrana medido con el voltímetro.

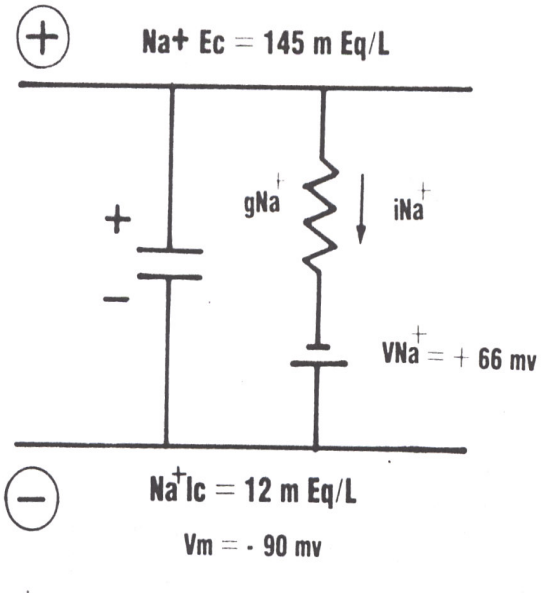


FIG. 10.14 MODELO ELECTRICO PARA EL MOVIMIENTO DE Na+ A TRAVES DE LA MEMBRANA CELULAR. EL GRADIENTE ELECTRICO Y DE CONCENTRACION EL PASAJE DE Na+ DEL EC AL IC A TRAVES DE UNA RESISTENCIA DETERMINADA (gNa+). El VNa+ DETERMINADO POR LA ECUACION DE NERNST Y REPRESENTADO POR LA PILA SER;IA EL VOLTAJE NECESARIO COMO PARA QUE EL Na+ FUERA IGUAL A CERO

En valores absolutos, la **fuerza impulsora** que movería el Na' hacia adentro seria de:

$$(\Delta V) = [\ \{-90\ mV\} - (+66\ mV)\ ] = 156\ mV$$

Esta fuerza impulsora, de la ya hemos hablado otras veces es, entonces, la diferencia entre el potencial "calculado" y el potencial "medido". Cuanto más lejos se encuentre el potencial de equilibrio del ion con respecto al potencial de

membrana, mayor será la fuerza impulsora. Del mismo modo, la fuerza impulsora desaparecerá si la el ion está en equilibrio, si el Vm es igual al Vion.

Como en electricidad la corriente se define como el flujo de **cargas positivas,** es fácil aceptar que el flujo de Na+ tiene el mismo sentido, de (+) a (-), que la corriente eléctrica que él genera. Serra una corriente desde el EC al IC. Nótese ahora la presencia, en la Fig. 10.14, de un **capacitor.** Es una característica de la membrana y ya se habló de él en el Cap. 2. Las preguntas son: ¿con qué potencial esta cargado el capacitor? Obviamente, con el potencial de membrana (Vm), con la lamina (+) hacia afuera y la (-) hacia adentro, ya que estamos en el potencial de reposo. ¿La corriente de sodio (iNa+) tiende a cargar o descargar el capacitor? Tiende a descargarlo y, eventualmente, hacer que se invierta su polarización. Si esto no ocurre es porque otros iones mantienen la polarización de la membrana con el (-) adentro.

b) Ion potasio: hay un gradiente de concentración que favorece la salida de K+ de la célula y un gradiente eléctrico que favorece su entrada, siendo su potencial electroquímico de equilibrio de-98,8 mV. La pila (Fig. 10.15), como el VK+, esta orientada con el (-) hacia adentro. Como el potencial de membrana es de -90 mV, hay una tendencia neta de K+ a salir de la célula, siendo su conductancia mayor que la del Na+. La iK+ se calcula como

$$iK' = gK^* . (Vm - VK)$$

siendo $Vm - VK+ = 8,8\ Mv$

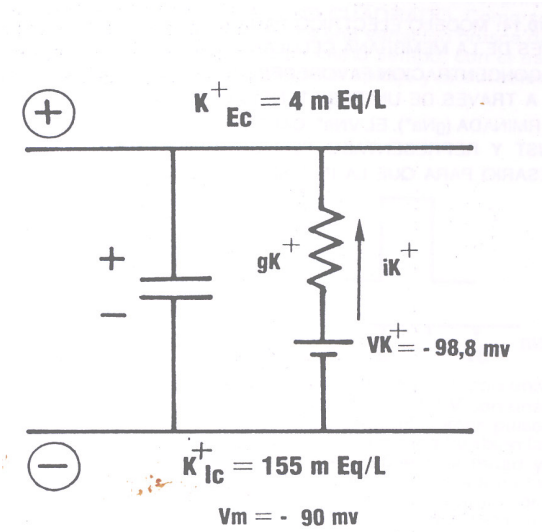


FIG. 10.15 MODELO ELECTRICO PARA EL MOVIMIENTO DE K+. EL GRADIENTE ELECTRICO FAVORECE LA ENTRADA DE K+ MIENTRAS QUE EL DE CONCENTRACION FAVORECE SU SALIDA. EL FLUJO OCURRE PORLA RESISTENCIA (gK+). El VK+, CALCULADO POR LA ECUACIÓN DE NERST Y REPRESENTADO POR LA PILA, SERIA EL VOLTAJE NECESARIO PARA QUE LA iK+ sea igual a 0

Nuevamente, como en el caso del Na`, el flujo de K' tiene el mismo sentido que la corriente eléctrica que él genera. Será una corriente del IC al EC. La corriente de K' tiende a mantener el capacitor cargado con el (+) hacia el EC y el (-) hacia el IC.

c) Ion cloruro: hay un gradiente de concentración que favorece la entrada de Cl- y un potencial eléctrico que favorece la salida de Cl-, siendo el potencial electroquímico de equilibrio de -90 mV.

La idea mas aceptada es que, como el potencial de membrana es de -90 mV, el ion esta en equilibrio y el iCl^- es igual a cero (Fig. 10.16). Sin embargo, hay evidencias de que, en especial en células nerviosas, el Cl^- no esta en equilibrio ya que su potencial electroquímico de equilibrio es ligeramente más negativo que el potencial de membrana y el cloruro tendería a entrar a la célula. En

ese caso habría un flujo de Cl^- hacia el interior celular, pero como la corriente eléctrica se define por el movimiento de cargas positivas, habría, para el Cl^-, una corriente eléctrica del IC al EC.

El comportamiento de estos 3 iones puede resumirse en un circuito como el de la Fig. 10.17. Hay UN capacitor (Cm) cuyo valor, como ya se indicó, es de alrededor de 1 $\mu F/cm^2$. Será muy importante tenerlo presente para cuando estudiemos los cambios en el potencial de membrana: cuanto mayor sea el valor de Cm más lentos serán estos cambios.

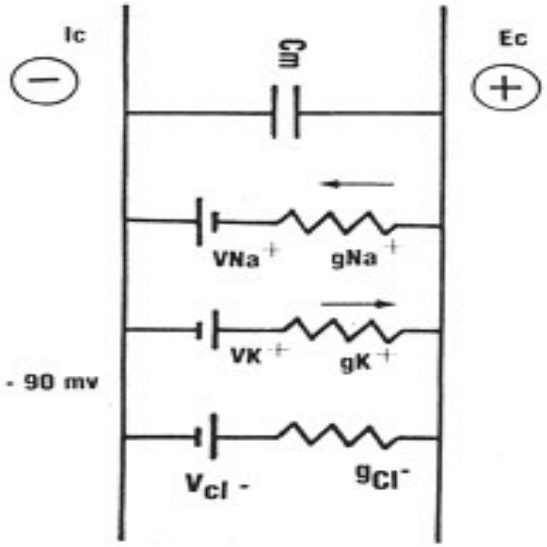


FIG. 10.17: MODELO ELECTRICO PARA EL MOVIMIENTO DE Na+, K+ y Cl^- A TRAVES DE LA MEMBRANA CELULAR. POR LAS DIFERENCIAS ENTRE EL Vm Y EL Vion. HAY UN FLUJO (iNa+) HACIA ADENTRO, UN FLUJO (iK') HACIA AFUERA, MIENTRAS LA iCl^- ES IGUAL A CERO.

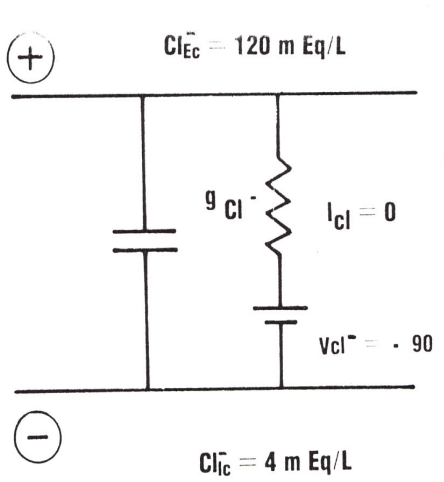


FIG. 10.16: MODELO ELECTRICO PARA EL MOVIMIENTO DE Cl- A TRAVES DE LA MEMBRANA CELULAR. EL GRADIENTE ELECTRICO FAVORECE LA SALIDA DE Cl- MIENTRAS QUE EL DE CONCENTRACION FAVORECE SU ENTRADA. EL FLUJO OCURRE A TRAVES DE UNA RESISTENCIA CON UNA CONDUCTANCIA DETERMINADA (gCl^-). EL VCl^-, CALCULADO POR LA ECUACION DE NERNST Y REPRESENTADO POR LA PILA, SERIA EL VOLTAJE NECESARIO PARA QUE LA iCl^- SEA IGUAL A CERO.

- **Las conductancias iónicas durante el potencial de reposo**

Debe entenderse que, en reposo, el potencial se mantiene estable, por lo que

$$\mathbf{iK+ + iNa+ iCl- = 0}$$

lo que es aceptable ya que:

a) Si la suma de las corrientes no fuera 0, el capacitor se estaría cargando *y* descargando *y* el Vm cambiaria, cosa que no ocurre.

b) Uno de los iones sale (K+), otro entra (Na+) y en el tercero (Cl-) el flujo neto es prácticamente 0.

Si sacamos al Cl' fuera del juego, tendría que ser:

$$\mathbf{iNa+ = iK+}$$

y

$$\mathbf{gNa+ . (Vm – VNa+ = gK+ . (Vm – VK+)}$$

De esta igualdad podemos calcular la relación de conductancias y saber, **para esta condición de reposo,** qué ion es más permeable. Ya sabemos que durante el potencial de reposo la membrana es más permeable al K+ que al Na+. ¿Cuánto más? Podemos decir:

$$\frac{(Vm - VNa+)}{(Vm - VK+)} = \frac{gK+}{gNa+}$$

y como 156 mV/8,8 mV = 17,7, la conductancia del K• debe ser, en este caso, 17,7 veces mayor que la del Na+. Esta relación varia en las distintas especies y tejidos, ya que son distintos los valores Vm y de las concentraciones de Na+ y K+ extra e intracelulares. Estas permeabilidades se pueden confirmar usando isótopos radiactivos, de una manera parecida a la explicada para epitelios en el Cap. 4.

- **Análisis del posible cambio del potencial de reposo debido a cambios en la conductancia al Na+, al K+ y al Cl-**

a) Aumento de la conductancia al Na+

¿Que pasaría si, por algún mecanismo, la gNa+ aumentara bruscamente? El ion Na+ tendería a entrar gracias al aumento de la conductancia, acercándose a su potencial de equilibrio que, como vimos es de + 66 mV. Habría una **despolarización**, llevando el potencial de reposo hacia 0 mV y más todavía.

b) Disminución de la conductancia al Na+

Si la gNa+ se hace, por alguna circunstancia, menor, el potencial de membrana se acercaría aun mas al potencial de equilibrio del K*. Como este es de -98,8 mV, habría una hiperpolarización. Sin embargo, como ya, en reposo, la gNa' es muy baja, este efecto es difícil de obtener experimentalmente.

c) Aumento de la conductancia al K*

En este caso también habría una hiperpolarización, ya que el control del Vm quedaría totalmente en manos del K*, que lo llevaría a su VK+.

d) Disminución de la conductancia al K+

Si ahora la gK+ disminuye, la membrana tendería a despolarizarse ya que el VNa+ es de +66 mV. Sin embargo, como en reposo la gNa' es baja, la despolarización ocurriría, pero muy lentamente.

e) Aumento de la conductancia al Cl

Si se acepta que el Cl^- esta en equilibrio y el iCl^- es igual a 0, no debería esperarse un cambio en Vm si la gCl^- aumenta. Un cambio de este tipo tendería a "estabilizar" la membrana, es decir, hacer más difícil que un cambio en la conductancia a los otros iones cambie el Vm. Si, por el contrario, se toma como $VCl^- > Vm$, un aumento de la gCl^- determinaría una hiperpolarización de la membrana.

f) Disminución de la conductancia al Cl-

Si la disminución es importante, ya sea que el Cl^- este en o no en equilibrio, la tendencia seria hacia la hiperpolarización porque el K' tendería a llevar el Vm a su potencial de equilibrio de -98,8 mV.

- **Análisis de los cambios en las conductancias iónicas durante el potencial de acción.**

Podemos, sin mayor problema dejar, **por los momentos,** afuera al Cl^- y razonar en base al Na+ y al K+ como iones que se "disputan" el control del potencial de membrana.

Desde principios del este siglo XX se sabe que:

a) se requiere que haya Na+ en el extracelular para que el potencial de acción se dispare. Esto es, si la solución que baña una célula excitable no tiene Na+, el potencial de acción no aparece;

b) el potencial de acción se debe a un aumento transitorio en las conductancias a "los iones". En 1952 Hodgkin y Huxley encontraron que hay un aumento brusco de la gNa+ durante la fase ascendente del potencial de acción, para disminuir cuando el Vm ha pasado de 0 y se ha hecho positivo, cuando se alcanza la fase de "overshoot". La gNa+ sigue, en el tiempo, una curva como la que muestra la Fig. 10.18. El cambio en la gNa+ es espectacular: en menos de 1 ms aumenta más de 1000 veces.-

- El ion sodio, el ciclo de Hodgkin y el inicio del potencial de acción.

La pregunta es, obviamente, por qué, al principio, la permeabilidad y la conductancia aumentan y por qué, en la zona positiva, disminuyen. La idea es que **la conductancia al Na+ es una conductancia voltaje-dependiente**.

Fijémonos en algo fundamental: el potencial de acción se dispara cuando el estímulo produce una despolarización, cuando el Vm en reposo se acerca a 0. Imaginemos que ese cambio en el Vm abre un paso para el Na+, una compuerta que estaba cerrada. Al aumentar la gNa+ hay una mayor despolarización, que ahora abre más la compuerta que provoca más despolarización que abre más esa compuerta, que provoca una mayor despolarización y así sucesivamente.

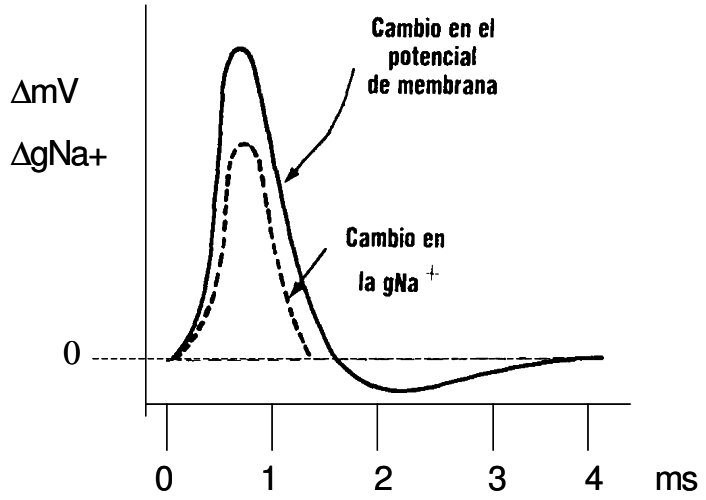


Fig. 10.18 CAMBIOS EN EL POTENCIAL DE MEMBRANA Y LA CONDUCTANCIA AL Na+ DURANTE EL PA DE UNA CELULA NERVIOSA

.

El modelo mecánico esta esquematizado en la Fig. 10.19. La compuerta, llamada **compuerta de activación**, tiene una carga (+) en el extremo: cuanto más negativo sea el interior celular, más cerrado se encuentra la compuerta (panel a). La compuerta de activación se abre cuando el interior celular se hace positivo (despolarización) (panel b), el Na+ tiende a entrar por su gradiente de potencial y se vuelve a cerrar en la repolarización. (panel a nuevamente)

Este proceso se conoce como **ciclo de Hodgkin** y esta representado en la Fig. 10.20: la despolarización induce un aumento de la conductancia al Na+ que a su vez induce un aumento de la corriente entrante de Na+ que induce una mayor despolarización, que induce un aumento de la conductancia, etc., etc. Es un **ciclo regenerativo** o con **retroalimentación positiva** en el que una cosa induce otra, que vuelve a actuar sobre la primera. Esto hace que la apertura de las compuertas se haga en avalancha y que el potencial de acción aparezca como algo "explosivo".

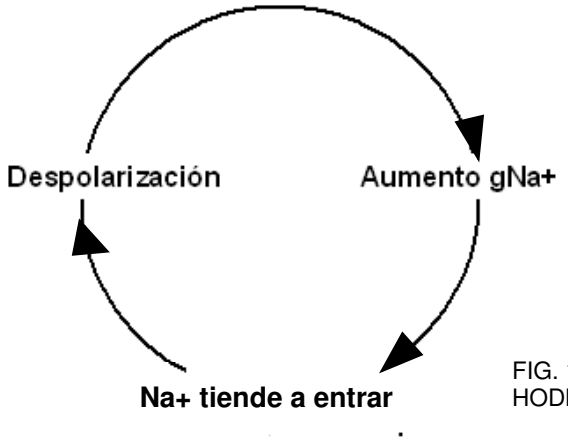
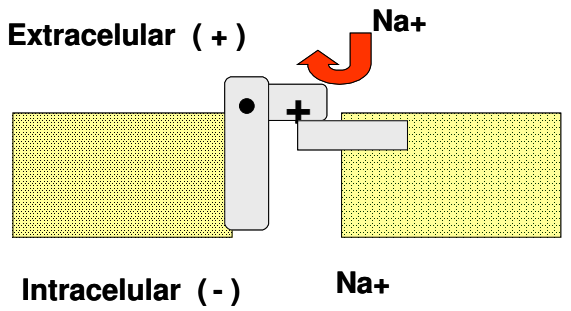
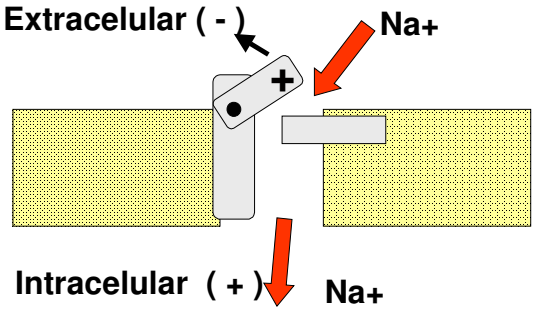


FIG. 10.20. EL CICLO DE HODKIN



a) Compuerta cerrada

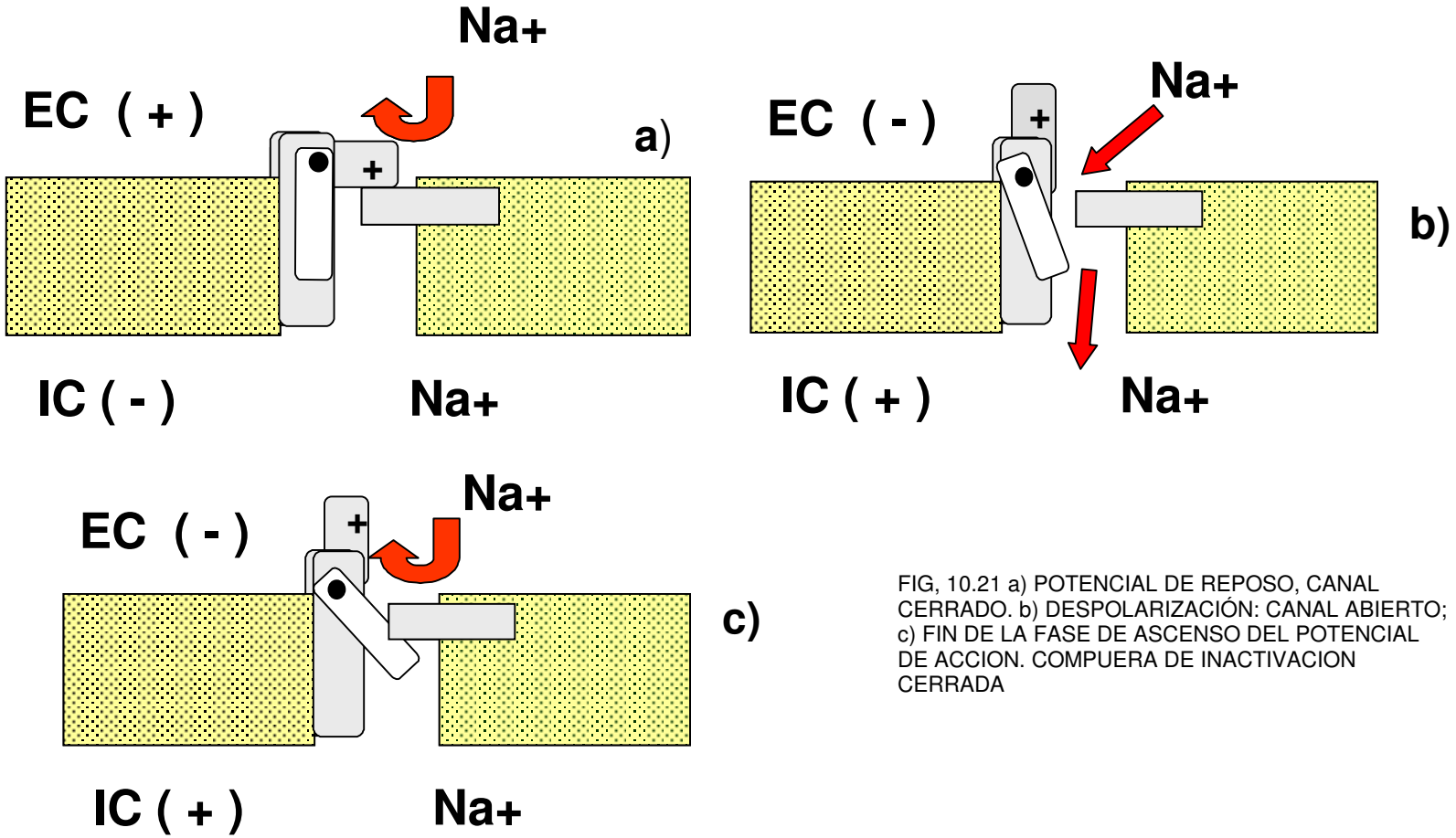


b) Compuerta abierta

FIG, 10.19 MODELO MECANICO DEL FUNCIONAMIENTO DEL CANAL DE Na+ EN UNA CELULA EXCITABLE

que este ciclo también podría ser comenzado por "algo" que en vez de despolarizar, como los estímulos umbrales, aumente la conductancia al Na*: el resultado seria el mismo y el potencial de acción se dispararía.

¿**Por qué el Vm no llega al VNa+?** ¿Hasta donde iría, en su ascenso hacia la zona positiva, este potencial creado por el aumento de la gNa+? Obviamente no podría **pasar** de +66 mV, porque ese es el potencial del equilibrio del Na+. Lo curioso es que, en su viaje, no llega a +66 mV sino que se queda en un valor mas bajo, en +20 a +50, dependiendo del tipo de célula. Hay, entonces, algún mecanismo que cierra la conductancia al Na+. Nuevamente se piensa en un mecanismo voltaje-dependiente. El modelo de la compuerta del Na+ tiene ahora dos hojas que giran sobre un eje: al llegar a la zona (+) la segunda hoja cierra el paso al Na+ (**compuerta de inactivación – en blanco en la Fig. 10.21**). Nótese que la inactivación ocurre por un mecanismo automático que es independiente del estimulo: la compuerta de inactivation se mueve porque se movió la compuerta de activación y eso ocurre así el estímulo se mantenga o no (Fig. 10.21)



FIG, 10.21 a) POTENCIAL DE REPOSO, CANAL CERRADO. b) DESPOLARIZACIÓN: CANAL ABIERTO; c) FIN DE LA FASE DE ASCENSO DEL POTENCIAL DE ACCION. COMPUERA DE INACTIVACION CERRADA

Sin embargo, hay que hacer una aclaración sobre el dibujo de la Fig. 10.21: no debe pensarse que las hojas de la compuerta se mueven al mismo tiempo, como si estuvieran soldadas, ya que el movimiento de la compuerta de in activación es más lento que el movimiento de la compuerta de activación. Estos modelos mecánicos sólo dan una idea de como ocurren las cosas, pero serán los datos, las curvas de conductancia, por ejemplo, los que realmente nos dirán en qué momento ocurren las cosas.

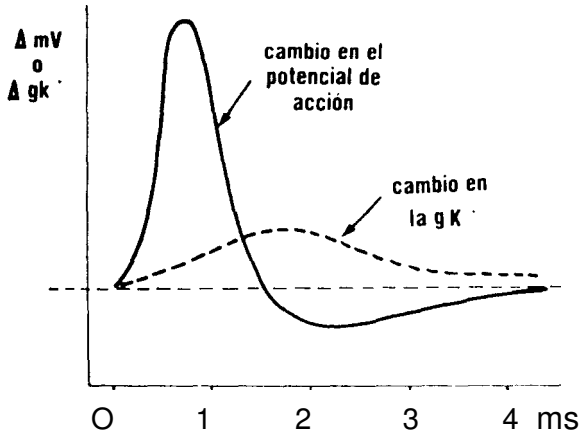
- **La repolarización y el ion potasio**

Cuando la gNa+ se cierra, la membrana volvería a tener conductancias similares a las de la membrana en reposo, donde:

$$gCl^- > gK+ > gNa+$$

y el K+ volvería a controlar la escena, haciendo que el Vm regrese a -90 mV, el potencial de reposo. No debe pensarse que durante el ascenso del potencial de acción la célula se "carga" de Na+. (Es un **error** frecuente, pero grave.) Prácticamente las concentraciones intra y extracelulares no se han modificado, hay bajo Na+ y alto K+ en el intracelular y todo esta preparado para, cerrada la gNa+, volver al potencial de reposo (Ver la Nota Aparte: CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES IONICAS INTRACELULARES DURANTE EL POTENCIAL DE ACCION)..

Sin embargo, hay dos cosas que ayudan a que la repolarización sea rápida: a) en el pico del potencial de acción el interior celular es (+) y, entonces, el K+ tiende a salir por gradiente de concentración y por gradiente eléctrico; b) los cambios en la conductancia al K+. En la Fig. 10.22 se ve cómo, iniciado el potencial de acción, la gK+ aumenta, pero mucho más lentamente que la gNa+ y alcanza su máximo un poco después que la gNa+ se ha cerrado y el potencial de acción comienza su viaje hacia el potencial de reposo. ¿Cómo influye este aumento de la gK+ en la repolarización? Por supuesto que la ayuda, la favorece. Pero, se puede ver también en la Fig. 10.22 que hay un aumento de la gK+ en la fase inicial del potencial de acción, cuando esta abierta *la* gNa+. ¿Cuál es su efecto sobre el potencial de acción? Pues se opone al cambio inducido por el cambio en la gNa+ y es otro factor que hace que el potencial no llegue al potencial de equilibrio del Na+ sino que se "frene" antes. No hay una compuerta de inactivación para K+, por lo que la gK+ permanece abierta mientras haya un estímulo despolarizante.



- Corrientes entrantes, corrientes salientes y relación de conductancias.

Para el **potencial de reposo** se señaló que la corriente de Na+ hacia adentro de la célula era igual a la corriente de K' hacia afuera y que

gNa+. (Vm - VNa+) = gK+ . (Vm – VK+)

Para el **potencial de reposo** se señaló que la corriente de Na+ hacia adentro e la célula era igual a la corriente de K' hacia afuera y que:

$$gNa+. (Vm - VNa+) = gK+ . (Vm – VK+)$$

Esto no se cumple en la fase ascendente del potencial de acción ya que la corriente de Na+ hacia adentro es mayor que la corriente de K` hacia afuera y de allí que se diga que, para esta fase del potencial de acción, hay una **corriente entrante**, que resulta de la suma algebraica del iNa+ y del iK+. En la fase de descenso del potencial de acción, la repolarización, las cosas se invierten: el K+ tiende a salir mientras que la corriente de Na+ hacia adentro disminuye y la suma algebraica da una **corriente saliente.**

Durante el potencial de acción, como las corrientes entrantes y salientes no son iguales. No es posible calcular, como se h izo para el potencial de reposo

$$\frac{(Vm - VNa+)}{(Vm - VK+)} = \frac{gK+}{gNa+}$$

Lo que sí se puede hacer es tomar un punto del potencial e **imaginar** que el potencial se queda estable en ese valor. Supongamos que logramos que, producida la despolarización, el potencial permanezca en +45 mV (Fig. 10.23). Si el potencial es estable, la suma de las corrientes de Na+ *y* K+ seria igual a 0 *y* la proporción anterior seria valida. Entonces:

$$igK+ / igNa+ = \frac{45 \text{ mV} - 66 \text{ mV})}{(45 \text{ mV} + 98{,}8 \text{ mV})} = \frac{21 \text{ mV}}{143{,}8 \text{ mV}} = 0{,}146$$

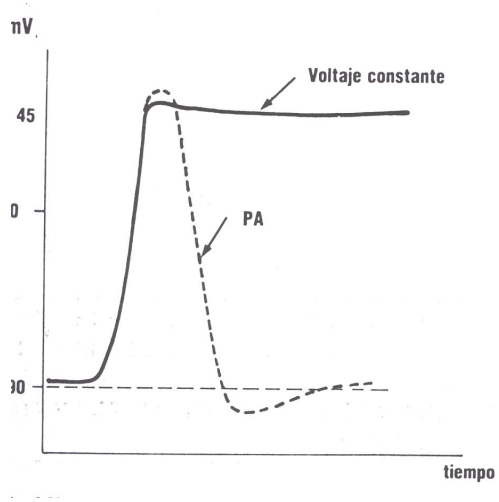


FIG. 10.23 LA RELACION ENTRE LAS CONDUCTANCIAS DEL Na* Y EL K* SOLO PUEDEN CALCULARSE CUANDO EL POTENCIAL DE MEMBRANA SE MANTIENE ESTABLE, LO QUE SE LOGRA DURANTE EL POTENCIAL DE REPOSO O CON LA TECNICA DE ¨VOLTAGE –CLAMP" (Campleo de voltaje)

Lo que indica que, en este punto, la conductancia al Na+ es 1/ 0,146 = 6,8 veces mayor que la del K+. Mas allá de los números, que varían enormemente de acuerdo a los valores de potencial que se usen, lo importante es ver que, mientras en reposo la permeabilidad al K' era mayor que la permeabilidad al Na+, durante el potencial de acción la permeabilidad al Na+ es mayor que la permeabilidad al K'.

Como se comprende, haber llegando a estas conclusiones requirió de largas *y* meticulosas investigaciones usando t6cnicas *y* razonamientos muy ingeniosos hasta reconstruir este hermoso rompecabezas. Allan L. Hodgkin y Andrew F. Huxley recibieron el Premio Nobel en 1963 por sus trabajos. (Ver la Nota Aparte: LA MEDICION DE LAS CONDUCTANCIAS Y LA TECNICA DEL CLAMPEO DE VOLTAJE).

- **Flujos de calcio y de cloruro durante el potencial de acción.**

En los párrafos anteriores, obviamente una versión muy simplificada, se ha hecho intervenir sólo a los iones Na+ y K´+ en la generación el potencial de acción. Sin embargo, iones como el Calcio y el cloruro pueden hacer cambiar los valores del potencial. Usted debe responder a las siguientes preguntas:

a) ¿Que diferencia de concentración hay entre el EC y el IC para el ion calcio?
b) Durante el potencial de reposo, ¿la permeabilidad de la membrana al Ca++ es alta o baja?
c) Con la c6lula en reposo, ¿el Ca++ crea una corriente entrante o saliente?
d) En el pico del potencial de acción, ¿el Ca++ tiende a entrar o salir de la célula?
e) En el pico del potencial de acción, ¿el Cl^- tiende a entrar o salir de la célula?
f) Este movimiento de Cl^- ¿favorece o dificulta la repolarización?

RESPONDA LAS PREGUNTAS EN ESTE MOMENTO
Al final del capitulo están las respuestas.

10.5 EL POTENCIAL DE ACCION: LA EXPLICACION BIOQUIMICA, LOS CANALES DE Na+ y K•

En el Cap. 2 se señaló la existencia, en la membrana celular, de proteínas intrínsecas que, incluidas en a bicapa lipídica, pasaban de lado a lado. En ese mismo capitulo se indico que en la difusión facilitada participaban proteínas de la membrana que actuaban como transportadores, mientras que, en el Cap. 7, la "banda 3" de los eritrocitos permitía el pasaje, a través de un canal, de aniones y agua. La explicación bioquímica para las conductancias del Na+ y el K+, que cambian con el voltaje en las células excitables, se basa en la presencia, en la membrana celular, de un grupo de proteínas con un canal en el medio cuya conformación, su "apertura" o no, cambia con la diferencia de potencial que exista, en un momento dado, entre el extra y el intracelular y la corriente que pase.

Los canales a los que nos hemos referido antes son entonces, **proteínas – canales** y se ha encontrado que hay canales específicos para distintos iones y también una familia de canales para un mismo ion.

- El canal de Na+

En la Fig. 10.21, cuando se mostró el sistema de compuertas, ya se estaba representando una proteína-canal para el Na+ en tres estados: **cerrado** cuando la membrana esta polarizada (potencial de reposo), estado **abierto** cuando la alcanzó un pulso despolarizante que genera una **corriente entrante** y estado **inactivado** cuando el interior celular esta cerca de cero. Es importante señalar que este ciclo en los estados del canal de Na+ no puede ser detenido: si el estímulo despolarizarte es suficiente para disparar el PA, el canal de Na+ se abrirá e inactivará automáticamente, aun cuando la despolarización, el estímulo, se mantenga. Esto, que no es más que otra manera de decir que en el cambio en la gNa+ es siempre un fenómeno transitorio.

El canal de K*

Como se vio en la Fig. 10,22, la gK+ empieza a aumentar desde el mismo momento en que comienza el PA. Sin embargo, el incremento es más lento que el de la gNa+ y alcanza su máximo más tarde. No hay inactivación del canal de K+ y se mantendrá abierto si el potencial despolarizante se mantiene. En el canal de K+ no hay compuerta de inactivación y su modelo seria igual al representado en la Fig. 10.19.

¿Por que dos canales, uno para Na+ y otro para K+ y no uno solo?; ¿por que dos compuertas para el canal de Na' y no una sola?

La existencia de dos canales distintos, uno para Na+ y otro para K* surgió, fundamentalmente, del uso de sustancias que pueden bloquear, selectivamente, uno u otro.

CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES IONICAS INTRACELULARES DURANTE EL POTENCIAL DE ACCION

Es un error bastante frecuente pensar que durante el potencial de acción "entra" Na* o "sale" K* en una cantidad tal que hace cambiar las concentraciones intracelulares. El punto es que la membrana celular tiene una capacitancia del orden de 1 $\mu F/cm^2$. Como la capacitancia (C) es:

$$C = \frac{\text{Carga}}{\text{Voltaje}} = \frac{q}{V} = \frac{\text{coulomb}}{\text{Volt}} = \text{Faraday}$$

resulta fácil calcular cuantas cargas deben entrar en 1 cm^2 de membrana para cambiar el voltaje en un cierto valor. Si imaginamos que un potencial de acción produce un **cambio**, con respecto al potencial de reposo, de 100 mV (0,1 V), el número de cargas que deberá pasar por centímetro cuadrado de membrana será:

$$q/cm^2 = C \,.\, V = 1 \,.\, 10^{-4}\ F/cm^2 \,.\, 0{,}1\ V = 10^{-7} \text{coulomb}/cm^2$$

Ahora, si recordamos que cada mol de Na+ tiene un exceso de cargas (+) igual a 96500 coulomb, podemos calcular que en cada PA entran 10^{-12} moles de Na+ por cada centímetro cuadrado de membrana. La entrada de esta pequeña cantidad determina un cambio prácticamente indetectable en la concentración intracelular de Na+ y la célula excitable mantiene sus gradientes de modo de poder producir, pasados los periodos refractarios, otro PA. La bomba de Na+/K+, actuando más lentamente, ayudará a restablecer las concentraciones originales. Un problema distinto es la velocidad con que se hace el cambio de potencial durante el PA (fase ascendente). Eso depende de la resistencia de la membrana y, para el Na+, de su conductancia, que dependerá del número de canales abiertos.

Así, la tetrodotoxina (TTX) inhibe el flujo de Na+ a través del canal de Na+ y cuando se agrega del lado externo de la membrana de una célula excitable el PA se reduce o desaparece. Sin embargo, el flujo de K' no se modifica ya que, usando TTX en bajas concentraciones, el ascenso del PA es menor, pero la repolarización es normal. Por su parte, el tetraetilamonio (TEA) no impide el ascenso del PA pero retrasa la repolarización, por lo que actuaría selectivamente sobre el canal de K+.

Como la TTX actúa cuando se la agrega del lado EC y no cuando se la agrega del lado IC se piensa que la compuerta de activación del canal de Na+ se encuentra en el lado externo de la membrana. El comportamiento de la TTX está esquematizado en la Fig. 10.24. Por su parte, el TEA actúa cuando se la agrega al IC, por lo que se estima que la compuerta de cierre del canal de K+ esta ubicada en el lado interno de la membrana. Su comportamiento esta esquematizado en la Fig. 10.25.

La prueba de que existen dos compuertas diferentes en el canal de Na+ surge de tratar a un axón gigante de calamar, por ejemplo, con enzimas proteolíticas: la perfusión del interior del axón con pronasa impide la inactivación, pero no la apertura de los canales. Ver la Nota Aparte en el Cap. 11: EL CALAMAR Y SU AXON),

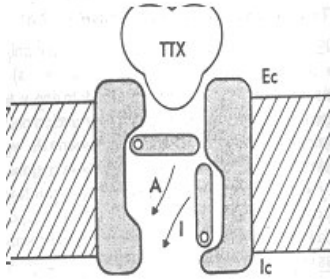


FIG. 10.24 CANAL DE Na+, REPRESENTADO CON 2 COMPUERTAS INDEPENDIENTES . A: ACTIVACION; I: INACTIVACION, TTX: TETRODOTOXINA

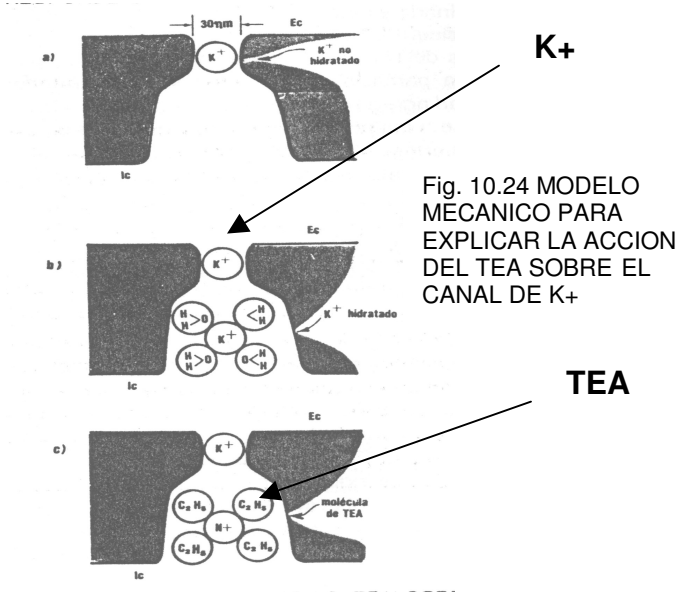


Fig. 10.24 MODELO MECANICO PARA EXPLICAR LA ACCION DEL TEA SOBRE EL CANAL DE K+

El potencial de acción, los periodos refractarios y el estado de los canales.

La existencia de estos canales y sus distintos estados permiten explicar cómo se genera un potencial de acción: 1) un estímulo despolarizante subumbral abre un cierto número de canales de Na+; 2) si este número es pequeño, sólo ocurre una pequeña iNa+ y una pequeña despolarización; 3) los canales se inactivan, volvemos al potencial de reposo y los canales de Na+ se cierran; 4) un estímulo despolarizante umbral o supraumbral abre un número crítico de canales de Na+: 5) se pone en funcionamiento el ciclo de Hodgkin; 6) aparece la fase ascendente del PA; 7) los canales de Na+ se inactivan, termina el *overshoot,* favorecido por la apertura

tardía de los canales de K+; 8) comienza la repolarización debido a que cesó la corriente entrante de Na+ y comenzó la corriente entrante de K+; 9) el potencial de membrana llega al potencial de reposo: los canales de Na+ se cierran; 10) en algunas células, los canales de K+. permanecen abiertos y ocurre el pospotencial hiperpolarizante.

Para los periodos refractarios, recordemos (Fig. 10.13) que el **periodo refractario absoluto** coincide con la fase ascendente del potencial de acción y una parte de la repolarización. Entonces: 1) desde el potencial de reposo al pico del potencial de acción la compuerta de activación y la compuerta de inactivación están abiertas, de modo que todos los canales de Na+ están abiertos y hay una corriente entrante debida al Na+. Un nuevo estimulo no puede abrir lo que ya esta abierto y de allí la refractariedad de la célula. 2) Durante la primera parte del descenso del potencial de acción todas las compuertas de inactivatción están cerradas y no se puede reiniciar un ciclo de Hodgkin.

Por su parte, el **periodo refractario relativo** coincide con la repolarizacion y el postpotencial. Allí hay una corriente saliente de K' a través de sus canales abiertos. Para que se abran los canales de Na+ hay que pasar de una corriente hacia fuera a una corriente hacia adentro y eso solo se lograría con un estimulo despolarizante de mayor magnitud. Solo en ese case se lograría un numero critico de canales de Na+ abiertos como para iniciar el potencial de acción.

LAS NEUROTOXINAS (NTX): VENENOS Y HERRAMIENTAS

Las **neurotoxinas** son sustancias de origen animal, vegetal o microbiano que tienen acción sobre: a) las membranas de las células excitables: tetrodotoxina y saxitoxina; b) los mecanismos de liberación y destrucci6n del NT: beta-bungarotoxina, veneno de escorpión, veneno de "viuda negra", toxina botulínica; c) los receptores de la membrana sináptica y estructuras postinápticas: alfa-bungarotoxina, veneno de cobra, toxina titánica, curare. Todos ellas, por su especificidad, han servido para estudiar el funcionamiento de as distintas células excitables y su interrelación. Veamos, en esta Nota Aparte, las NTX con acción sobre los canales de Na+ de la membrana de las células excitables .En el texto central ya se ha descrito la acción de la **tetrodotoxina** (TTX) que se extrajo, por primera vez (y de allí su nombre) del pez *Tetraodon hispidus.* Hay TTX en otras especies, pero la extraída del pez "*fugu*" es la más famosa. En Japón siempre se supo que comerlo era tóxico, pero que, con técnicas culinarias muy refinadas, era posible quitarle la toxina, cocinarlo y dejar preparado, dicen, un plato superior. ¿Y si el cocinero falla? La consecuencia sería el bloqueo de los canales de Na* y la muerte, principalmente por asfixia debida a la parálisis de los músculos respiratorios. Esta eventualidad agrega un toque de "ruleta rusa" a la cena, por lo que, pose a las prohibiciones, el *fugu* sigue ocasionando algunas muertes. Mas localmente, es habitual oír que en determinado memento del año no se debe ingerir mejillones, almejas, ostras y otros moluscos bivalvados porque hay "***marea roja***". Los que ingieren, en esas circunstancias, estos bichos del mar presentan síntomas parecidos a los de la intoxicación por TTX (incoordinación motora, parálisis ascendente y paro respiratorio). La "marea roja" es un cambio de color del mar producida por el crecimiento explosivo, en un momento dado, de la población de dinoflagelados (dos flagelos), principalmente en *Gonyaulax catenella*, un microorganismo unicelular que forma parte habitual del plancton. Estos contienen **saxitoxina (STX),** una sustancia que bloquea los canales de Na+ de las fibras nerviosas de una manera similar a la TTX. La concentración de STX en el agua le mar es baja y su ingestión por el hombre no resulta tóxica. Los mejillones y almejas son "sifón hado", lo que quiere decir que para alimentarse aspiran, sifonan, agua de mar a través de su tubo digestivo. En este proceso acumulan STX y de allí su efecto tóxico durante la marea roja. Esta toxina solo se inactiva hirviendo el medio durante 4 horas a pH 3, por lo que es imposible destruirla "sancochando" los moluscos. Hablaremos de las otras toxinas en el Cap. 11.

- Canales agonista (ligando)-dependientes

Hay otras proteínas-canales que en vez de ser dependientes del voltaje son sensibles a sustancias químicas como la acetilcolina, la adrenalina, la noradrenalina, dopamina, 5-hidroxitriptamina, etc. Son **canales agonista-dependientes** (también conocidos como **ligando-dependientes**) y volveremos sobre ellos al hablar de las sinapsis.

Por ultimo, hay proteínas-canales cuya apertura o cierre depende de la concentración de determinados iones, como los **canales calcio-dependientes** del músculo que veremos en el Cap. 12.

10.6 LA EXCITABILIDAD DE UNA CELULA EXCITABLE

Para definir a una célula como **"excitable"** no hay otro camino que decir que es aquella capaz de producir un potencial de acción y esto, en el hombre, esta limitado a las células musculares y nerviosas. Ahora bien, una misma célula excitable puede requerir, para disparar su respuesta, de un estimulo mayor o menor de acuerdo a las condiciones en que se encuentre. Este es un concepto general y se aplica también a cualquier situación en que haya una relación estimulo-respuesta. Visto de ese modo, diremos que una célula tiene una "excitabilidad aumentada" cuando el estimulo que necesitamos para provocar la respuesta es más pequeño que el habitual y la excitabilidad estará disminuida cuando se necesita un estimulo mayor para provocar la misma respuesta. Esto, en una primera aproximación, esta relacionado con la diferencia, en milivoltios, que haya entre el umbral y el potencial de reposo.

Supongamos (Fig. 10.26) que, en una determinada célula, el potencial umbral es de -60 mV y el potencial de reposo es de --70 mV. El estimulo deberá ser de una magnitud tal que despolarice la membrana en 10 mV. Si, en esa misma célula, logramos que el potencial de reposo sea de -65 mV, la excitabilidad abra aumentado ya que se necesita un estimulo

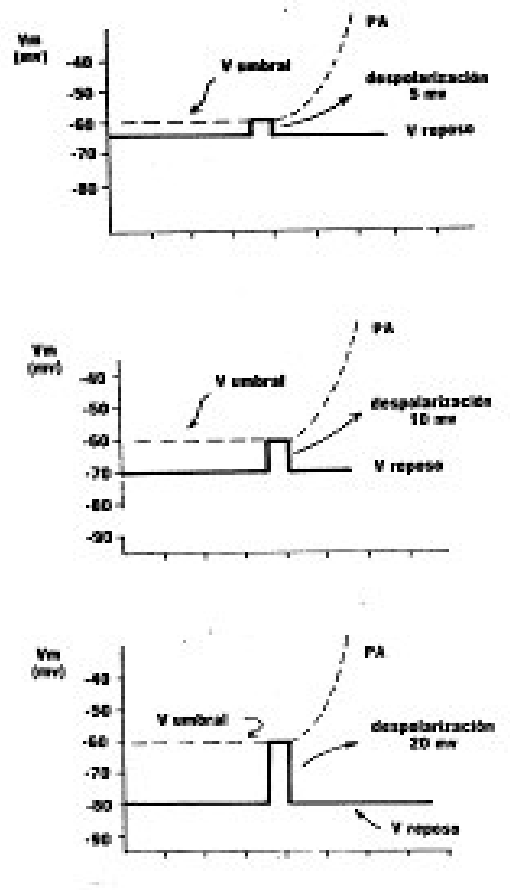


FIG. 10.26 EN UNA CÉLULA EXCITABLE, SI EL V umbral SE MANTIENE CONSTANTE, LA EXCITABILIDAD DEPENDE DEL Vreposo

menor, que despolarice la membrana en 5 mV. Por el contrario, si el potencial de reposo fuera, en la misma célula, de -80 mV, el estimulo deberá ser mayor y la excitabilidad abra disminuido. El mismo razonamiento se puede aplicar a situaciones en las que es el umbral el que se ha movido: bajar el umbral, con potencial de reposo constante, implica un aumento de la excitabilidad, mientras que subir el umbral etermina una disminución. Esto es lo que ocurre con ciertas neurotoxinas. (Ver la Nota Aparte: NEUROTOXINAS: VENENOS Y HERRAMIENTAS)

Cambios en la excitabilidad de por cambios en la concentración iónica del medio extracelular.

Como sabemos, el potencial de reposo Vm está en relación. con las concentraciones iónicas intra y extracelulares. Gracias a la bomba de Na+/K+ podemos considerar que las concentraciones intracelulares son relativamente constantes, pero, eso sí, las concentraciones extracelulares pueden variar. Supongamos el siguiente caso clínico: un niño de 7 años sufre en la escuela una caída que relata como "estaba parado y de repente se me aflojaron las piernas". Poco después se recupera totalmente. No tuvo perdida de conocimiento sino simplemente no tuvo fuerzas para tenerse de pie, sufrió una parálisis transitoria. Un examen de sangre muestra una concentración de potasio plasmático de 2,5 mEq/L, siendo lo normal de 4,5 mEq/L. ¿Cómo explicar la parálisis? Si bien hay otras ideas para explicar este cuadro **de parálisis periódica**, podemos razonar así:

$$Vm = 61\ mV.\ \log \frac{Ko}{Ki} = 61 \log \frac{2,5}{155}$$

$$Vm = -109\ mV$$

Vemos que las células, en este caso las musculares, deben estar, en reposo, hiperpolarizadas, por lo que el Vm esta mas lejos que lo habitual del potencial umbral, la excitabilidad celular será menor y las células musculares del niño requerirían de estímulos mayores para mantenerlo de pie. Sus crisis paralíticas se evitaran corrigiendo el déficit de K', cuya causa se deberá investigar.

Usted está (o debería estar) en condiciones de decir que ocurre con la excitabilidad en: a) un aumento EC de K+; b) una disminución EC de Na+. Piense, calcule, razone. Las respuestas están al final del capitulo. Volveremos sobre el tema de la excitabilidad de las células excitables en los Capítulos 11 y 12.

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAPITULO 10. CONTINUA PARTE 3

Capítulo 10 parte 3/3

PREGUNTAS Y PROBLEMAS

Las siguientes preguntas pueden servir para que el estudiante, solo o con su grupo, discuta los contenidos y llegue a una respuesta basada en los conocimientos adquiridos en el capítulo. Al final están las respuestas.

PREGUNTA 1

Con los valores de la tabla que se encuentra a continuación, calcule el Eion de cada uno de ellos en una **célula nerviosa o muscular**. Discuta si esta cerca o lejos del equilibrio electroquímico y cual es su tendencia: si a entrar o a salir de la célula. Use el procedimiento de calcular el Eion en su valor absoluto y después darle un signo de acuerdo al gradiente.

ION	IC (mEq/L)	EC (mEq/L)	Em (mV)	Eion (mV)	Tendencia a:
Na*	12	145	-90		
K*	155	4	-90		
Cl^-	3,8	120	-90		

Ahora, en base a esta tabla, analice que pasa con el potencial de membrana si se modifica la **permeabilidad o conductancia** de:

a) Na+ ; b) K+ ; c) Cl^-

PREGUNTA 2

Referido a las células excitables, se puede decir que (discuta si la afirmación es cierta o falsa y explique la razón que lo lleva a esa respuesta)

a) Mientras la célula se encuentre en su potencial de reposo, el flujo neto de cargas a trabes de la membrana es igual a 0.

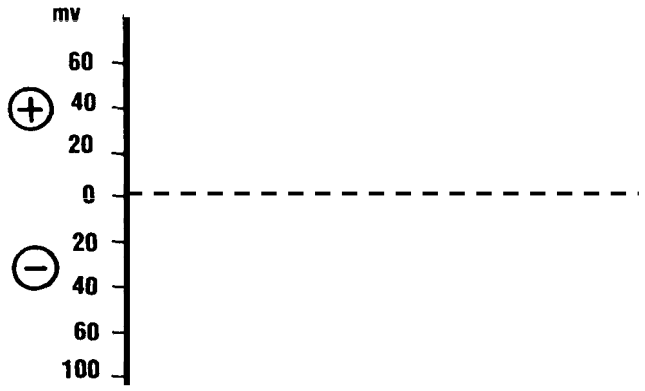
b) En una fibra muscular con los canales de K* bloqueados con tetraetilamonio (TEA) no puede aparecer la fase ascendente del potencial de acción.

c) La "ley del todo o nada" significa que la amplitud del potencial de acción es siempre la misma y eso se cumple aun cuando la concentración extracelular de Na+ sea menor que lo normal.

d) En un paciente con hiperpotasemia se observan potenciales de acción de una amplitud mayor que lo habitual.

PREGUNTA 3

La siguiente es una escala de mV. Marque en ella el valor aproximado, para una célula excitable, del: 1) potencial de reposo (Em); 2) potencial umbral (Eu); 3) potencial de equilibrio del Na+ (ENa+); 4) potencial de equilibrio del K+ (EK+); 5) potencial de equilibrio del Cl – (ECl-)



AUTOEVALUACION

1) Cada vez que se produce un potencial de acción (señale la correcta):

a) No hay gasto de energía metabólica para abrir los canales de Na+.

b) Se disipa parte de la energía acumulada como gradiente de Na+.

c) Se hidrolizan 8 moléculas de ATP.

d) No hay gasto de energía porque la energía que se disipa con el Na+ se gana con el K+.

e) La energía acumulada como gradiente de K+ no se disipa.

2) **La toxina de algunos escorpiones tiene como característica "*inhibir la inactivación de los canales de Na+*" de las fibras nerviosas. Actuando de ese modo, debería (señale la correcta**):

a) Disminuir la magnitud del sobretiro (overshoot).

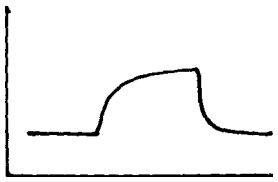
b) Prolongar el periodo refractario relativo.

c) Facilitar la repolarización.

d) Aumentar la excitabilidad.

e) Hiperpolarizar la fibra.

3) **A y B son, en la figura, dos potenciales subumbrales en una fibra nerviosa. Sobre los canales iónicos, en esas dos condiciones, se puede decir (señale la correcta):**

a)  **b)**

a) El numero de canales de Na+' es el mismo en A y en B, pero el diámetro de cada canal es mayor en B.

b) Hay más canales de Na+ en B que en A.

c) El número de canales de Na+ es el mismo en A y en B, pero el número de canales abiertos es mayor en *B.*

d) El número de canales de Na+ abiertos es el mismo en A que B, pero en B hay más canales de K+ abiertos.

e) Prácticamente en ninguno de los dos casos hay canales de Na+ abiertos porque no se llegó al umbral.

4) En el ciclo de Hodgkin ocurre que (señale la correcta):

a) Un aumento de la conductancia al Na+ determina un aumento en la conductancia al K' y viceversa.

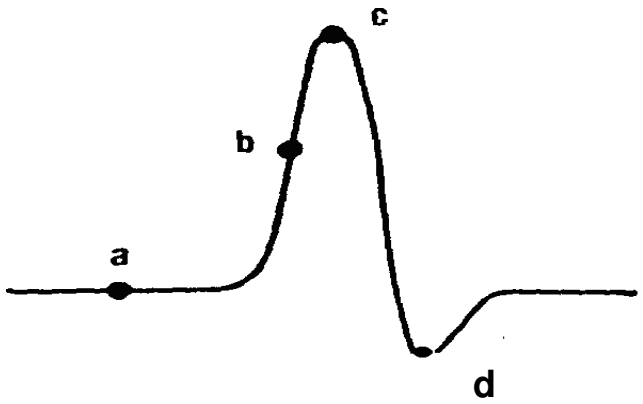
b) Un aumento en la conductancia a! Na+ determina una despolarización y la despolarización disminuye la conductancia al K+.

c) Una despolarización determina un aumento de la conductancia al Na+ y viceversa.

d) Una despolarización determina que entre Na+ y salga K+

e) Un aumento en la conductancia al Na+ determina una despolarización y la despolarización aumenta la conductancia al K+.

5) La siguiente es una representación de un potencial de actino en una célula excitable donde se ha señalado varios puntos (a, b, c y d). El potencial de membrana estará más próximo al potencial de equilibrio del Na+ y del K+ en:



	Na+	K+
a)	a	c
b)	b	c
c)	d	d
d)	c	d
e)	c	a

6) En el punto d de la figura anterior, la excitabilidad de la célula está:

a) disminuida por una hiperpolarización debida al aumento de la gK+

b) aumentada por una hiperpolarización debida al aumento de la gK+

c) disminuida por una despolarización debida a la disminución de la gK+

d) aumentada por una despolarización debida al aumento de la gK+

e) ni aumentada ni disminuida: normal

7) En una célula excitable, la estabilidad del potencial de reposo se debe a:

a) La tendencia neta del K+ a salir.

b) La tendencia neta del Na+ a entrar.

c) A que la corriente entrante de Na+ es igual a su corriente saliente.

d) A que la corriente saliente de Na+ es igual a la corriente neta.

e) A que la corriente saliente de K+ es igual a la corriente entrante de Na+.

8) La respuesta dada en la pregunta anterior puede ampliarse diciendo:

a) La fuerza impulsora para el Na+ es pequeña y su conductancia es baja, mientras que la fuerza impulsora del K+ es grande y su conductancia es baja.

b) La fuerza impulsora para el Na+ es grande y su conductancia es alta, mientras que la fuerza impulsora del K+ es también grande, pero su conductancia es baja.

c) La fuerza impulsora para el Na+ es grande y su conductancia es baja, mientras que la fuerza impulsora del K* es pequeña y su conductancia es baja.

d) La fuerza impulsora para el Na+ es grande y su conductancia es baja, mientras que la fuerza impulsora del K* es pequeña y su conductancia es alta.

e) La fuerza impulsora para el Na+ es pequeña y su conductancia es alta, mientras que la fuerza impulsora del K+ es pequeña y su conductancia es baja.

9) Del canal de K* de una célula excitable puede decirse muchas cosas EXCEPTO:

a) Carece de compuerta de inactivación

b) Permanece abierto mientras dura el estimulo despolarizante.

c) Es voltaje dependiente.

d) Se bloquea con TEA.

e) Se cierra antes que el canal de Na+

10) Del papel de la bomba de Na+ / K+ en los potenciales de acción de una célula excitable puede decirse (señale la correcta):

a) Su bloqueo con ouabaina impide la aparición del próximo potencial de acción.

b) Determina la velocidad de repolarización.

C) Mantiene el gradiente de concentración necesario.

d) Es la que genera el potencial de acción al producir una corriente entrante de Na+.

e) Determina la duración del periodo refractario absoluto.

RESPUESTAS

PREGUNTAS REALIZADAS EN EL TEXTO

- **Pregunta a)** ¿Qué diferencia de concentración hay entre el EC y el IC para el ión calcio?

Respuesta: la concentración IC de Ca++ es de alrededor de 10^{-7} mol/L y la del EC es de 10^{-3} mol/L por lo que el Ca++ esta 10000 veces más concentrado afuera que adentro

- **Pregunta b)** ¿Durante el potencial de reposo, la permeabilidad de la membrana al Ca++ es alta o baja?

Respuesta: es muy baja

- **Pregunta c)** Con la célula en reposo ¿el Ca++ crea una corriente entrante o saliente?

Respuesta: El ECa++ es de

$$Eca++ = (61/2) \cdot \log 10\text{-}7/10\text{-}3 = +122 \text{ mV}$$

Si la gCa+ fuera distinta de cero, la corriente seria entrante, ya que la fuerza impulsora seria de: (-90) - (+122) = 212 mV

- **Pregunta d):** ¿En el pico del potencial de acción, el Ca++ tiende a entrar o a salir de la célula?

Respuesta: Aun cuando el potencial de membrana sea de, por ejemplo, +30 mV, la fuerza impulsora del Ca++ sigue siendo hacia adentro. Todo radica, entonces, en los cambios en la gCa++. Si, como en las fibras cardiacas (ver Cap. 12), la gCa++ aumenta en ese momento, la corriente entrante de Ca++ tendería a mantener el Em en la zona positiva (meseta).

- **Pregunta e):** ¿En el pico del potencial de acción, el CI - tiende a entrar o salir de la célula?

Respuesta: Tiende a entrar a favor de su gradiente de concentración y a favor de su gradiente eléctrico, pero esto no quiere decir que realmente entre: dependerá de la conductancia al ion.

- **Pregunta f)** ¿Este movimiento de Cl^- favorece o dificulta la repolarización?

Respuesta: Una hipotética entrada de CI- crearía una **corriente** saliente ya que las corrientes eléctricas se definen por el movimiento de las cargas positivas. Si salen cargas positivas, la membrana tiende a hacerse más negativa, favoreciendo la repolarización

- **Pregunta:** ¿Que ocurre con la excitabilidad en:

a) Un aumento EC de K+

Respuesta: Si el K++ IC se mantiene en su valor habitual, un aumento del K+ EC a, por ejemplo, 7 mEq/L haría que el EK` fuera de:

$$EK' = 61 \cdot \log 155/7 = -82 \text{ Mv}$$

por lo que habría despolarización y aumento de la excitabilidad.

b) Una disminución EC del Na'.

Respuesta: Si el Na+ IC se mantiene en su valor habitual, el gradiente de Na+ aumenta y habría tendencia a la despolarización. Sin embargo, como la conductancia al 'odio, durante el potencial de reposo, es muy baja, su influencia sobre la excitabilidad es escasa. Una disminución severa del Na++ EC tendrá, si, mucha influencia sobre los PA.

DISCUSION

PREGUNTA 1

ENa+ = 61 . log 145/12 = + 66 mV, tiende a entrar.

EK+ = 61 . log 4/155 = -96,8 mV, tiende a salir.

ECl- = 61 . log 3,8/120 = -91,4, tiende a entrar.

a) Un aumento de la gNa+ tendería a despolarizar (potencial menos negativo).

b) Un aumento de la gK+ tendería a hiperpolarizar (potencial mas negativo).

c) Un aumento de la gCl^- tendería a hiperpolarizar (potencial mas negativo).

PREGUNTA 2

a) La afirmación es CIERTA, ya que si durante el potencial de reposo el flujo neto de cargas no fuera cero el potencial no se mantendría constante. Para el caso de la pregunta anterior, debe ocurrir que:

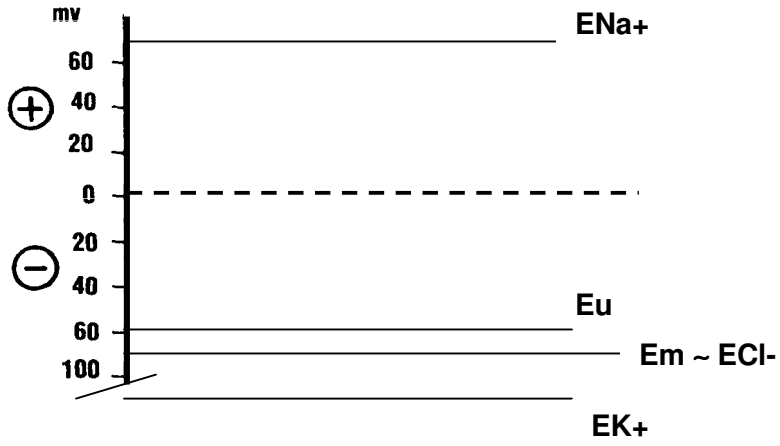
$$gNa+ (Em - Ena+) + gK+ (Em + -EK+) + gCl- (Em - ECI-) = 0$$

b) La afirmación es FALSA ya que al bloquear los canales de K+ no se esta inhibido el ciclo de Hodgkin y el inicio del PA.

c} La afirmación es FALSA ya que si la concentración EC de Na+ disminuye (y si la concentración IC de Na+ se mantiene), el gradiente químico disminuye, el potencial electroquímico de equilibrio es menor de +66 mV y la amplitud del PA es menor.

d) La afirmación es CIERTA ya que la salida de K'+ de la célula contribuye a que el potencial de membrana, durante el overshoot, no llegue al Ena+. Si la concentración EC de K+ esta aumentada (y la IC se mantiene) la corriente saliente de K' es menor y el PA es de mayor amplitud. Los cardiólogos suponen que un paciente tiene hiperpotasemia cuando ven "hipervoltajes" en el electrocardiograma, un registro en la superficie corporal de los PA del corazón.

PREGUNTA 3



AUTOEVALUACION

LECTURAS RECOMENDADAS
Ver Capítulo 11

1) b 2) b 3) e 4) c 5) d 6) a 7) e 8) d 9) e 10) c

Manual de Fisiología y Biofísica para estudiantes de Medicina

FIN DEL CAPITULO 1O

Capítulo 11 parte 1/3

LA CONDUCCION DEL IMPULSO NERVIOSO

No podemos encarar el estudio de la conducción del impulso nervioso sin leer cuidadosamente la nota siguiente, que tiene que ver con los trabajos de A. F. Huxley, A.L Hodgkin y B. Katz, que fundaron las bases fisiológicas de lo que hoy sabemos como el comportamiento del sistema nervioso

INDICE – Parte 1	Página
LA MEDICION DE CONDUCTANCIAS Y LA TECNICA DE CLAMPEO DE VOLTAJE	1
11.1 LOS POTENCIALES DE ACCION. ¿OTRA BROMA DE LA NATURALEZA?	3
11.2 LOS TRANSDUCTORES BIOLOGICOS	7
11.3 UNA TERMINAL NERVIOSA LIBRE PUEDE ACTUAR COMO TRANDDUCTOR	10
11.4 LA CONDUCCION DEL IMPULSO NERVIOSO	14

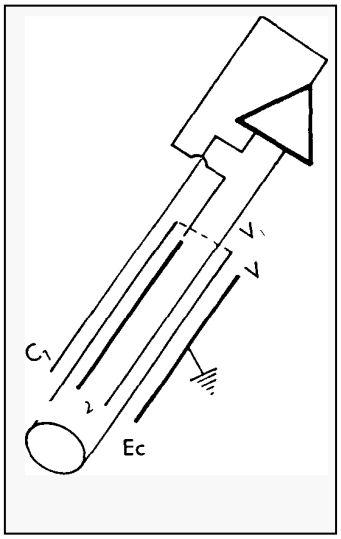
LA MEDICION DE CONDUCTANCIAS Y LA TECNICA DE CLAMPEO DE VOLTAJE

"Un invento de la naturaleza, una vez que hemos aprendido a apreciarlo, puede facilitar el progreso del conocimiento más signilicativamente que un nuevo instrumento diseñado por ingenio humano. Tal as el caso del axón gigante de calamar".

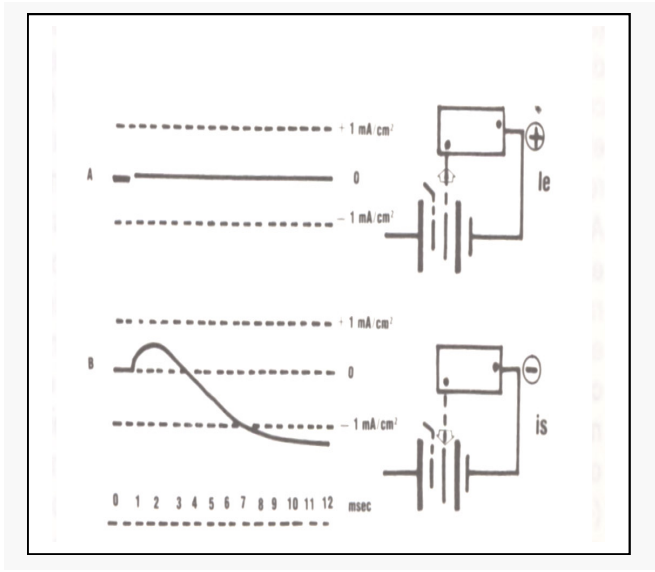
Richard D. Keynes Scientific American,199: 83, 1958

Sin querer negar las palabras de Keynes, hay que aceptar que lo que hoy conocemos como excitabilidad, corrientes iónicas, conductancias, etc., fue iniciado, muy a principios de la década de los 50, por la conjunción de: **1)** el **axón del calamar** que, por su gran diámetro, permitió la introducción, por un extremo, de pipetas y electrodos. Hay que tener presente que las micropipetas, tal como las describimos en el capitulo pasado, fueron desarrolladas por Ling y Gerard unos años más tarde; **2) la técnica de voltaje-controlado** o, en inglés, "*voltage-clamp*", que había sido utilizada por Cole y por Marmont en 1949 y que permitió mantener el potencial del axón fijo en un valor deseado; **3) el ingenio de Hodgkin, Huxley, Katz y el grupo del Physiological Laboratory de la Universidad de Cambridge, en Inglaterra.**

Dónde tiene el calamar su axón gigante y para qué le sirve es otra historia, de la que hablaremos más adelante en la Nota Aparte: EL CALAMAR Y SU AXON. Lo cierto es que el grupo de Cambridge tomó calamares *(Loligo)* en Plymouth, los disecó y les introdujo, como muestra la figura, dos electrodos muy delgados. Por uno de ellos (V) se midió la diferencia de potencial entre el interior del axón y el extracelular (agua de mar) mientras que por el otro (C) se enviaba corriente. Ambos electrodos estaban conectados entre si a través de un amplificador y una fuente de corriente continua, de modo que cualquier cambio en el potencial medido por V produjera una corriente por C en una dirección tal que mantuviera et valor del potencial a ese punto (retroalimentación negativa). Supóngase ahora que se envía un pulso cuadrado que produce una despolarización en el potencial de reposo de 5 mV. Es un estímulo



subumbral y no se dispara un PA pero, gracias al sistema de retroalimentación, el Vm no vuelve al potencial de reposo sino que se queda despolarizado en 5 mV. Supóngase ahora que el pulso despolarizante induce un cambio de 50 mV en el potencial de reposo: aparece el PA, pero el Vm queda "clampeado" en 50 mV por encima del V reposo. De ese modo se puede controlar la diferencia de potencial, el Vm, del axón a cualquier valor deseado y medir la intensidad de la corriente y su sentido a ese valor de potencial. Nótese que en las páginas anteriores se hizo mención a la idea de *Imaginar* que el potencial se queda estable en un valor y de allí calcular la relación de conductancias. Aquí no se imagina nada sino que realmente se mide voltaje, corriente y, obviamente, conductancias. En esta técnica el clampeo de voltaje dura de 10 a 50 ms y, como muestra la figura, los instrumentos indicaron que, con despolarizaciones umbrales o supraumbrales hay una breve fase inicial de corriente entrante (**ie**) seguida de una más prolongada fase de corriente saliente (**is**). Con hiperpolarizaciones, la corriente es prácticamente cero.



En la figura de la derecha se puede ver qué sentido tiene que tener el potencial enviado al axón para que la corriente pueda ser llamada entrante o saliente. El lector interesado puede ir al Cap. 4 de este Manual y en la Nota Aparte: LA CORRIENTE DE CORTOCIRCUITO: UNA MANERA DE LOGRAR, EN UN EPITELIO AISLADO, UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL DE CERO Y DE MEDIR EL FLUJO NETO DE IONES, y ver que las técnicas de cortocircuito y de "voltage-clamp" son similares, entendiendo que en un epitelio se clampea a cero y una célula excitable a cualquier valor. También que en un epitelio hay un solo valor de Vm y que en una célula excitable el Vm cambia muy rápidamente. Por eso Ussing y Zerahn podían usar una pila para enviar corriente mientras que Hodgkin, Huxley y Katz necesitaban una fuente de poder y un amplificador retroalimentado que controlara el Vm en 1 microsegundo.

Conocida la existencia de corrientes entrantes y salientes, vino la tarea de identificar los iones responsables de estas corrientes. Suprimiendo el Na+ del EC se vio que desaparecía la corriente entrante, pero no la saliente, por lo que se habló de una iNa+. Para la corriente saliente habla fundadas evidencias para pensar en una iK+, pero hubo que esperar los experimentos con isótopos radiactivos para medir los flujos y tener la certeza.

Pasar de corrientes eléctricas en amperes (coulomb/segundo) a flujos (moles/segundo) es sencillo y en el Cap. 4 (Nota Aparte: VOLTAJE, INTENSIDAD Y RESISTENCIA EN EPITELIOS AISLADOS) está el procedimiento completo. A partir de estos

experimentos iniciales, otros investigadores de todo el mundo usaron la técnica de *"voltage-clamp*", microelectrodos, antagonistas, TTX, aislamiento de receptores, "patch-clamp", etc. y fueron agregando evidencias que conforman lo que hoy sabemos de excitabilidad.

Sin embargo, aquel que quiera saber cómo son y cómo fueron las cosas en ciencia, **debe** leer el número de abril de 1952 del Journal of Physiology donde aparece:

1) Pig. 424: Measurement of current - voltage relations in the membrane of the giant axon of *Lolling;* A. L. Hodgkin; A.F. Huxley y B. Katz.

2) Pig. *473:* The component of membrane conductance in the giant axon of *Lolling;* A.L. Hodgkin y A.F. Huxley. 3) Pig. 497*:* The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Lolling;* A.L. Hodgkin *y* A.F. Huxley.

3) Pig. 499: Current carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Lolling;* A.L. Hodgkin *y* A.F. Huxley.

Alan Lloyd Hodgkin, Andrew Fielding Huxley y Sir John Carew Eccles compartieron el Premio Nobel de Medicina en 1963

11.1 LOS POTENCIALES DE ACCION: ¿OTRA BROMA DE LA NATURALEZA?

Fue Homer Smith (1895 – 1962) quien, cuando le preguntaron sobre la función del asa de Henle, antes de que describiera su fundamental importancia en el mecanismo de contracorriente, quien dijo… "*es una broma de la naturaleza*". En el capitulo anterior se estudiaron las características generales de los tejidos excitables (músculo y nervio), los tejidos que son capaces de generar un potencial de acción en respuesta a un estimulo. Ahora vamos a dedicarnos exclusivamente al sistema nervioso y a entender cómo, en condiciones fisiológicas, aparece un PA, viaja por las fibras nerviosas y "salta" las sinapsis. Pero antes debemos responder a una pregunta básica: ¿Para conducir una señal es realmente necesario un mecanismo tan complicado como el potencial de acción? ¿No será una broma de la naturaleza? ¿No seria más sencillo enviar las señales generando una diferencia de potencial en un extremo de un cable conductor y registrarla en el otro, como en los hilos de un telégrafo?

Imaginemos que, como muestra la Fig. 11.1 a), un cable **metálico, grueso, corto y de baja resistencia** en donde, en un extremo, por medio de los electrodos 1 y 2, se crea una diferencia de potencial transitoria, un pulso cuadrado. Si el pulso es "positivo",

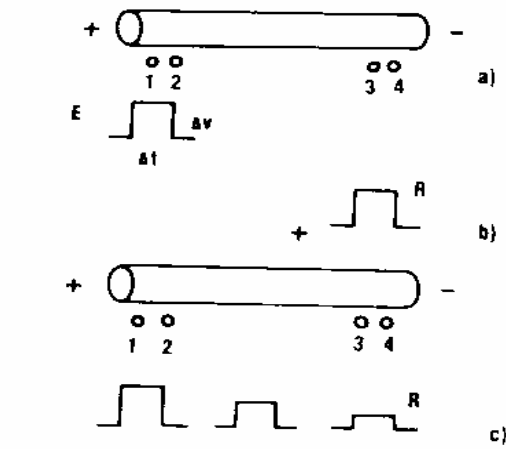
durante el tiempo t el extremo izquierdo del cable será (+) y el extremo derecho se comportara como (-). En esas condiciones habrá un flujo de cargas, una corriente eléctrica que viajará hacia los electrodos 3 y 4. Si conectamos estos electrodos a un osciloscopio veremos la °llegada" del pulso cuadrado con prácticamente las mismas características de voltaje y duración (Fig. 11.1b). Si el conductor fuera de alta resistencia, o delgado, o largo, o sumergido en una solución **conductora,** las cosas serian diferentes: la amplitud o voltaje de la señal iría disminuyendo con la distancia entre tos electrodos que generan la serial y los que la registran (Fig. 11.1c), hasta desaparecer totalmente. Si se recuerda que la resistencia **R** de un conductor es:

$$R = \rho \cdot \frac{\text{longitud}}{\text{Área}}$$

donde **p** es la resistencia especifica, la que depende del material del conductor, **l** es la longitud y **A** es el área de sección transversal, se puede ver que la R aumenta con la longitud y como la intensidad **i** es

$$i = \frac{\Delta V}{R}$$

al aumentar R, la intensidad disminuye y la señal puede llegar a ser no detectable.



IG. 11.1: a) EN CONDICIONES IDEALES, EN UN CONDUCTO METALICO (CORTO, GRUESO, DE BAJA RESISTENCIA) SE PUEDE (b) CONDUCIR SIN DECREMENTO UN ESTIMULO, OUE SE REGISTRA EN (R), c) SI EL CONDUCTOR ES LARGO, DELGADO O DE ALTA RESISTENCIA, EL

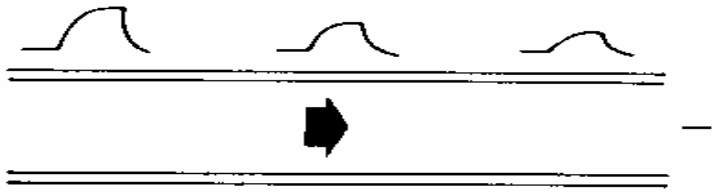


FIG. 11.2: EN UN AXON EL ESTIMULO SE PROPAGA A CORTAS DISTNCIAS CON UN ASCENSO Y DESCENSO DEL POTENCIAL CARACTERISTICO DE LOS CONDUCTORES CON CAPACITANCIAS.

- **Los axones como conductores.**

Las cosas se complican cuando se analiza el comportamiento de los axones como simples **conductores.** Colocando un axon en iguales condiciones a los de la Fig. 11.1, el viaje del pulso cuadrado es parecido al que ocurre en un cable con resistencia, existiendo un decremento con la distancia. Sin embargo, la **forma** del pulso registrado es algo diferente (Fig. 11.2): nótese que el pulso generador sube a su máximo y vuelve a cero en forma casi instantánea mientras que en su registro se ve que sube y baja mas lentamente.

Esto es debido a que, como ya sabemos, en las membranas biológicas hay elementos que se comportan como **capacitores,** requiriendo un tiempo para cargarse y descargarse. En la Fig. 11.3 a) hay un circuito con una resistencia y un capacitor.

La **capacitancia (C)** de un capacitor es

$$C = \frac{q}{V}$$

lo que puede leerse diciendo que la capacitancia de un capacitor esta dada por la cantidad de cargas **q** que necesita para alcanzar un cierto voltaje **V.** Por los cables circulara una cierta corriente **i** mientras el capacitor se esta cargando. Como

$$i = \frac{q}{t}$$ la cantidad de cargas **q** será

$$q = i.\ t$$

y el tiempo necesario para cargarse, para alcanzar el voltaje de la fuente, será de:

$$C = i.\ t / V \qquad y \qquad t = C\ .\ V / i$$

y si $i = V / R$ quedará: **tiempo** $t = C\ .\ R$

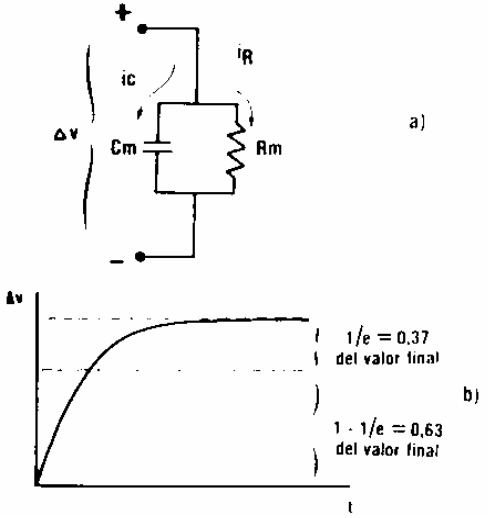


FIG. 11.3: CIRCUITO RC (resistencia-capacitor) EOUIVALENTE DE MEMBRANA CELULAR CON UN CAPACITOR (Cm) Y UNA RESISTECIA EN PARALELO (Rm). b) EL CAPACITOR SE CARGA HASTA CANZAR EL POTENCIAL DE MEMBRANA SIGUIENDO UNA FUNCION EXPONENCIAL DEL TIEMPO. T : CONSTANTE DE TIEMPO, PROPIO DE CADA CAPACITOR

lo que puede leerse diciendo que el tiempo que tarda un capacitor en llegar al voltaje de la fuente es directamente proporcional a la capacitancia, y a la resistencia que haya en el circuito. Sin embargo, el capacitor no llega a su voltaje en forma lineal sino que su carga es una función exponencial del tiempo, (Fig. 3b) de acuerdo a la ecuación:

$$V = Vmax\ (1 - e^{-t\ .\ RC})$$

y cada circuito tiene su **constante de tiempo** que se define como el tiempo necesario para alcanzar 1/e del valor del voltaje máximo. Aclaremos: supongamos que el voltaje a alcanzar sea de 0,1 volt. Como e = 2,73, se calcula: 0,1 V / 2,73 = 0,037 V. En los axones, la constante de tiempo varía entre 1 y 10 milisegundos (ms).

A voltaje constante se puede suponer que cuanto más bajo sea el valor, en ohms, de la resistencia y cuanto menor sea el valor, en Faraday, del capacitor, más rápida será la carga del capacitor y menor la constante de tiempo

El modelo del axón como conductor con capacitancia y resistencia

El axón no es un cable ni un conductor metálico sino un tubo formado por la membrana celular, una solución conductora en el interior formada por agua y electrolitos, principalmente K+ y por otra solución electrolítica, con Na+ en la mayor concentración, en el exterior. En la Fig. 11.4 esta representado un axón con 3 resistencias y 1 capacitor. Ri es la resistencia interna, la del interior celular, Rm es la resistencia de membrana, Cm es la capacitancia de la membrana y Ro es la resistencia externa, Ri la resistencia interna.

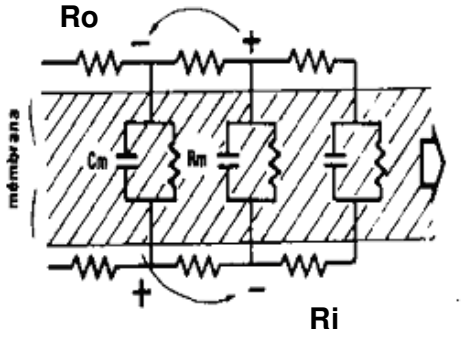


FIG. 11.4: LA MEMBRANA DE UN AXON REPRESENTADA POR UNA SERIE DE RESISTENCIAS EXTERNAS (Ro) Y RESISTENCIAS INTERNAS (Ri) QUE CONECTAN LOS CIRCUITOS RC. LA PROPAGACION SE HARA POR EL MOVIMIENTO DE CARGAS POSITIVAS EN EL INTERIOR Y EL EXTERIOR DE LA

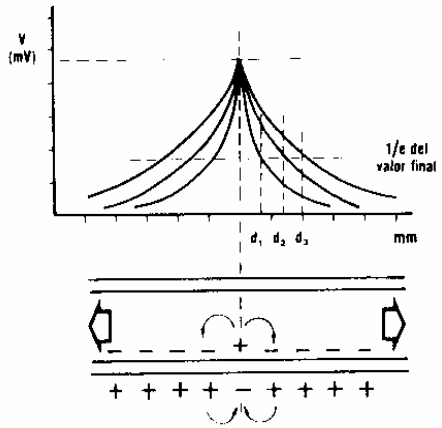


FIG. 11.5: POR LAS CARACTERISTICAS DE LA MEMBRANA, A PARTIR DEL PUNTO DESPOLARIZADO LA SEÑAL SE ATENUA CON LA DISTANCIA.
1/e = constante de espacio.

¿Qué pasa si en un extremo se crea, como hicimos con el cable, una diferencia de potencial? Por las resistencias circulará una corriente que irá cargando el capacitor. El valor del potencial con que se cargue el capacitor dependerá de las caídas de potencial que haya habido en el camino y de allí que el potencial registrado vaya disminuyendo a medida que nos alejamos de la señal generadora. Se conoce como **constante de espacio** la distancia que puede recorrer la señal antes de alcanzar 1/e del valor de voltaje original. Aclaremos (Fig. 11.5): si el pulso es de 0,1 *V y* alcanza 0,1 *V.* 1/e = 0,1/2,73 = 0,037 V a los 2 cm de los electrodos, se dirá que la constante de espacio de ese axón es de 2 cm

Los potenciales y las corrientes electrotónicas

Considerada de esta manera una fibra nerviosa, por sus más simples propiedades, puede ser considerada un conductor, con sus resistencias y capacitancias. ¿Es un buen conductor? Sus propiedades como conductor son buenas, pero es demasiado largo para tan

poco diámetro, tendría que ser más gruesa ya que su constante de espacio es del orden de los milímetros. De ese modo, con pulsos del orden de los 100 milivoltios, la señal sólo podría viajar unos pocos milímetros. ¿Qué solución habría?: a) Aumentar el voltaje de la señal. Si una estructura nerviosa fuera capaz de generar cientos de voltios, aún con las características pasivas de las fibras nerviosas se podría enviar la información desde una pierna al cerebro y viceversa.

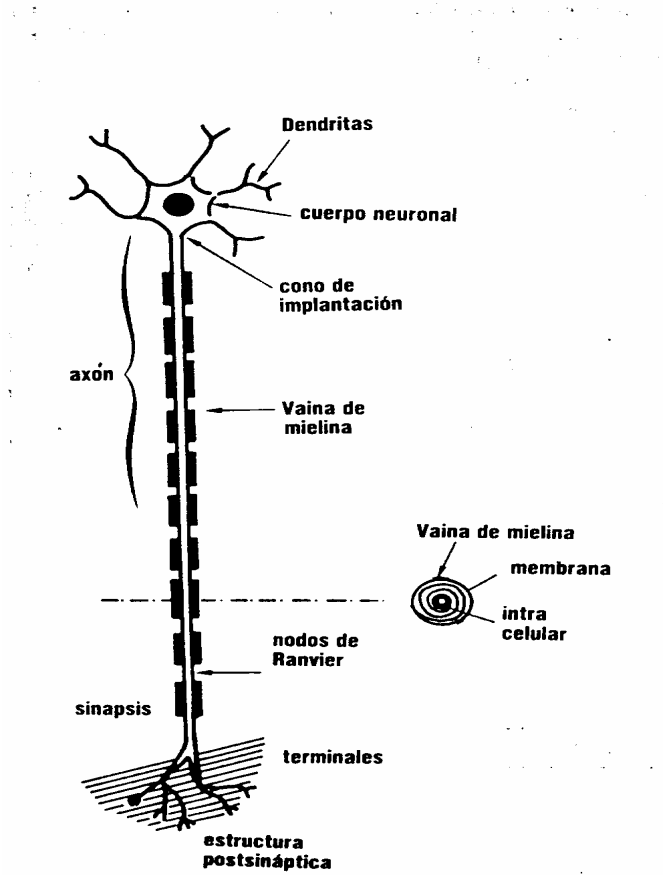


FIG. 11.6 ESQUEMA DE UNA NEURONA CON EL AXON ENVUELTO EN LA VAINA DE MIELINA Y SUS PARTES FUNDAMENTALES

Como los potenciales biológicos se generan por flujo de iones, se necesitarían gradientes miles de veces superiores a los existentes b) aumentar el diámetro de las fibras para disminuir Ri: serian nesarios nervios de varios centímetros de diámetro ¡y enormes piernas y brazos para alojarlos! La solución está, como veremos, en los potenciales de acción y los canales voltaje-dependientes. En la membrana hay estaciones de relevo, fuentes de energía, que van generando un nuevo potencial de acción cuando les llega un potencial de acción. De ese modo la conducción es **no decremental**

Hay, sin embargo, situaciones fisiológicas en las que la conducción se hace como en un conductor, sin PA. Si la señal sólo generó un potencial subumbral, no hay aparición de PA y el potencial se propaga **electrotónicamente**, con una **corriente local**: a los pocos milímetros ya no es posible registrar el potencial. En los axones los estímulos hiperpolarizantes, al no generar nunca un PA, son siempre potenciales electrotónicos. En las terminales nerviosas que actúan como transductores biológicos hay, como veremos a continuación, conducción electrótonica entre la terminal y el axón propiamente dicho.

11.2 LOS TRANSDUCTORES BIOLOGICOS

En la Fig. 11.6 hay un esquema de una neurona con su axón envuelto en la vaina de mielina y sus habituales nodos de Ranvier. Este tipo de neurona será uno de los muchos tipos que existen en el sistema nervioso humano, pero lo hemos elegido como modelo por ser el más común. Como tejido excitable tiene características muy notables, ya que sus PA ocurren casi exclusivamente en los nodos de Ranvier, donde están concentrados los **canales de Na+ voltaje dependientes**.

El esquema corresponde a una neurona motora, donde el primer PA aparece en el llamado **cono de implantación** y desde allí se propaga hasta las terminales. las sinapsis y la estructura postsináptica. En una neurona sensitiva el camino seria inverso, de la estructura postsináptica o desde la misma terminal, hacia el cuerpo neuronal. La "estructura post-sináptica" será, en el primer caso, un órgano efector, como un músculo o una glándula secretora.

En el caso de una neurona sensitiva, será un transductor o receptor En el caso del oído, por ejemplo. el receptor es otra célula (ej.: célula pilosa del órgano de Corti) y hay una sinapsis entre el receptor y la neurona aferente, el nervio acústico, Sin embargo, muchas veces, como en las terminaciones nerviosas libres de la piel o los corpúsculos de Pacini, son las mismas terminaciones las que actúan como transductores,

Un **transductor** es una estructura que recibe una forma de energía y envía señales, potenciales de acción, por vía nerviosa. Es a través de los transductores que recibimos la información del mundo que nos rodea y nuestro propio cuerpo y será el cerebro quien, basado en esa información, construya eso tan complejo que llamamos **sensación**. El hombre puede reconocer como estímulos **tres tipos de energía: a) mecánica, b) electromagnética y c) química** y para ello encontramos:

1) Receptores acústicos: son las células del órgano de Corti del oído interno y son activadas por ondas mecánicas o de presión con frecuencias entre 0 y 20000 Hz (sonido).

2) Mecanorreceptores de la piel y los tejidos profundos: son terminaciones nerviosas libres y estructuras especiales como los corpúsculos de Pacini. Son activadas por presión, estiramiento, etcetera.

3) Mecanorreceptores de las articulaciones.

4) Receptores al estiramiento de músculos y tendones.

5) Fotorreceptores: son los conos y bastones de la retina y son activados por ondas electromagnéticas con longitudes de onda entre 390 y 770 nm (luz visible).

6) Quimiorreceptores del gusto: son las células de la lengua relacionadas con el gusto.

7) Quimiorreceptores olfatorios: son las células de la mucosa nasal relacionadas con los olores.

8) Termoreceptores: constituidos por dos poblaciones: los sensibles al aumento de temperatura y los sensibles a su disminución.

9) Osmorreceptores: ubicados en el hipotálamo, detectan cambios en la osmolaridad de los fluidos corporales.

10) Barorreceptores: colocados en distintas partes del sistema circulatorio, son sensibles a los cambios de presión arterial.

11) Receptores de la gravedad: ubicados en las cámaras del oído medio, principalmente el sáculo y el utrículo.

12) Receptores de la aceleración angular: colocados en los canales semicirculares, sensan los movimientos de rotación de la cabeza y el cuerpo.

Esta es, obviamente, una lista incompleta de todos los tipos de estímulos que recibimos constantemente y de los receptores involucrados, pero lo importante es que en todos los casos, hay una transducción de energía a impulso nervioso. Esto involucra **siempre** un cambio en la permeabilidad iónica en el receptor, siendo lo habitual que exista una apertura de los canales de Na+, un aumento de su permeabilidad y una **despolarización** de la membrana de la célula o células que conforman el transductor. Hay excepciones como las células pilosas del órgano de Corti, en las que hay una despolarización por aumento de la gK+, pero la idea es la misma: estímulo → cambio en la conductancia. Iónica.

LA LEY DE WEBER-FECHNER DE LAS SENSACIONES

Cuantificar una sensación puede parecer sencillo. Bastará, por ejemplo, poner un peso en la mano de un sujeto y luego otro y preguntarle: ¿cuál pesa más? Luego: ¿cuánto más?, ¿el doble?, ¿un tercio? Seguir con otro peso distinto y preguntarle nuevamente: ¿cuál pesa más?, ¿cuanto más? Luego, con otro y con otro peso se seguirá preguntando y preguntando. Lo más posible es que a los pocos minutos el sujeto ya haya perdido todo interés y todos los pesos que dijo que eran iguales le parezcan distintos y viceversa. Sin embargo, haciendo este trabajo, E. Weber (1795–1878), llegó a algunas conclusiones importantes: a) El hombre no aprecia valores absolutos sino diferencias. b) Encontró, para el asunto de los pesos, que la mínima diferencia detectable estaba en el orden de 1/30 del peso inicial. La sensación de 31 g es diferente a la de 30 g, pero solo 62 g se sienten como diferentes de 60 g. G. Fechner (1801–1887) le dio forma matemática a la relación entre estimulo y sensación, escribiendo.

$$\text{Sensación} = K . \log \text{estimulo} + \Delta C$$

Donde **C** es la mínima diferencia detectable y **K** una constante. Con procedimientos más sofisticados como la igualación de luces o sonidos, se pudo probar que, en general, la relación logarítmica era valida y hoy es habitual usar la escala en decibeles (db) para comparar dos estímulos. Si

$$db = 10 . \log E_1 / E_2$$

se dirá que sentimos con 10 db de diferencia si E_1 es 10 veces mayor que E_2, sin importar cuanto vale, en términos absolutos, E_1 y E_2

11.3 UNA TERMINAL NERVIOSA LIBRE PUEDE ACTUAR COMO TRANSDUCTOR

Cada uno de los transductores señalados tiene sus características propias y requiere de un estudio especial. Sin embargo, tomaremos, como **modelo,** la terminación en la piel de una fibra nerviosa aferente. (Fig. 11.7) Allí se ve una terminal nerviosa libre o desnuda a la que se le van aplicando presiones (P) crecientes. Registrando la diferencia de potencial entre el extra e intracelular con las técnicas habituales se ve que, con una presión P1, aparece una despolarización en el extremo desnudo del axón, que se desplaza hacia la derecha. Esto es debido a que en el punto despolarizado el interior de la fibra se ha hecho (+) con respecto a los puntos no despolarizados, que se comportan como (-). Pero esta despolarización: a) no provoca la aparición del potencial de acción en ninguno de los nodos de Ranvier, lo que quiere decir que no se ha alcanzado el umbral en ninguno de esos puntos; b) sólo puede ser registrada en las proximidades de la terminación nerviosa, lo que quiere decir que es un fenómeno local (electrotónico). Con una presión P2, ligeramente mayor, la despolarización es mayor pero, nuevamente, sin potencial de acción y sin que la despolarización, generada en el extremo, se desplace más que unos pocos milímetros. Por fin, con P3 aparece un potencial de acción **en el axón**, que se propaga y puede ser registrado, con las mismas características de duración y voltaje, a lo largo de toda la fibra nerviosa.

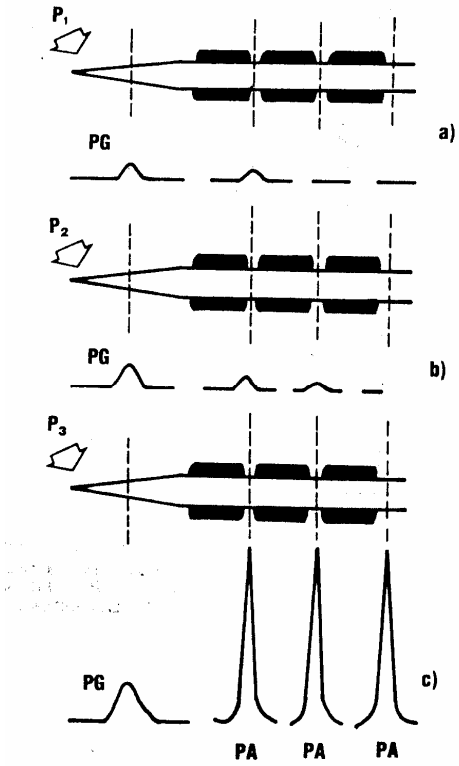


FIG. 11.7: LA TERMINACION LIBRE DE UN AXON EN LA PIELL, POR EJEMPLO, PUEDE ACTUAR COMO TRANSDUCTOR DE PRESION

- **El potencial generador**

El potencial que se registra en esta terminal y, en general, en todos los transductores, recibe el nombre de **potencial generador (PG)** y lo fundamental es que hay una relación entre la magnitud del estimulo y la amplitud de la despolarización. (Fig. 12.8) La relación entre intensidad del estimulo (P en nuestro caso) y la amplitud (en mV) del potencial generador no es obligatoriamente lineal, pero indica que a más intensidad del estimulo mayor despolarización.

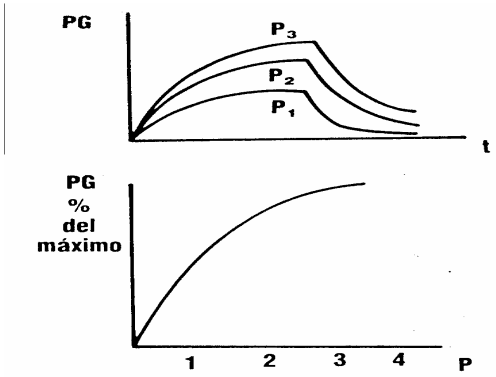


FIG... 11.8 ARRIBA: POTENCIALES GENERADORES. LA FORMA EN QUE EL POTENCIAK VARIA EN EL TIEMPO INDICA QUE EXISTE UN ELEMENTO CAPACITATIVO. ABAJO; LA AMPLITUD DEL PG TIENE UN LIMITE

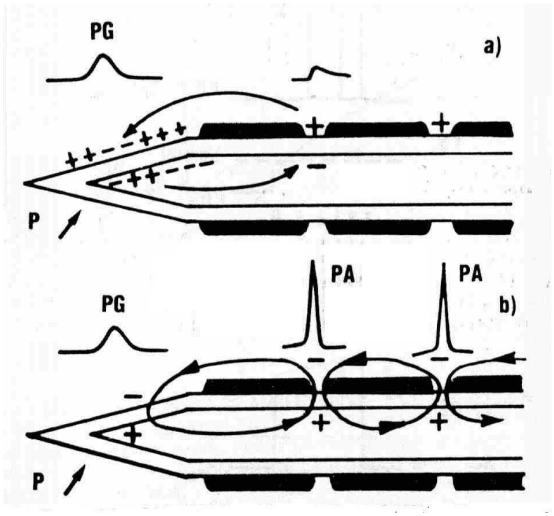


FIG. 11.9 a) EL PG NO ALCANZA EL Vm UMBRAL DEL PRIMER NODO, b) EL PG ALCANZA EL UMBRAL DEL PRIMER NODO, GENERA UN PA QUE SE PROPAGA

No hay, entonces, “ley del todo o nada" para los potenciales generadores. Lo que aparece, si, es una **corriente generadora** entre el terminal y la fibra nerviosa. En el caso de las fibras mielínicas, entre el terminal y el primer nodo de Ranvier (Fig. 11.9 a). Si esta corriente generadora no es lo suficientemente intensa como para alcanzar el umbral, no aparecerá ningún potencial de acción en el axón. Si, por lo contrario, la corriente generadora es capaz de depositar en el nodo una cantidad de cargas suficiente como para despolarizar allí la membrana y llevar el Vm hasta el potencial umbral, se verá que aparece un PA (Fig. 11.9 c). En los dos casos la corriente generadora tiene su origen en un potencial electrotónico, lo que significa que se origina sin ciclo de Hodking.

- Respuestas fásicas y tónicas en los transductores

Para los receptores hay que diferenciar lo que es una respuesta. **fásica** y lo que es una respuesta **tónica**. En la fásica hay una despolarización cuando el estimulo comienza y otra despolarización cuando termina, pero no hay despolarización durante el tiempo que dura el estimulo (Fig. 11.10).

En las respuestas tónicas la despolarización dura lo que dura el estimulo, aunque, por lo general, decae con el tiempo. Que una respuesta sea fásica o tónica depende del transductor: Por ejemplo, las células de los canales semicirculares dan respuestas fásicas mientras que la presión en una terminal nerviosa libre da una respuesta tónica.

En cualquier caso se podrán registrar potenciales a los que, usando la terminología de los potenciales de acción, se los podrían llamar subumbrales, umbrales y supra

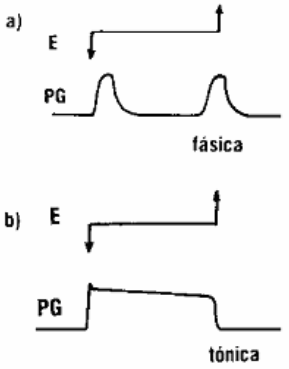


FIG. 11.10 RELACION ENTRE ESTIMULO Y PG EN UNA RESPUESTA FASICA. b) E Y PG EN UNA RESPUESTA TONICA

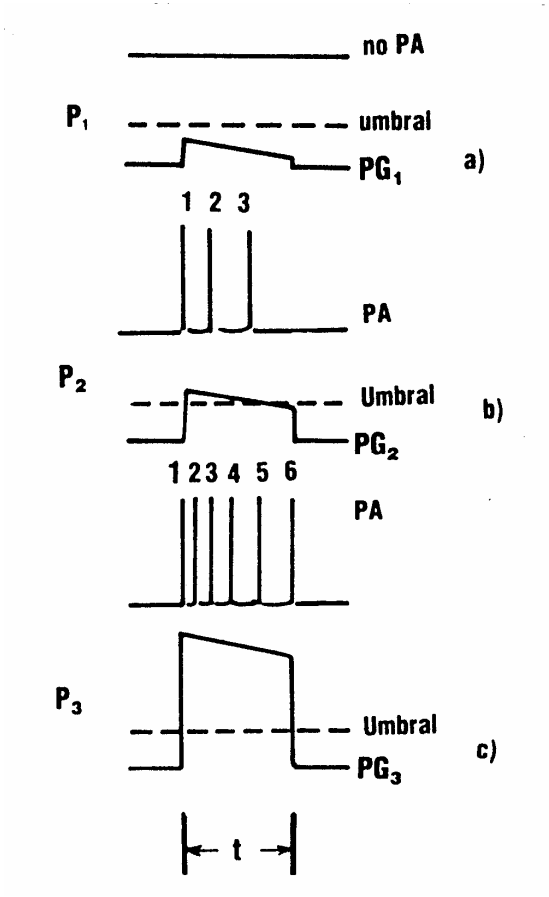


FIG. 11.10 CONVERSION DE LOS PG EN TRENES DE POTENCIALES DE ACCION DE DISTINTA FRECUENCIA

Atención: son subumbrales, por ejemplo, porque no generan en el axon, pero es incorrecto decir que es subumbral para el terminal, *ya* que allí NUNCA se genera un PA y, por lo tanto, no hay umbral. Si el potencial generador se comporta como subumbral no hay potencial de acción en el axon, no hay propagación y, claro, no hay sensación alguna. Si el estimulo pudo provocar, a través de la corriente generadora, una despolarización umbral o supra umbral en el axón, el potencial de acción se propaga y hay sensación.

- Conversión de intensidad del estírnulo a frecuencia de potenciales de acción

Sabemos que el potencial de acción es una respuesta siempre igual, todo o nada, esterotipada. que superado el umbral siempre va hasta un cierto valor positivo y vuelve. Entonces, ¿como percibimos, sentimos que un estimulo fue mayor que otro? Veamos con cuidado la Fig. 11.10. En a) se ha aplicado una P1 durante un tiempo t. Aparece una despolarización PG en el receptor que NO produce un potencial de acción en el axón, ya que la corriente generadora ha sido insuficiente. En b) se ha aplicado una P2 que produce un PG2 que ha generado un primer PA1. Como la respuesta es tónica, al producirse la repolarización y volver e1 potencial hacia el potencial de reposo, encuentra que el potencial en et nodo de Ranvier está por encima del umbral, de modo que habiendo pasado el periodo refractario absoluto, el potencial de acción se vuelve a disparar y aparece PA2 . Lo mismo ocurre con PA3. No hay PA4 porque en el próximo regreso el potencial de membrana ya está por debajo del umbral. Veamos ahora que pasa si el estímulo y el potencial generador son mayores. En c) se ha aplicado una P durante el mismo tiempo t. En vez de dispararse tres potenciales de acción se disparan seis porque ha sido en seis oportunidades que, al volver a su potencial de reposo, el potencial de acción ha encontrado a(potencial de membrana en el nodo por encima del umbral, fuera del periodo refractario absoluto. Esto puede repetirse con presiones mayores y el número de potenciales de acción será cada vez mayor. comienzo Nótese que el tiempo entre cada PA: es mas corto al comienzo y se alarga al finalizar el PG. Si llamamos **periodo** al tiempo entre dos PA y recordamos que

$$\text{Frecuencia} = \frac{1}{\text{Periodo}}$$

podemos decir que cuanto más corto sea el corto sea el intervalo entre PA. Mayor será su frecuencia

En la Fig. 11.12 estan resumidos, en forma de gráficos, estas relaciones entre potenciales y estímulos. En a) se muestra la relacion entre la amplitud del potencial generador (PG), en mV, y la frecuencia de los PA en el axón, medida en PPS (pulsos por segundo). Es una relacion lineal. En b) esta la relacion entre P, el estimulo aplicado al receptor y los PPS del axón. Por ultimo, en c), está graficada la relación entre P y la **sensación.** Esta es una "impresión", algo que el sujeto dice que siente. En b) y c) la relación no es lineal sino que tiende a un máximo (ver la Nota Aparte: LA LEY DE WEBER FECHNER DE LAS SENSACIONES). Como sea, uno siente más porque hubo un PG de mayor amplitud, que generó un tren de PAs de mayor frecuencia, que provocó una mayor sensación tactil, dolorosa, acústica, lumínica, etc., de acuerdo al transductor estimulado.

El número de potenciales de acción que se generen en la unidad de tiempo es el código que entiende nuestro cerebro: a mayor frecuencia de potenciales de acción, mayor intensidad de la sensación.

- **Importancia del periodo refractario relativo y absoluto**

Como se vio en el Cap. 10, enviando dos estímulos umbrales hay que esperar que pase el periodo refractario absoluto y el periodo refractario relativo para obtener en un axón dos respuestas. También se vio que si los estímulos son muy intensos se puede obtener una segunda respuesta dentro del periodo refractario relativo. Esta idea, aplicada a los transductores biológicos, sería así: a mayor estímulo, mayor despolarización, mayor posibilidad de vencer el periodo refractario relativo y mayor número de potenciales de acción. Será una descarga repetitiva del receptor. ¿Cuál es el límite de esta descarga?

¿Cuál es el tiempo mínimo que puede existir entre potencial de acción y el potencial de acción? Obviamente el límite estaría dado por el periodo refractario absoluto: si este dura 1 ms, no podrian descargarse más de 1000 potenciales de acción en 1 segundo. Sin embargo, en la pr´sctica dificilmente pueden obtenerse frecuencias de descarga superiores a los 100 a 200 potenciales por segundo.

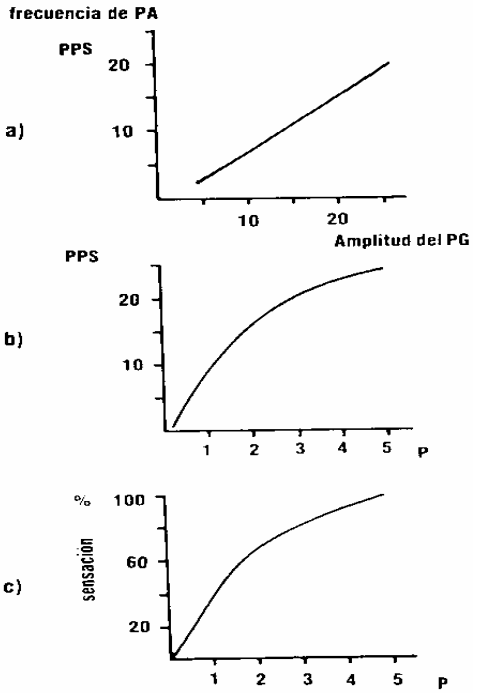
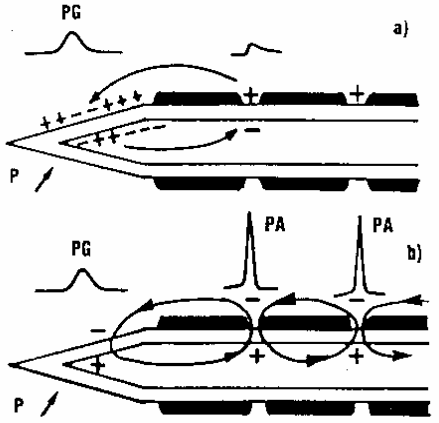


FIG. 11.12: a) RELACION ENTRE AMPLITUD DEL PG Y LA FRECUENCIA DE LOS PA; b) RELACION ENTRE LA FRECUENCIA DE LOS PA (medida en pulsos por segundo: PPS) Y LA PRESION APLICADA (P) AL TRANSDUCTOR; c) RELACION ENTRE LA PRESION APLICADA Y LA SENSACION PERCIBID

11.4. La conduccion del impulso nervioso

Ahora ya sabemos cómo, a partir de un estimulo, se generaron los PA, o mejor dicho, un "tren" de PA con una cierta frecuencia. La cuestion es ahora llevarlo hasta el sistema nervioso central para que el código sea descifrado. De la misma manera que apareció una corriente local entre el receptor y el primer nodo de Ranvier, entre el PA del primer nodo y el siguiente también aparecerá otra corriente local. En b) el punto en que apareció el potencial de acción se produjó una inversión del potencial de membrana y el interior celular se hizo (+) y el exterior (-) (Fig. 11.13 a) mientras que la zona adyacente tiene el potencial de reposo, con (-) adentro y (+) afuera: habra cargas positivas que se mueven, por el interior de la fibra, desde la zona despolarizada (+) hacia la zona adyacente, donde el potencial es todavia (-) y cargas positivas que se mueven, por el exterior de la fibra, desde la zona en reposo (+) hacia la zona despolarizada (-). Este movimiento de cargas hará que en la zona en reposo el potencial de membrana se haga menos negativo, la membrana se despolarice y, **de llegar al umbral**, aparezca un nuevo potencial de accion (Fig. 11.13b).



IMPULSO NERVIOSO POR MEDIO DE PA SUCESIVOS. LA CORRIENTE GENERADORA DETERMINO LA APARICION DEL PA EN EL PRIMER NODO. ESTE PA PRODUCE OTRA CORRIENTE QUE DETERMINA LA APARICION DE UN PA EN EL SEGUNDO Y ASI SUCESIVAMENTE.

- El modelo de membrana con resistencias, capacitores y pilas

La existencia de canales voltaje-dependientes y su consecuencia, los PA, hacen necesario reformular el modelo de la fibra nerviosa como conductor. En la Fig. 11.14 se pueden ver los mismos elementos que en la Fig. 11.4, pero con el agregado de una pila. El potencial de esta pila sera, para el Na+, el ion que nos interesa para iniciar el disparo del PA, la diferencia que haya entre el Em y el ENa+

La resistencia que está en serie con la pila es lo que se opone al paso del ion y es, claro, la gNa+. En este ejemplo se ve que a) el potencial de membrana es (+) afuera y (-) adentro, lo que indica que alli apareció un PA y que la gNa+ disminuyó. Esto genera una corriente, indicada por las flechas, que se propaga hasta b) y c). Esta será una corriente despolarizante, la gNa+ cambiará en esos puntos y aparecerán nuevos PA. El proceso se repite una y otra vez a las zonas vecinas.

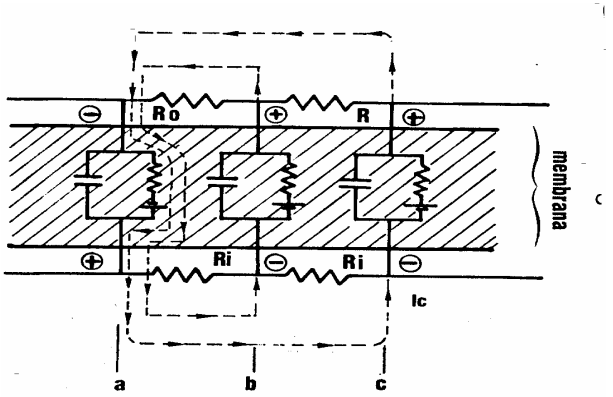


FIG. 11.14: MODELO DE MEMBRANA CON CAPACITORES, RESISTENCIAS Y PILAS. NOTESE OUE LA PROPAGACION DEL IMPULSO SE HACE RECORRIENDO 'LOOPS' SUCESIVOS.

Algunas preguntas

En este momento debemos hacernos algunas preguntas y tratar de responderlas:

1) ¿Un estímulo mecánico, una presión, por ejemplo, que en el receptor provocó un potencial generador, tiene el mismo efecto si se lo aplica en el medio de la fibra?

2) ¿Un estimulo eléctrico despolarizante, aplicado en el medio de la fibra, produce un potencial de acción?

3) ¿Un potencial de acción generado en el medio de una fibra se puede propagar en ambos sentidos?

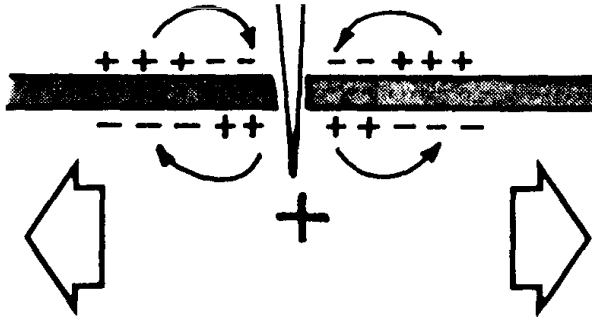


FIG. 11.15: UN ESTIMULO APLICADO CON UN ELECTRODO INTRACELULAR PUEDE HACER QUE LAS DESPOLARIZACIONES (Y LOS EVENTUALES PA) SE PROPAGUEN EN AMBOS SENTIDOS.

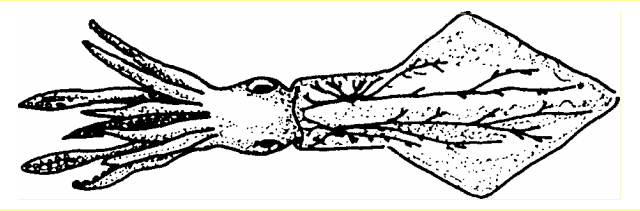
Las respuestas serian:

1) No, ya que hay una **especializacion** en el receptor. Las terminaciones nerviosas libres de la piel serian sensibles a la deformacion, cosa que no ocurre en el resto de la fibra.

2) 2) Si, ya que sólo se necesita que haya canales de Na+ voltaje-dependientes y estos existen a todo lo largo.

3) Si, la propagación a partir de un punto despolarizado y usando un electrodo intracelular y otro, alejado, en el extracelular, hace que el impulso progrese en ambos sentidos (Fig. 11.15). Si la conducci6n se hace en sentido habitual o fisiológico (del receptor a la médula en una via aferente o de la medula al efector en una via eferente) se llama **conduccion ortodrómica** y se llama **conduccion antidrómica** cuando ocurre en sentido inverso. Las fibras nerviosas, en sí conducen en los dos sentidos: son las **sinapsis** las que actuan como válvulas y permiten el paso del impulso en un solo sentido.

-



EL CALAMAR Y SU AXON

Los axones de calamar que los neurofisiólogos han usado tan extensamente provienen, como lo muestra la figura, de los ganglios estrellados cercanos a los 10 tentáculos que tiene este molusco efalópodo. El axón inerva los musculos de la cavidad de la manta, un compartimiento habitualmente lleno de agua de mar.
El calamar se mueve por el movimiento de sus tentáculos, pero la brusca contracción de la cavidad de la manta le agrega una

- **Velocidad de conducciém del impulso nervioso**

La velocidad con que la información viaja por una fibra nerviosa depende, principalmente, del diámetro de la fibra y de lla presencia o no de **mielina**. Veamos los siguientes hechos: a) un axón gigante de calamar, la preparación preferida de los neurofisiólogos, tiene unos 700 µm de diámetro, es amielínica y conduce con una velocidad de alrededor de 30 m/s (Ver la Nota Aparte: EL CALAMAR Y SU AXON); b) una fibra eferente simpática puede tener 1 µm de diámetro, es amielínica y conduce con una velocidad de alrededor de 2 m/s; c) una fibra mielínica del nervio ciático tiene 20 µm de diámetro y conduce a 100 m/s. La conclusión es que, dentro de las fibras amielínicas, un aumento del diámetro determina un aumento significativo de la velocidad, pero que la mielinización introduce un factor nuevo, distinto, que aumenta la velocidad enormemente.

a) Efecto del diámetro

La relación entre aumento del diámetro y aumento de la velocidad de conducción es lineal (Fig. 11.16) tanto para fibras mielínicas como amielínicas. Para producir el potencial de acción se necesita que llegue a un punto un determinado número de cargas y que estas cargas disminuyan la carga del capacitor y el voltaje de la membrana. Volviendo a la Fig. 11.14 podemos imaginar que las corrientes locales circulan por las resistencias Ro y Ri. Si Ro es constante, cuanto menor sea el valor de Ri, mayor será el valor de i y como q = i . t, es fácil ver que el tiempo necesario para que que se deposite, en un punto, el número de cargas necesaria como para disparar el potencial de acción será menor. Para un conductor cilíndrico cuanto mayor sea el radio del hilo, mayor será la intensidad. Todos estos factores son tenidos en cuenta en la teoría del cable, llamada así porque surge de analizar el axón como si fuera un cable, en especial un cable submarino, con estaciones de relevo.

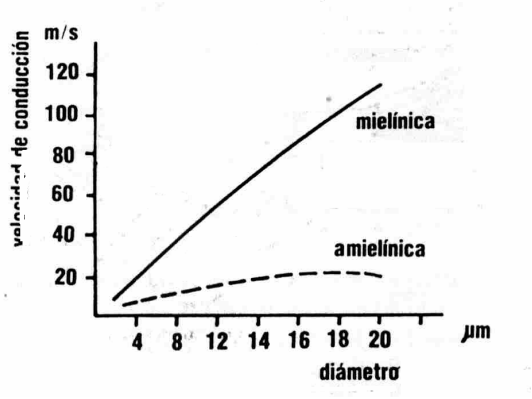
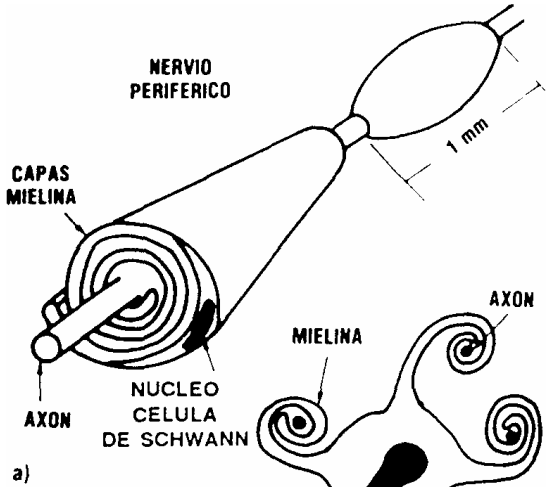


FIG. 11.16: RELACION ENTRE DIÁMETRO DEL AXON Y VELOCIDAD DE CONDUCCION EN FIBRAS MIELINICAS Y AMIELINICAS.

b) Efecto de la vaina de mielina sobre la velocidad de conducción

La **vaina de mielina** esta formada, en las fibras nerviosas periféricas, por las **células de Schwann** que se arrollan alrededor del axón. En el sistema nervioso central, la vaina de mielina la forman los oligodendrocitos Estas células tienen prolongaciones planas y van agregando, por cada vuelta, dos membranas celulares: un axón con una vaina de 50 vueltas es como si tuviera 100 membranas celulares una arriba de otra. La membrana de las células de Schwann es una membrana lipoproteíca, pero con un 75% de lípidos contra un 15% que tiene la membrana de un músculo, lo que le confiere una buena propiedad dieléctrica o aisladora.

La envoltura no es continua a todo lo largo de la fibra ya que ésta interrumpida en los nodos de Ranvier, donde la membrana se pone en contacto con el extracelular como si fuera una fibra amielínica. (Fig. 11.17)



11.17: ORGANIZACION DE LA VAINA DE FIG. 11.17 ORGANIZACIÓN DE LA VAINA DE MIELINA. a) VAINA DE MIELINA EN UN AXON PERIFERICO; b) ALREDEDOR DE UN AXON EN EL SISTEMA NERVIOSO

En las fibras mielinícas ocurre un fenómeno llamado **conducción saltatoria**: las corrientes locales viajan de nodo de Ravier a nodo de Ranvier y sólo generan potenciales de acción en esos de puntos. La distancia entre nodo y nodo es de alrededor de 1 a 2 mm y si las corrientes locales son capaces de viajar y producir su efecto a esa distancia es porque en las fibras mielínicas corrientes disipan menos energía que en las fibras amielínicas. Esto es debido a que las capas de mielina aumentan la resistencia entre que el intra y el extracelular: Es como tener, para una vaina de 50 vueltas, una resistencia de membrana 100 veces mayor. En el trayecto internodal prácticamente no se produce ningún potencial de acción y las cargas solamente deberán despolarizar la membrana y disparar un potencial de acción en los nodos de Ranvier, lo que aumenta la velocidad de conducción. La conducción saltatoria no es la única razón que hace que la velocidad de conducción sea mayor en un nervio mielínico. Se ha demostrado que la velocidad entre los nodos también es mayor y eso esta vinculado a que, junto al aumento de resistencia de la membrana, hay una reducción de su capacitancia.

Esto, para la teoría del cable, determina un aumento de la velocidad, pero, por las razones que se señalaron, es preferible quedarnos con la simplificación de la conducción saltatoria.

Pregunta. ¿Entonces, una fibra mieliínica es una fibra amielínica "forrada" por la vaina de mielina? La respuesta es no: en los espacios internodales de las fibras mielinicas hay muy pocos canales de Na+ y casi todos están concentrados en los nodos de Ranvier. Entonces, aun cuando pudiéramos desnudar una fibra mielínica no la convertiríamos en una amielínica.

FIN DE LA PARTE 1 DEL CAPITULO 11 – CONTINUA PARTE 2

Capítulo 11 parte 2/3

11.5 DEL AXON AL NERVIO, QUE SE PARECEN PERO QUE SON DISTINTOS

INDICE. Parte 2	Página
11.5 DEL AXON AL NERVIO, QUE SE PARECEN PERO QUE SON DISTINTOS	18
11.6 LAS SINAPSIS	23
- Ultraestructura de las sinapsis químicas	25
- La clave de las sinapsis	25
- Los neurotrnasmisores	28
- La especificidad de los NT colinérgicos	30
- La especificidad de los NT adrenérgicos	31
11.7 LAS SINAPSIS ELECTRICAS	34

Las descripciones sobre los potenciales de acción y su propagación a lo largo de un axón o fibra nerviosa se han hecho teniendo en mente un axón aislado. Sin embargo, la información generada en los receptores o los impulsos nerviosos a los músculos no viaja por axones aislados sino por axones que están dentro de un **nervio**. Podrán ser nervios motores, sensitivos o mixtos, pero, en general, su estructura es similar, estando formados por axones de distintas características.

Por el simple hecho de existir en un nervio axones **distintos** es lógico pensar que también debe ser distinto su comportamiento: distinto potencial de reposo, distinto umbral, distinta velocidad de conducción, resistencia, capacitancia, periodo refractario, etc. En vez de un axón, tendremos una **población** de axones, envuelta por el perineuro. ¿Tiene valor, en esas condiciones, estudiar lo que pasa con un nervio? Claro que sí. Recuérdese que un neurólogo o cualquier médico que vea una lesión del ciático o del trigémino pensará lo que le está pasando al nervio y, secundariamente, lo que le pasa a los axones. En la Tabla 11.1 están reseñadas las características de algunos tipos de fibras en un nervio de mamífero.

- **La preparación del nervio ciático aislado de sapo**

Para estudiar el comportamiento de un nervio lo más fácil será analizar, en detalle, lo que es una práctica habitual en los laboratorios de fisiología: la preparación del nervio ciático aislado de sapo. Desmedulado y descerebrado el sapo se procede a la disección del nervio, desde la columna vertebral a su terminación en el músculo gastrocnemio (gemelo del hombre). El nervio, de unos 5 a 8 cm, se coloca **sobre** electrodos, ya que se trata de electrodos externos. No hay electrodos intracelulares, de modo que **no** se registran, al menos directamente, potenciales de acción, sino **potenciales de superficie**. (También conocidos como potenciales de acción compuestos, nombre que **no** se usara para evitar confusiones).

Los potenciales que se recogen colocando electrodos en la superficie de un nervio, tienen, si se lo registra con técnicas apropiadas, varios picos o corn¬ponentes, debido a la presencia en el nervio de axones de diferente diámetro, velocidad de propagaci6n, resis¬tencia de membrana, etc. El cuadro siguiente muestra las características de algunos de ellos, sin intentar clasificarlos en A, B, C ni tampoco en I, II, III y IV y sus subgrupos.

TABLA 11.1 TIPOS DE FIBRAS NERVIOSAS EN NERVIOS DE MAMIFERO

Diámetro (µm)	Velocidad de conducción (m/s)	Duración del PA (ms).	Período refractario absoluto (ms)	Función del PA
20-12	70-120	0,4-0,5	0,4-1	motora
12-5	30-70	0,4-0,5	0,4-1	sensitiva (presión)
5-2	12-30	0,4	0,4-1	sensitiva (dolor, temperatura)
<3	3-15	1,2	1,2	SNA - preganglionar
0,3-1,3	0,7-2,3	2	2	SNA - postganglionar

El equipo es el habitual: osciloscopio y estimulador. Con ellos - se arma el circuito que muestra la Fig. 11.18. Los electrodos 1 y 2, conectados al estimulador, servirán para enviar un pulso cuadrado, despolarizante, que genere en los axones contenidos en el nervio, potenciales de acción. El electrodo 3 está conectado a tierra y servirá para evitar la propagación de las cargas eléctricas, depositadas en 1 y 2 por el estimulador, por la superficie del nervio.

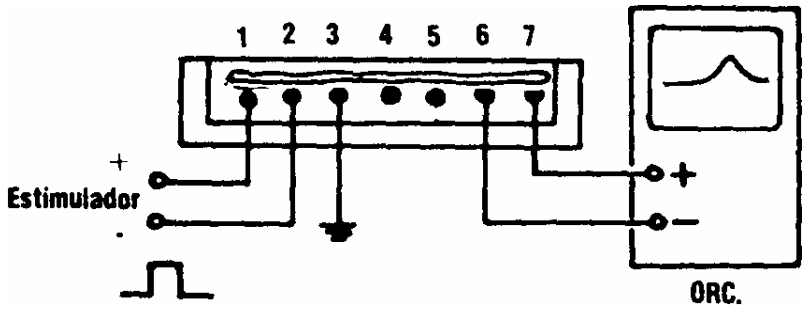


FIG. 11.18: CIRCUITO DE ESTIMULACION Y DE REGISTRO PARA EL ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES DEL NERVIO CIATICO DE SAPO AISLADO

Los electrodos 6 y 7, conectados al osciloscopio, permitirán registrar, en la superficie del nervio, los potenciales que se propagan por los axones.

a) Determinación del umbral y la curva duración-voltaje:

Para que un axón dispare su PA tiene que llegar a la membrana celular un cierto **número de** cargas de modo de cambiar el valor del potencial de reposo y llevarlo al potencial umbral. En el nervio ocurre lo mismo, pero podemos usar las propiedades del pulso cuadrado para verificarlo. Así, se puede comenzar estimulando el nervio con un pulso de 0,1 volt y una duración de 0,02 milisegudos (ms). Por lo general no se obtendrá respuesta porque es un **estímulo subumbral.** Ahora, manteniendo fijo el voltaje, se puede ir aumentando la duración hasta obtener una mínima respuesta como la que muestra la Fig. 11.20

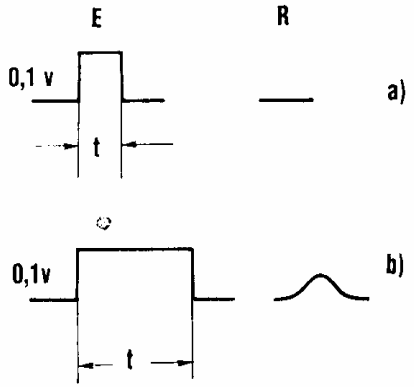
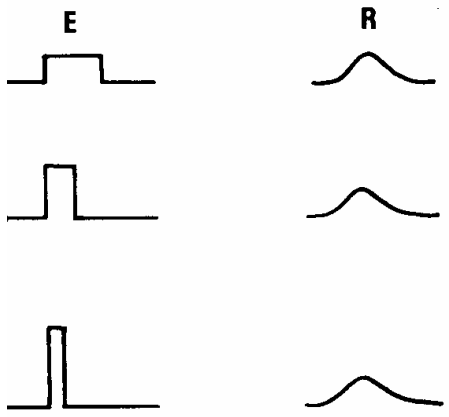


FIG. 11.20: a) EL ESTIMULO NO PRODUJO RESPUESTA (ESTIMULO SUBUMf3RAL); b) EL ESTIMULO, AHORA DE MAYOR DURACION, FUE EL MINIMO NECESARIO PARA DETERMINAR UNA RESPUESTA (ESTIMULO UMBRAL).

¿Oué ha ocurrido? Pues que **algunas** fibras han alcanzado su umbral y han disparado su PA. ¿Cómo sabemos que algunas y no todas? No nos adelantemos, lo sabremos más adelante, en el punto b).



11.21: LA MISMA RESPUESTA (R) PUEDE OBTENERSE CON IMULOS (E) DE BAJO VOLTAJE Y IARGA DURACION 0 CON MULOS DE ALTO VOITAJE Y CORTA DURACION,

Supongamos (es sólo un ejemplo) que hemos logrado ese "umbral" con 0,1 V y 0,12 ms. Podemos ahora tratar de que la imagen de la Fig. 11.20 vuelva a aparecer, pero con un estimulo con una duración menor. Lo lograremos disminuyendo, por ejemplo, la duración a la mitad, pero siempre que aumentemos el voltaje al doble. La imagen, la amplitud del potencial, será también igual si se reduce la duración a 1/4 y se aumenta el voltaje 4 veces y así sucesivamente. Al hacer esto hemos mantenido, en el pulso cuadrado, un **área** constante. Por lo tanto, podemos decir que

Voltaje . duración = constante = igual respuesta

y esto ocurre porque

Area = voltaje . tiempo = V . t y como V = intesidad . resistencia = V . R

Area = i . R. t y si I = q/t Area = q /t . R. t = q . R

Capítulo 11 parte 2/3

11.5 DEL AXON AL NERVIO, QUE SE PARECEN PERO QUE SON DISTINTOS

INDICE. Parte 2	Página
11.5 DEL AXON AL NERVIO, QUE SE PARECEN PERO QUE SON DISTINTOS	18
11.6 LAS SINAPSIS	23
- Ultraestructura de las sinapsis químicas	25
- La clave de las sinapsis	25
- Los neurotrnasmisores	28
- La especificidad de los NT colinérgicos	30
- La especificidad de los NT adrenérgicos	31
11.7 LAS SINAPSIS ELECTRICAS	34

Las descripciones sobre los potenciales de acción y su propagación a lo largo de un axón o fibra nerviosa se han hecho teniendo en mente un axón aislado. Sin embargo, la información generada en los receptores o los impulsos nerviosos a los músculos no viaja por axones aislados sino por axones que están dentro de un **nervio**. Podrán ser nervios motores, sensitivos o mixtos, pero, en general, su estructura es similar, estando formados por axones de distintas características.

Por el simple hecho de existir en un nervio axones **distintos** es lógico pensar que también debe ser distinto su comportamiento: distinto potencial de reposo, distinto umbral, distinta velocidad de conducción, resistencia, capacitancia, periodo refractario, etc. En vez de un axón, tendremos una **población** de axones, envuelta por el perineuro. ¿Tiene valor, en esas condiciones, estudiar lo que pasa con un nervio? Claro que sí. Recuérdese que un neurólogo o cualquier médico que vea una lesión del ciático o del trigémino pensará lo que le está pasando al nervio y, secundariamente, lo que le pasa a los axones. En la Tabla 11.1 están reseñadas las características de algunos tipos de fibras en un nervio de mamífero.

- **La preparación del nervio ciático aislado de sapo**

Para estudiar el comportamiento de un nervio lo más fácil será analizar, en detalle, lo que es una práctica habitual en los laboratorios de fisiología: la preparación del nervio ciático aislado de sapo. Desmedulado y descerebrado el sapo se procede a la disección del nervio, desde la columna vertebral a su terminación en el músculo gastrocnemio (gemelo del hombre). El nervio, de unos 5 a 8 cm, se coloca **sobre** electrodos, ya que se trata de electrodos externos. No hay electrodos intracelulares, de modo que **no** se registran, al menos directamente, potenciales de acción, sino **potenciales de superficie**. (También conocidos como potenciales de acción compuestos, nombre que **no** se usara para evitar confusiones).

Los potenciales que se recogen colocando electrodos en la superficie de un nervio, tienen, si se lo registra con técnicas apropiadas, varios picos o corn¬ponentes, debido a la presencia en el nervio de axones de diferente diámetro, velocidad de propagaci6n, resis¬tencia de membrana, etc. El cuadro siguiente muestra las características de algunos de ellos, sin intentar clasificarlos en A, B, C ni tampoco en I, II, III y IV y sus subgrupos.

TABLA 11.1 TIPOS DE FIBRAS NERVIOSAS EN NERVIOS DE MAMIFERO

Diámetro (µm)	Velocidad de conducción (m/s)	Duración del PA (ms).	Período refractario absoluto (ms)	Función del PA
20-12	70-120	0,4-0,5	0,4-1	motora
12-5	30-70	0,4-0,5	0,4-1	sensitiva (presión)
5-2	12-30	0,4	0,4-1	sensitiva (dolor, temperatura)
<3	3-15	1,2	1,2	SNA - preganglionar
0,3-1,3	0,7-2,3	2	2	SNA - postganglionar

El equipo es el habitual: osciloscopio y estimulador. Con ellos - se arma el circuito que muestra la Fig. 11.18. Los electrodos 1 y 2, conectados al estimulador, servirán para enviar un pulso cuadrado, despolarizante, que genere en los axones contenidos en el nervio, potenciales de acción. El electrodo 3 está conectado a tierra y servirá para evitar la propagación de las cargas eléctricas, depositadas en 1 y 2 por el estimulador, por la superficie del nervio.

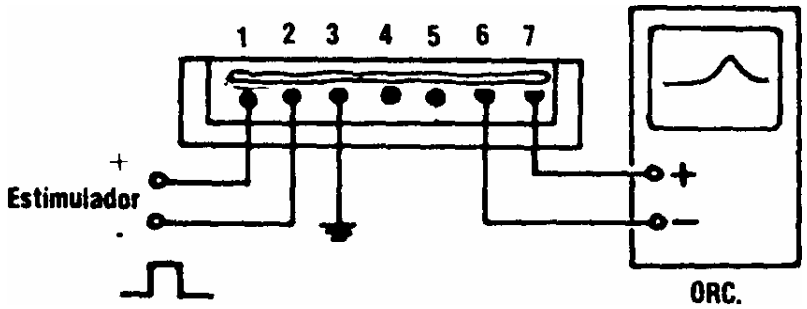


FIG. 11.18: CIRCUITO DE ESTIMULACION Y DE REGISTRO PARA EL ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES DEL NERVIO CIATICO DE SAPO AISLADO

Los electrodos 6 y 7, conectados al osciloscopio, permitirán registrar, en la superficie del nervio, los potenciales que se propagan por los axones.

a) Determinación del umbral y la curva duración-voltaje:

Para que un axón dispare su PA tiene que llegar a la membrana celular un cierto **número de** cargas de modo de cambiar el valor del potencial de reposo y llevarlo al potencial umbral. En el nervio ocurre lo mismo, pero podemos usar las propiedades del pulso cuadrado para verificarlo. Así, se puede comenzar estimulando el nervio con un pulso de 0,1 volt y una duración de 0,02 milisegudos (ms). Por lo general no se obtendrá respuesta porque es un **estímulo subumbral.** Ahora, manteniendo fijo el voltaje, se puede ir aumentando la duración hasta obtener una mínima respuesta como la que muestra la Fig. 11.20

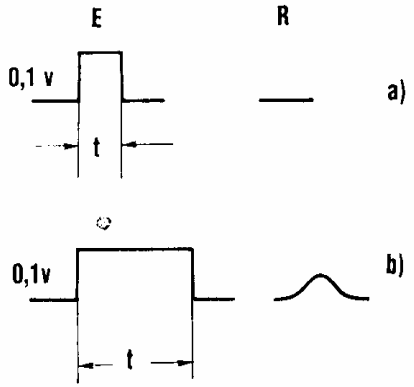
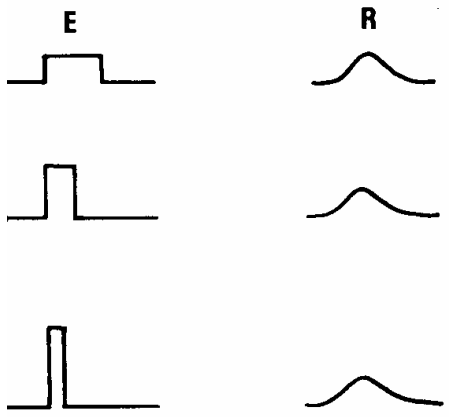


FIG. 11.20: a) EL ESTIMULO NO PRODUJO RESPUESTA (ESTIMULO SUBUMf3RAL); b) EL ESTIMULO, AHORA DE MAYOR DURACION, FUE EL MINIMO NECESARIO PARA DETERMINAR UNA RESPUESTA (ESTIMULO UMBRAL).

¿Oué ha ocurrido? Pues que **algunas** fibras han alcanzado su umbral y han disparado su PA. ¿Cómo sabemos que algunas y no todas? No nos adelantemos, lo sabremos más adelante, en el punto b).



11.21: LA MISMA RESPUESTA (R) PUEDE OBTENERSE CON IMULOS (E) DE BAJO VOLTAJE Y IARGA DURACION 0 CON MULOS DE ALTO VOITAJE Y CORTA DURACION,

Supongamos (es sólo un ejemplo) que hemos logrado ese "umbral" con 0,1 V y 0,12 ms. Podemos ahora tratar de que la imagen de la Fig. 11.20 vuelva a aparecer, pero con un estimulo con una duración menor. Lo lograremos disminuyendo, por ejemplo, la duración a la mitad, pero siempre que aumentemos el voltaje al doble. La imagen, la amplitud del potencial, será también igual si se reduce la duración a 1/4 y se aumenta el voltaje 4 veces y así sucesivamente. Al hacer esto hemos mantenido, en el pulso cuadrado, un **área** constante. Por lo tanto, podemos decir que

Voltaje . duración = constante = igual respuesta

y esto ocurre porque

Area = voltaje . tiempo = V . t y como V = intesidad . resistencia = V . R

Area = i . R. t y si I = q/t Area = q /t . R. t = q . R

Esto significa que si la resistencia del nervio se mantiene constante, el área del pulso cuadrado es una cantidad de cargas y a áreas iguales, cargas iguales y respuestas iguales.

Si hacemos un gráfico de duración vs voltaje (Fig. 11.21) con cada uno de los puntos en los que encontramos igual respuesta, se vera una curva como la que muestra la figura. Esta es una función hiperbólica en la que se cumple (dentro de las variaciones de una determinación experimental en un tejido vivo) que:

Y . X = constante

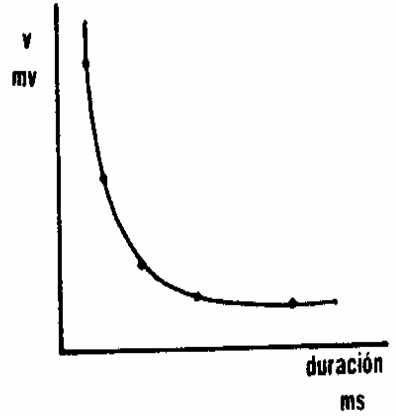


FIG. 11.21 EL VOLTAJE NECESARIO PARA OBTENER UNA RESPUESTA ES UNA HIPERBOLA EQUILATERA, EN ESTE GRAFICO, CADA PUNTO REPRESENTA UNA RESPUESTA UMBRAL.

b) Estímulos supraumbrales y reclutamiento

Si el nervio estuviera formado por un único axón o todos los axones fueran idénticos, un estimulo mayor no produciría una respuesta de mayor amplitud: se cumpliría la ley del todo o nada. Sin embargo, veamos que pasa si en uno de los puntos "umbrales" del experimento anterior, dejando fija la duración, aumentamos progresivamente el voltaje. El resultado esta en la Fig.11.22. A mayor voltaje de estimulación, mayor voltaje (amplitud) de respuesta, hasta alcanzar un máximo-

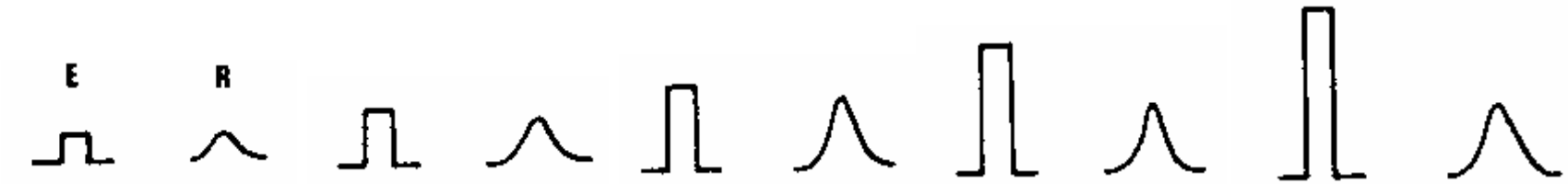


FIG. 11.22 CUANDO SE ESTIMULA EL NERVIO CON UN ESTIMULO (E) DE DURACION CONSTANTE, UN AUMENTO DEL VOLTAJE DE ESTIMULACION DETERMINA UNA RESPUESTA (R) DE UN VOLTAJEN MAYOR HASTA LLEGAR A UN MAXIMO

¿Hay una contradicción con la **ley de todo o nada**, en la que la respuesta es independiente de la "fuerza" del estimulo? Nada de eso. Lo que ocurre es que en el nervio hay axones con distintos umbrales y la amplitud del potencial de superficie va aumentando a medida que más axones entran en el juego, más axones superan su umbral y disparan su potencial de acción. La ley del todo o nada sirve para cada uno de los axones pero no para explicar el comportamiento de una población de axones.

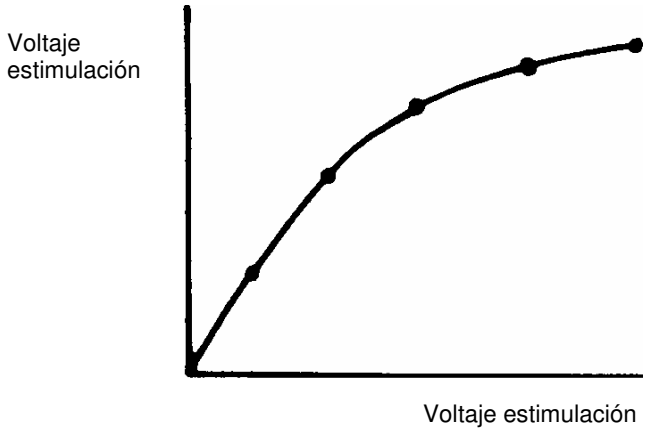


FIG. 11.23: RECLUTAMIENTO. EL VOLTAJE DE RESPUESTA. MEDIDO EN LA SUPERFICIE DEL NERVIO, AUMENTA CON EL VOLTAJE DE ESTIMULACION HASTA UN MAXIMO, CUANDO TODAS LAS FIBRAS HAN RESPONDIDO.

Si se aumenta paso a paso el voltaje de estimulación y en cada uno de ellos se mide en el osciloscopio la amplitud de la respuesta, se puede construir una curva como la que muestra la Fig. 11.23. Esta curva se explica diciendo que a medida que se aumenta el voltaje se van **reclutando** más y más fibras, hasta que todas las fibras han sido reclutadas. Es, obviamente, una curva de saturación, como la que se vio en todos los fenómenos en que hay un número finito de sitios. En este caso, de axones.

c) Los periodos refractarios de un nervio:

Un axón tiene un periodo refractario absoluto y otro relativo que, medido en ms, es un valor relativamente constante para ese axón. En un nervio puede haber distintos periodos refractarios porque hay distintos axones. Para comprobarlo se procede a enviar, por medio del estimulador, no ya un pulso cuadrado sino 2 seguidos (Fig. 11.24).

A este tipo de estimulo se lo conoce como **pulsos gemelos** (twin pulses). Al tiempo que media entre los 2 pulsos se lo llama RETARDO (delay en ingles). En la Fig. 11.24 hay tres casos: a) 2 pulsos con un retardo de 200 ms, con dos respuestas iguales; b) 2 pulsos con un retardo de 5 ms con dos respuestas, pero la segunda menor que la primera; c) 2 pulsos con un retardo de 1 ms con una sola respuesta. ¿Por qué ha ocurrido esto? En a) el primer estimulo provoco su respuesta, paso un tiempo suficiente, todas las fibras salieron del periodo refractario y el segundo estímulo fue capaz de dar una segunda respuesta igual a la primera. En c) el segundo estimulo tomo a todas las fibras en el periodo refrac-

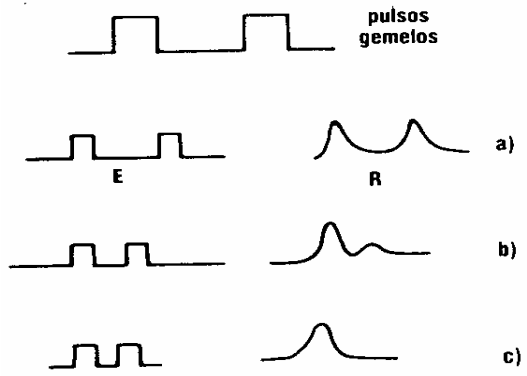


Fig. 11.24 DETERMINACION DEL PERIODO REFRACTARIO DEL NERVIO CON PULSOS GEMELOS

tario y no hubo una segunda respuesta. En b) **algunas** fibras estaban en periodo refractario y otras no. Por lo tanto, el reclutamiento y la amplitud del potencial de superficie fue menor.

d) Determinación de la velocidad de conducción de un nervio.

Este es otro de los experimentos que se pueden hacer en el laboratorio, con el nervio ciático del sapo. Por su importancia en la clínica volveremos sobre este tema en la Nota Aparte: LA VELOCIDAD DE CONDUCCION Y LAS ENFERMEDADES QUE ALTERAN LA MIELINA.

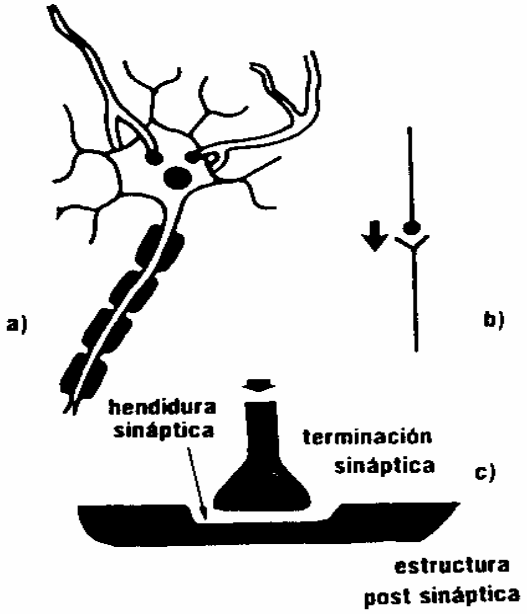


FIG. 11.25 SINAPSIS . a) DOS AXONES HACEN SINAPSIS EN UN CUERPO NEURONAL; b) RESPRESENTACION ESQUEMATICA DE UNA SINAPSIS Y EL SENTIDO DE LA TRANSMICION. c) PARTES DE UNA SINAPSIS

11.6. LAS SINAPSIS

Sinapsis eléctricas y sinapsis químicas. Volviendo al ejemplo del reflejo de retracción, podemos aceptar que la información ha viajado, a través de despolarizaciones y potenciales de acción sucesivos, desde la piel al asta posterior de la medula espinal. Allí termina una neurona y la información hay que pasársela a la neurona siguiente a través de otra sinapsis (Fig. 11.25) La pregunta es **cómo.** Desde la muy antigua idea del sistema nervioso como una red continua, a las sinapsis eléctricas y a la sinapsis químicas o que usa un neurotrasmisior (NT) ha habido un largo camino. Las que usan NT son las preponderantes en el hombre, aunque las eléctricas merecen ser conocidas (Ver la NOTA APARTE (al final dek Capítulp): JOHN ECCLES, LAS SINAPSIS ELECTRICAS Y MENTE-CEREBRO)

Entre una neurona y otra aparece un espacio de unos 200 A (1 A = 10^{-8} cm) o 20 nm de espacio extracelular y la información debe saltar de una a otra neurona. *y* esto constituye, al menos desde el punto de vista eléctrico, algo así como un "abismo". La pregunta es cómo. Midiendo con microelectrodos (Fig. 11.26) se encuentra:

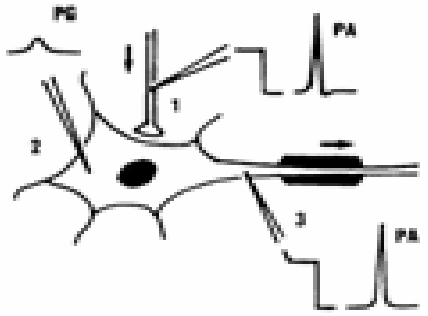


Fig. 11.26 POTENCIALES EN AXON AFERENTE (1), EN EL CUERPO DE LA NEURONA (2) Y EN EL CONO DE IMPLANTACION (3)

- PA en el axón de la primera neurona (1)
- Potenciales graduados en el cuerpo de la segunda neurona (2)
- PA en el cono de implantación de la segunda neurona (3)

La idea general es que la llegada del potencial de acción a la terminación de la primera neurona induce la aparición, en el cuerpo de la segunda, de potenciales que no siguen la ley del todo o nada. Son graduados y en ese sentido se parecen a los potenciales generadores de los transductores biológicos. Generan corrientes locales y su voltaje aumenta con la intensidad del estimulo.

En este caso, el voltaje aumenta con la frecuencia de los potenciales de acción que llegan a la terminación de la primera neurona que, a su vez, como sabemos, aumenta con la intensidad del estimulo en el transductor Pueden ocurrir dos cosas (Fig. 11. 27 a) el potencial graduado aparece como una **despolarización** de la membrana del cuerpo neuronal, con lo que tomara el nombre de **potencial excitatorio postsináptico** (**PEPS**) También puede ocurrir una **hiperpolarización**, también graduada y en relación con la frecuencia, del cuerpo neuronal y será un **potencial inhibitorio postsináptico (PIPS)**. (Fig. 11.27 b) En el primer caso, si el potencial graduado es lo suficientemente elevado como para alcanzar el umbral, puede aparecer un potencial de acción en la raíz del axón de la segunda neurona, con lo que el impulso nervioso se propagará y se le dará a esta sinapsis el nombre de **sinapsis excitatoria** Si, por lo contrario, lo que aparece como potencial graduado es una hiperpolarizaci6n, no aparecerá un potencial de acción en la segunda neurona, el impulso nervioso no se conducirá y será una **sinapsis inhibitoria**

En la mayoría de los casos, a una misma neurona llegan varias terminaciones nerviosas, algunas con capacidad excitatoria y otras inhibitoria y el resutlado final dependerá de la suma algebraica de los PEPS y PIPS, lo que hace que las sinapsis sean algo más que un simple pasaje de señales de una neurona a otra. Ahora veremos cómo se produce el salto del abismo.

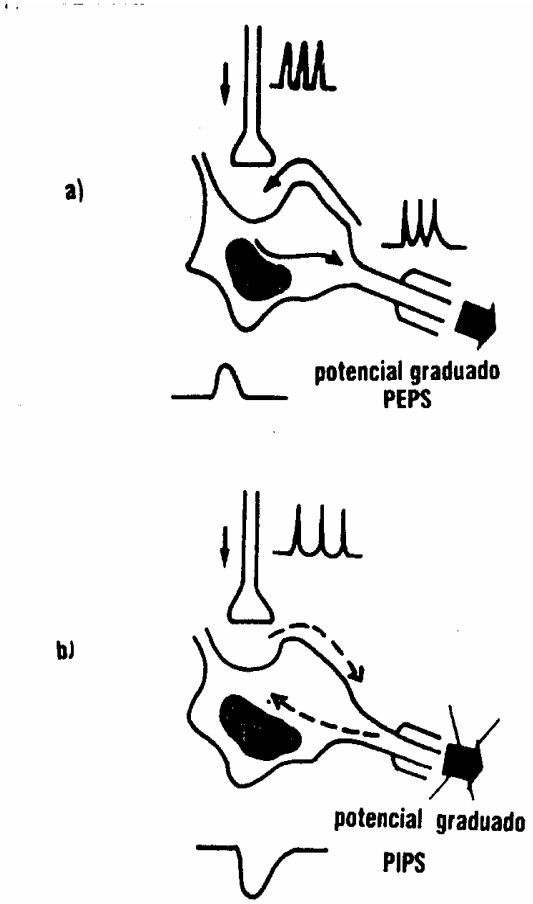


FIG. 11.27 DE ACUERDO A LA NATURALEZA DE LA SINAPSIS, LOS PA PUEDEN GENERAR UN PEPS O UN PIPS. LOS PEPS PUEDEN INICIAR LA CONDUCCION Y LOS PIPS NO

- Ultraestructura de las sinapsis químicas

Una sinapsis es el conjunto formado por la parte final de la primera neurona, el espacio interneuronal y la parte inicial de la segunda neurona. Los estudios de microscopía electrónica han permitido identificar, en la mayoría de ellas, los siguientes elementos (Fig. 11.28); 1) el botón presináptico; 2) las vesículas sinápticas; 3) las mitocondrias; 4) la membrana presináptica; 5) la hendidura sináptica; 6) la membrana postsináptica.

¿Entre qué estructuras se establece una sinapsis? Hay sinapsis **axodendríticas** entre axones y dendritas, **axosomáticas** (axones con cuerpos neuronales), axoaxónicas (axones con axones) y algunas otras combinaciones **entre neuronas**. Sin embargo, hay también sinapsis que vinculan axones con músculo **(unión neuromuscular**) y sinapsis entre axones y glándulas u otros tejidos.

Lo importante es definirla como la zona entre dos células, donde una al menos es una célula nerviosa, y que permite la excitación o inhibición de una por la otra.

Hay muchos modelos de sinapsis químicas, con vesículas esféricas o planas, hendiduras amplias o estrechas, simples o combinadas pero el patrón general se repite.

- La clave de las sinapsis químicas: un sistema agonista - receptor

Lo habitual en el hombre son las sinapsis químicas en las que el "salto" se hacen usando NT. La idea de cómo funcionan es la siguiente:

a) La estimulación de los nervios que llegan a un órgano produce **efectos** definidos. Por ejemplo, la estimulación del nervio vago determina una disminución de la frecuencia cardiaca (bradicardia) y la estimulación del simpático un aumento de la frecuencia cardiaca (taquicardia).

b) La adrenalina, aislada de la medula suprarrenal, inyectada por vía endovenosa, produce efectos similares a los producidos por la estimulación nerviosa simpática.

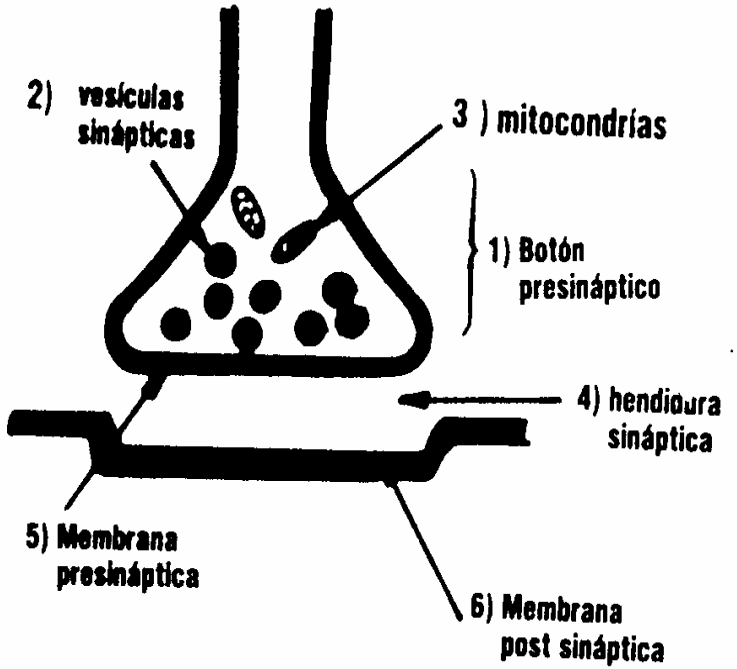


Fig. 11. 28: ESTRUCTURA DE UNA SINAPSIS OUIMICA.: SUS ELEMEN TOS FUNDAMENTALES.

c) Si en un animal de experimentación se estimulan los nervios simpáticos cardiacos, la sangre que pasó por el corazón contiene una sustancia capaz de producir taquicardia en **otro** corazón, mientras que si lo que se estimulo fue el vago, la sangre llevará una sustancia capaz de producir bradicardia en et otro corazón.

d) Existe un **retardo sináptico** de unos 0,5 ms. Como se verá, este retardo es una de las diferencias entre las sinapsis químicas y eléctricas

e) Las sustancias **adrenalina, noradrenalina, acetilcolina y dopamina** son identificadas como neurotransmisores porque estas sustancias, agregadas en las proximidades de las sinapsis correspondientes, imitan el efecto de la estimulación.

f} Estas sustancias tienen **especificidad**, por lo que una sinapsis colinérgica no es estimulada por adrenalina y viceversa. Se pueden obtener respuestas crecientes frente a concentraciones crecientes, con una curva dosis-respuesta como la señalada para la interacción **agonista-receptor** (ver Cap. 4).

g) Hay sustancias que pueden actuar como antagonistas de los neurotransmisores, inhibiendo su efecto.

h) Las vesículas sinápticas contienen el neurotransmisor especifico en concentraciones elevadas.

i) Por la llegada de potenciales de acción al botón presináptico, las vesículas sinápticas se fusionan a la membrana presináptica y descargan su contenido, hacia la hendidura sináptica, por exocitosis.

j) Para que la exocitosis ocurra se necesita que exista Ca++ en el medio extracelular.

k) La descarga de la sustancia contenida en las vesículas es **cuántica**. Esto quiere decir que ocurre por fusión a la membrana y exocitocitosis de 1, 5, 100 0 10000 vesículas o "paquetes", pero de una manera discreta, existiendo una relación directa entre la **frecuencia** de los potenciales de acción que llegan a la sinapsis y el numero de vesículas descargadas.

- **La secuencia potencial de acción - liberación del neurotransmisor - potencial graduado -- potencial de accón**

Las evidencias permiten reconstruir la siguiente secuencia:

1) El potencial de acción, al llegar al botón presináptico, abriría canales de Ca++ voltaje-dependientes.

2) El Ca ++ entraría a la célula por su gradiente de concentración y promovería la fusión de las vesículas sinápticas a la membrana presináptica y la descarga del neurotransmisor a la hendidura sináptica.

3) Las moléculas del neurotransmisor actuarían sobre receptores postsinápticos que serian proteinas--canales, agonista-dependientes, aumentando la conductancia a distintos iones y la aparición de despolarizaciones o hiperpolarizaciones.

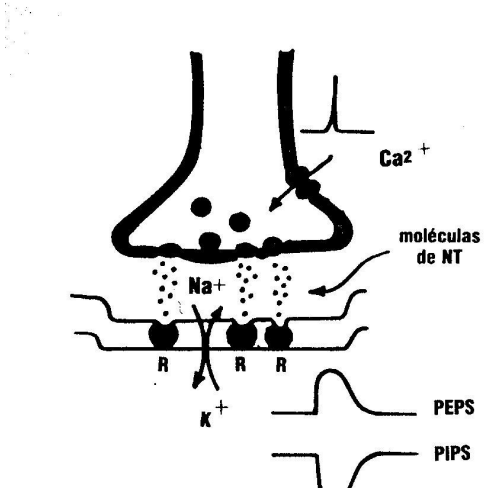


Fig. 11. 29 EN UNA SINAPSIS QUIMICA. LA ENTRADA DE Ca++ PROMUEVE EXOCITOSIS DE LAS VESICULAS CONTENIENDO EL NEUROTRANSMISOR (NT), QUE SE UNE AL RECEPTOR ESPECIFICO (R). EL CAMBIO EN LA PERMEABILIDAD AL Na+ Y AL K+ DETERMINA LA APARICION DE PEPS 0 PIPS.

4) El numero de canales abiertos seria proporcional a la concentración de NT en la hendidura, lo que determinaría la parición de potenciales graduados.

5) Estos potenciales se propagarían electrotónicamente (corrientes locales) a través del cuerpo neuronal para alcanzar el cono de implantación y el segmento inicial del axon de la segunda neurona, donde determinarían la aparición, de ser una despolarización de magnitud suficiente, de un potencial de acción.

¿Por que en el segmento inicial del axon y no antes? Es nuevamente un problema relacionado con la resistencia intracelular y con la capacitancía y resistencia de la membrana: por su forma es más fácil conducir por el cuerpo neuronal que producir un PA la membrana del cuerpo de la neuronal, situación que se invierte en el comienzo del axon.

6) Este potencial se propaga por el axon por los mecanismos que ya conocemos.

- Síntesis y destrucción del neurotransmisor

Para que un neurotransmisor actúe como tal debe cumplir con algunos requisitos:

1) Debe estar disponible para ser segregado durante largos periodos. Esto es, que no basta que este allí, en las vesículas, sino que estas deben ser rellenadas continuamente.

Esto logra por la síntesis local del neen algunos casos, por la recaptació de parte del material segregado.

2) La concentraci6n del neurotransmisor en la hendidura debe aumentar con el estimulo y disminuir inmediatamente después ya que esa es la única manera de asegurar que el efecto dependa del estimulo. Si no fuera así, un primer estimulo intenso determinaría un efecto también intenso, pero un segundo estimulo, de menor magnitud, no podría ser transmitido porque los sitios, los recepto- res, estarían ocupados. La concentración del neurotransmisor en la hendidura puede disminuir por **difusión**, por **hidrólisis** y también por **recaptación** hacia el botón presináptico.

- **Los neurotransmisores**

Si bien todas las sinapsis químicas tienen la misma estructura básica, se diferencian por la naturaleza del neurotransmisor que utilicen y, por supuesto, por la manera en que lo sintetizan y utilizan. Así habrá sinapsis colinérgicas, adrenérgicas, dopaminérgicas, etc. Hay mas de veinte sustancias distintas que en el sistema nervioso (central, periférico, simpático y parasimpatico) han sido identificadas como posibles neurotransmisores y su numero sigue aumentando.

a) Acetilcolina: Este neurotransmisor se sintetiza en el botón presináptico y resulta (Fig. 11.30) de la unión de la colina con un grupo acetilo, con la intervención de la colina-acetiltransferasa. Como en muchos otros casos, este grupo acetilo proviene de la acetilcoenzima A cuyo centro reactivo es un grupo sulfihidrilo. La colina, un cation es, por su parte, incorporada del medio extracelular por un mecanismo de transporte activo que permite su almacenamiento en las vesículas en contra de su gradiente de concentración.

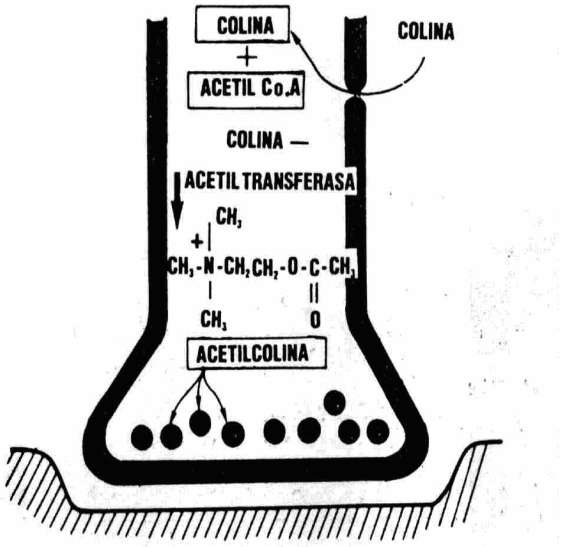


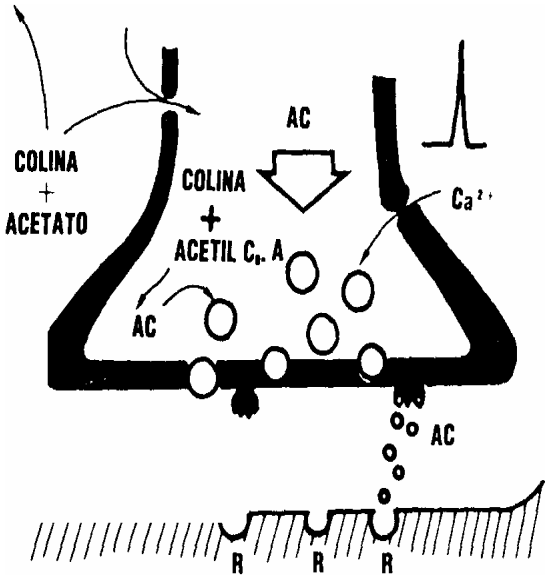
FIG. 11.30 SINTESIS DE ACETILLCOLINA EN UNA SINAPSIS COLINERGICA

Se ha calculado que existen unas 10000 moléculas de acetilcolina por cada vesícula sináptica, de modo que si se rompieran 500 vesículas se segregarían, en la hendidura, unos cinco millones de moléculas de acetilcolina.

Estas moléculas son liberadas y alcanzan el receptor para la acetilcolina en menos de 1 ms. El receptor de la acetilcolina es una proteína intrínseca de la membrana postsináptica con un peso molecular de 255000 y se comporta como un canal con dos configu-

raciones: abierto, en la que deja pasar cationes (Na+, K+, Ca++) y excluye aniones (CI-) o cerrado. Si el canal se abre de modo que gNa+ = gK+, la sinapsis será excitatoria, ya que el potencial de la membrana postsináptica tenderá a ir a un valor intermedio entre el potencial de equilibrio del Na+ y del K+, lo que significa, claramente, una despolarizacion. Esto es lo que ocurre, por ejemplo, en la unión neuromuscular. Por el contrario, el nervio vago que inerva el corazón descarga acetilcolina pero su acción es inhibitoria, posiblemente porque el canal se abre pero con una gK+ > gNa+, lo que induce una hiperpolarización.

Este canal, a diferencia del canal de Na+, no se inactiva espontáneamente y permanecerá "abierto" mientras haya acetilcolina. Esta será destruida por acción de la **aceticolinesteresa**, con lo que la concentración disminuirá, la acetilcolina se despegara de su receptor y el canal se cerrará. Nótese que aquí no hay, como en los potenciales de acción, un segundo canal, como el de KS, que ayuda a la repolarización.



La acetilcolinesterasa es capaz do hidrolizar una molécula de acetilcolina en 40 µs (microsegundos) por lo que la desaparición del neurotransmisor de la hendidura sináptica y la repolarización de la membrana postsináptica ocurren muy rápidamente.

FIG. 11.31 LIBERACION DE ACETILCOLINA (AC),, SU TRANFORMACION EN COLINA Y ACETATO POR ACCION DE LA ACETIL-COLINESTERASA Y LA CAPTACION DE COLINA

- Sinapsis en las que el neurotransmisor es acetilcolina

La acetilcolina actúa como neurotransmisor en:

1) Todas las uniones neuromusculares, la sinapsis entre axones y músculo esquelético.

2) Las sinapsis de los ganglios del sistema nervioso autónomo, esto es, entre las fibras pre y postganglionares.

3) Las sinapsis entre axones y células efectoras del sistema parasimpático en algunas sinapsis del sistema nervioso central. Así, por ejemplo, no contienen acetilcolina las raíces dorsales de la medula espinal, los nervios ópticos y cerebelo, mientras hay abundante acetilcolina en las raíces ventrales, el núcleo caudado y la retina (Ver la Nota Aparte: LA ESPECIFICIDAD DE LOS RECEPTORES COLINERGICOS).

LA ESPECIFICIDAD DE LOS RECEPTORES COLINERGICOS

La especificidad de una sinapsis esta dada por la naturaleza del receptor postsináptico que hará, por ejemplo, que la unión neuromuscular sea sensible a la acetilcolina y no a la adrenalina. Sin embargo, no hay un único tipo de receptor colinérgico: a) el vago descarga acetilcolina y su acción bradicardizante puede ser imitada por la **muscarina)** (un alcaloide del hongo venenoso *Amanita muscaria e* inhibida por la **atropina** (un alcaloide de la *Belladona);* b) en la unión neuromuscular se descarga acetilcolina y su acción como iniciadora de la contracción muscular puede ser imitada por la **nicotina** (alcaloide de la *Nicotina tabacum)* e inhibida por el CURARE (aislado de la corteza de diversas especies del genero *Strychnos y Chondodendron tormentosum).* La muscarina no produce contracción ni la atropina relajación del músculo esquelético y, del mismo modo, la nicotina no produce bradicardia ni el curare detiene al corazón. Por eso se habla de **receptores nicotínicos** y **receptores muscarínicos** como los dos grandes grupos de receptores colinérgicos. Aunque todas estas sustancias se pueden obtener por síntesis, se han dado sus orígenes para que el estudiante entienda como operaba la farmacología y la fisiología de hace algunos anos. Hay subtipos de receptores colinérgicos, que será descriptos junto a la historia del curare y la contaremos en la Nota Aparte: EL CURARE.

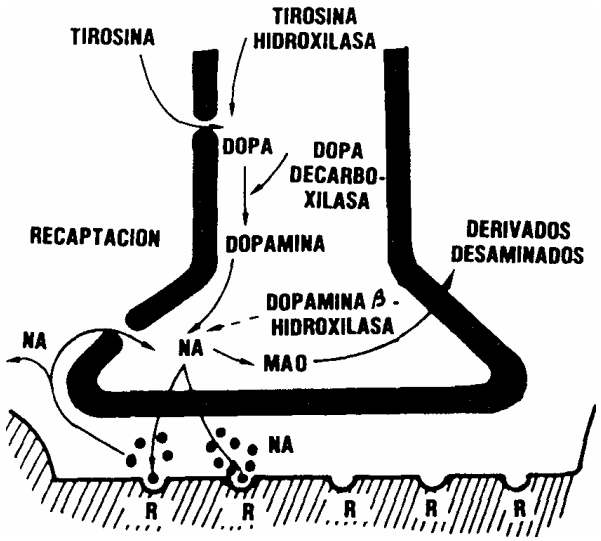


FIG. 11.32: SINAPSIS NORADRENERGICA. SINTESIS Y LIBERACION DE NORADRENALINA. SU ELIMINACION DE LA HENDIDURA SINAPTICA OCURRE POR DEGRADACION ENZIMATICA, POR DIFUSION Y POR RECAPTACION.

b) Noradrenalina Esta sustancia es el neurotransmisor principal dentro del grupo de las sinapsis mediadas por catecolaminas (Ver Cap. 4). Estas se sintetizan a partir del aminoácido **fenilalanina** que, por hidroxilación da **tirosina y DOPA** (en ingles: 3,4 Dihidroxyphenyalanine). Esta, por decarboxilación, se convierte en **dopamina**, la que, por oxidación, pasa a **noradrenalina**. Esta, por metilación, se convierte en **adrenalina**. Estos pasos ocurren por la intervención de las respectivas enzimas y la cadena puede interrumpirse al nivel de dopamina, en cuyo caso la sinapsis será "dopaminérgica", a nivel de noradrenalina (lo más frecuente) y será "noradrenérgica" o, si llega a adrenalina, "adrenérgica".

Sin embargo, este ultimo termino puede traer confusión ya que a TODAS estas sinapsis se las suele llamar adrenérgicas.. Habria que llamarlas "catecolaminérgicas", pero es mas complicado. (Fig. 11.32)

- Liberación y desaparición de las catecolamina

Las catecolaminas se almacenan, como la acetilcolina, en vesículas sinápticas y son liberadas por la entrada de Ca++ que ocurre por la llegada de un potencial de acción. La desaparición de ese grupo de neurotransmisores de la hendidura sináptica ocurre por: a) degradación enzimática; b) difusion; c) recaptacion.

ESPECIFICIDAD DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS

Desde los trabajos de Raymond P. Ahlquist en 1948 es habitual decir que en las sinapsis adrenérgicas hay dos poblaciones de receptores: los receptores ALFA (α) y los receptores BETA (β). La idea es la siguiente: en una preparación experimental como, por ejemplo, el intestino aislado de rata, se estimulan los nervios simpáticos lo que determina la relajación de su musculatura lisa. Terminada la estimulación, se agrega noradrenalina al liquido que baña al intestino con lo que se obtiene también reiajación, por lo que se concluye que interviene una sinapsis adrenérgica. Entonces se ensayan distintas sustancias o **agonistas** con acción adrenérgica. Las principales son: Adrenalina (A), noradrenalina (NA) e isoproterenol (ISO) y se ve la **potencia** de su acción. Por potencia debe entenderse la concentración en moles/L de cada una de ellas necesaria pare obtener determinado efecto: cuanto menos concentracibn se necesite, mayor será la potencia del agonista. En el caso del intestino, el orden de potencia es A > NA > ISO. En otra preparación, las arterias coronarias, por ejemplo, la estimulación simpática y el agregado de NA determina una dilatación (relajación de la musculatura) pero el orden de potencia es ISO > NA > A. Se dirá, entonces, pare darle algún nombre a este distinto cornportamiento, que el intestino posee receptores alfa y las coronarias receptores beta. El siguiente peso es el ensayo de **antagonistas** específicos. Así, el **propranolol** es el prototipo del bloqueante beta ya que en presencia de esta sustancia, los agonistas ya no podrán actuar sobre los receptores beta. Del mismo modo, la **fentolamina** es un antagonista o bloqueante alfa ya que inhibe la acción de los agonistas adrenégicos sobre los receptores alfa. Es importante destacar que, por lo general, en todos los tejidos hay receptores tanto alfa corno beta, pero lo que cambia es la proporción de uno y otro. Así, un intestino bloqueado con un antagonista alfa podrá mostrar la acción de los receptores beta. Los receptores α se clasifican, a su vez, en α_1 y a_2 y los β_1 y β_2. Cuales son los criterios para la identificacibn de estos subtipos de receptores y su ubicacibn en las membranes sinápticas sera tratado en el Cap. 12

a**) Degradación enzimática**. Ocurre por la intervención de dos enzimas: la **catecol-O-metil-transferasa (COMT)** y la **monoamioxidasa (MAO)** que forman productos no-activos que pasan a la circulación.

b) Difusión: como en el caso de la acetilcolina, parte de la noradrenalina y otras catecolaminas no utilizadas o degradadas, pasan a la circulación por difusión desde la hendidura sináptica.

c) Recaptación: una importante fracción de la noradrenalina es recaptada por el botón presináptico y utilizada nuevamente en la neurotransmisión. Mientras en las sinapsis colinérgicas se recapta **colina** y no acetilcolina, aquí la recaptación es de noradrenalina, el transmisor completo. (Hay un receptor presináptico pare la adrenalina).

- **Naturaleza de el receptor adrenérgico**

La unión neuromuscular es la sinapsis química colinérgica por excelencia pero más recientemente, la enorme cantidad de drogas de uso médico que actúan sobre la liberación y recaptación de catecolaminas han hecho que estas sinapsis hayan merecido un detallado estudio. Se sabe que el receptor **beta** del corazón humano, por ejemplo, es un polipéptido de de unos 62000 de peso molecular.

- Sinapsis en las que intervienen las catecolaminas

Las catecolaminas actúan como neurotransmisores en:

1) A través de noradrenalina, en la mayoría de las sinapsis entre efector y fibras postganglionares del sistema simpático. La noradrenalina también es neurotransmisor en muchas partes del sistema nervioso central.

2) La dopamina es neurotransmisor en partes del sistema nervioso central y en la retina.

3) La adrenalina se libera de la médula de la glándula suprarrenal por estimulación parasimpática y actúa como hormona. Las sinapsis parasimpático-adrenal son sinapsis colinérgicas.

c) Otras sustancias que actúan como neurotransmisores

La acetilcolina y la noradrenalina son las sustancias principales en las sinapsis del sistema nervioso periférico, ya sea este sensitivo, motor, simpático o parasimpático. En el sistema nervioso central el número de neurotransmisores y su modo de acción aumenta considerablemente. En la Tabla 11. 2 hay una lista de algunos de ellos y su modo de síntesis y degradacidn. Es importante señalar que mientras la acetilcolina y la noradrenalina pueden ejercer acciones excitatorias o inhibitorias de acuerdo a su relación con el receptor, aminoácidos como GABA (en ingles: gamma-aminobutyric acid) y glicina actúan siempre como inhibidores. La hipótesis es que estos agonistas actuarían sobre canales de Cl^-, aumentando la conductancia a este ion. La consecuencia seria una estabilización de membrana, para el caso en que el Cl- este en equilibrio electroquímico o, como parece ser, una hiperpolarización de la membrana postsináptica. Esto ultimo apoyaría la idea (ver Cap. 10) de que el VCl^- tiene un valor que es algunos milivoltios más negativo que el Vm.

TIPOS Y SUBTIPOS DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS EN LAS SINAPSIS ADRENERGICAS

Desde lo trabajos de Raymond P. Ahlquist en 1948 es habitual decir que en las sinapsis adrenérgicas hay dos poblaciones de receptores: los receptores **alfa (α)** y los receptores **beta (β)**. La idea es la siguiente: en una preparación experimental como, por ejemplo, el intestino aislado de rata, se estimulan los nervios simpáticos lo que determina la relajación de su musculatura lira. Terminada la estimulación, se agrega noradrenalina al liquido que baña al intestino con lo que se obtiene tambi6n relajaci6n, por se que se concluye que interviene una sinapsis adrenérgica. Entonces se ensayan distintas sustancias o agonistas con acción adrenérgica. Las principales son: Adrenalina (A), noradrenalina (NA) e isoproterenol (ISO) y se ve la potencia de su acci6n. Por potencia debe entenderse la concentraci6n en moles/L de cada una de ellas necesaria pare obtener un determinado efecto: cuanto menos concentración se necesite, mayor será la potencia del agonista. En el caso del intestino, el orden de potencia es A > NA > ISO. En otra preparación, las arterias coronarias, por ejemplo, la estimulación simpática y el agregado de NA determina una dilatación (relajación de la musculatura) pero el orden de potencia es ISO > NA > A. Se dirá, entonces, pare darle algún nombre a este distinto comportamiento, que el intestino posee receptores alfa y las coronarias receptores beta. El siguiente paso es el ensayo de antagonistas específicos. Así, el propranolol es el prototipo del bloqueante beta ya que en presencia de esta sustancia, los agonistas ya no podrán actuar sobre los receptores beta. Del mismo modo, la fentolamina es un antagonista o bloqueante alfa ya que inhibe la acción de los agonistas adrenérgicos sobre los receptores alfa. Es importante destacar que, por lo general, en todos los tejidos hay receptores tanto alfa como beta, pero lo que cambia es la proporción de uno y otro. Así, un intestino bloqueado con un antagonista alfa podrá mostrar la acción de los receptores beta. Los receptores α se clasifican, a su vez, en $\alpha 1$ y $\alpha 2$ y los beta en $\beta 1$ y $\beta 2$. Cuáles son los criterios pare la identificación de estos subtipos de receptores y su ubicación en las membranas sinápticas será tratado en el CAP. 12, ya que tienen mucho que ver con la contracción del músculo cardiaco y liso.

11.7 LAS SINAPSIS ELECTRICAS

El término ***sinapsis*** fue acuñado por Charles Scott Sherrington (1857-1952) en 1897, dando por terminada la discusión sobre la **continuidad** o **contigüidad** del sistema nervioso: de una red continua a conexiones por contacto entre neuronas. Lo que en ese momento quedaba por resolver era cómo la información de una neurona pasaba a otra a través de la hendidura sináptica. La microscopia electrónica, disponible a partir de la década de 1950, tuvo mucho que ver y dio una más clara visión de la estructura de la sinapsis.

La idea de las sinapsis eléctricas era bastante lógica si se pensaba que la conducción, por ejemplo, se puede ver con un registro eléctrico. Si a una célula le llega un corriente entrante (recordar que el sentido la corriente siempre es el flujo de cargas positivas) ocurrirá un despolarización y podrá producir un PA. Será una sinapsis excitatoria y será inhibitoria si la corriente es saliente. y ocurrirá una hiperpolarización. J.C. Eccles mantuvo por mucho tiempo que, si bien en el sistema nervioso periférico era indudable la existencia de sinapsis química, podían estar presentes las sinapsis eléctricas en el SNC. Allí podían funcionar **sinapsis eléctricas rápidas** (menor retraso sináptico) y **bidireccionales** (las químicas son una válvula que solo permite la conducción en un solo sentido)

En contra de las sinapsis eléctricas está que en las químicas un mismo NT puede provocar una respuesta excitatoria o inhibitoria. Hoy sabemos que esas respuestas están dadas por las distintas clases de receptores postsinápticos.

Las **neurohormonas** se definen como sustancias liberadas por el sistema nervioso pero que actúan a distancia. De acuerdo a la definición clásica de sinapsis no serían tal, pero su importancia fisiológica es enorme. Así, una lista incompleta de peptidos del SNC sería: Neurotensina, Colecistoquinina, Péptido intestinal vasoactivo (VIP), Angiotensina II, Endotelina: Somatostatina. Neuropéptido Y, Factores de crecimiento, Activina e inhibina,

Tabla 11.2. ALGUNOS NT y NUEROHORMONAS

ACETILCOLINA. Síntesis: colina + acetilCoA + colina-acetiltransferasa. **Degradación:** acetilcolinesterasa. **Recaptación**: colina. **Receptores y antagonistas**: nicotínico (curare); muscarínico (atropina**). Sitio de acción**: unión neuromuscular, parasimpático.

NORADRENALINA y ADRENALINA. **Síntesis**: fenilalanina → tirosina → DOPA → NA → A. **Degradación:** MAO - COMT. **Recaptación:** noradrenalina. **Receptores y antagonistas**: α: (fentolamina), α1 y α2; β: propanolol, β1 y β2. **Sitio de acción**: simpático, SNC

DOPAMINA. Síntesis y degradación: ídem NA. **Recaptación**: dopamina. **Receptores y antagonistas**: D1 (bromocriptina) y D2 (butirofenonas). **Sitio de acción**: SNC.

5-HIDROXITRIPTAMINA (Serotonina, 5-HT). **Sintesis**: Triptófano → dihidrometiltiridina → tetrahidometiltiridina → 5 HT. **Degradación**: MAO. **Recaptación**: 5-HT**. Receptores y antagonistas:** 5-HT (metisergida), 5-HT 1 y 5-HT 2. **Sitio de acción**: SNC.

ACIDO GAMMAMINOBUTIRICO (GABA). **Síntesis**: Ac. glutámico → GABA - decarboxilisa → GABA. **Degradación**: ac. succínico**. Recaptación**: GABA**. Receptores y antagonistas**: GABA (picrotoxina). **Sitio de acción**: SNC

GLICINA. **Síntesis**: serina + hidroximetiltransferasa. **Degradación**, receptores y antagonistas: ? **Recaptación**: glicina**. Sitio de acción**: médula espinal (inhibitorio).

HISTAMINA. **Síntesis:** histidina → histamina**. Degradación**: histaminasa - MAO. **Recaptación:** ? Receptores y antagonista: H1 (difenhidramina - alergia) y H2 (cimetidina - secretion gástrica). **Sitio de acción**: simpático (inhibición y vasodilatacidn) y SNC.

PEPTIDOS NEUROACTIVOS (Encefalinas, endorfinas, sustancia P, etc.). **Síntesis:** ADN → ARNm → ribosomas del cuerpo neuronal. **Degradación**: proteasas. **Receptores y antagonistas:** mu, sigma, kappa (?). **Sitio de acción**: SNC

Folistatina, Galanina, Opioides endógenos. Su descripción escapa a los propósitos de este Manual. (Ver Tabla 11.2: ALGUNOS NEUROTRANSMISORES Y NEURO- HORMONAS)

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAPITULO 11. CONTINUA PARTE 3

Capítulo 11 parte 3/3

INDICE – Parte 3	Página
11.7 FUNCION INTEGRADORA DE LAS NEURONAS	36
- Sumación temporal	36
- Sumación espacial	37
- Facilitación	37
- Fatiga sináptica	37
11.8 EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: MUCHO MAS QUE MUCHAS NEURONAS	38
- Preguntas y Problemas	41
- Autoevaluacuón	43

11. 7 FUNCION INTEGRADORA DE LAS NEURONAS

Volvemos ahora, por última vez en este capitulo, a nuestro acto reflejo de retirar el pie y la pierna del cigarrillo encendido. En este arco reflejo la vía llega al asta posterior, encuentra la primera sinapsis para, luego de **varias interneuronas** y varias sinapsis llegar a la **motoneurona** del asta anterior y de allí a los músculos correspondientes. Entre axón y músculo hay, claro, otra sinapsis, la unión neuromuscular sobre la que volveremos en el Cap. 12.

.

Lo importante aquí es entender que el movimiento del miembro inferior no seria posible si solamente interviniera un solo tipo de sinapsis. Retirar el pie exige la contracción de los músculos flexores y la relajación simultanea de los extensores y para eso se necesita la participación de sinapsis excitatorias e inhibitorias al mismo tiempo. A su vez, la contracción misma varia de acuerdo con un buen numero de circunstancias como la atención, la actividad, etc. y, por supuesto, tomamos conciencia de que nos estamos quemando, lo que indica que la información llegó a la corteza cerebral. Todo eso puede ocurrir porque, en nuestro ejemplo, [as dendritas y el cuerpo de la motoneurona del asta anterior de la medula no solo reciben aferencias desde la vía sensitiva sino que a ella, por medio de CIENTOS de sinapsis, le llegan cientos de impulsos diferentes de muy distintos lugares y ella, a su vez, envía impulsos a otras neuronas. El **producto** final será la frecuencia de los potenciales de acción que esta neurona genere, envíe por el nervio motor y lleguen al músculo y, también, los que esta neurona genere y envíe a otras neuronas.

Dentro de lo complejo que puede resultar este fenómeno de integración de diversos impulsos en UNA neurona, hay algunos procesos básicos que habrá que entender: **a) sumacion temporal; b) sumacion espacial; c) facilitacion; d) fatiga sinaptica.**

a) Sumación temporal. Supongamos que a un botón presináptico llega **un** potencial de acción: este descargarÁ una cierta cantidad de neurotransmisor que producirá, si la sinapsis es excitatoria, un potencial graduado en la segunda neurona, un PEPS. Si la despolarización no es suficiente como para disparar un potencial de acción, el potencial electrotónico se disipa y nada ocurre.

Si, en cambio, antes de que el potencial vuelva al potencial de reposo, llega al botón presináptico otro potencial de acción, la segunda despolarizacion se puede **sumar** a la primera y, eventualmente, disparar el potencial de acción en la raíz de la segunda neurona (Fig. 11.33).

Ninguno de los dos potenciales de acción que llegaron al botón presináptico aumentaron, por si solos, la concentración del neurotransmisor en la hendidura como para que el PEPS se convierta en potencial de acción, pero los dos juntos, sí De este modo se ha transformado una señal que ha llegado como una **frecuencia de potenciales** en una señal que es un potencial, un PEPS por ejemplo, que tiene una cierta amplitud.

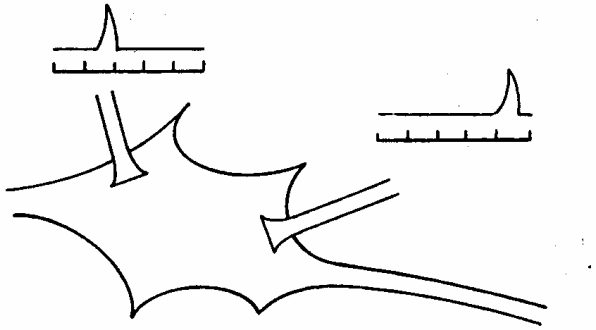


FIG. 11. 33 SUMACION TEMPORAL. DOS SINAPSIS EXCITATORIAS DESCARGAN SUCESIVAMENTE SOBRE UN CUERPO DE UNA NEURONA

b) Sumación espacial: Para que se genere el potencial de acción en la raíz del axón de la segunda neurona es necesario que existan corrientes locales de magnitud suficiente como para llevar el Vm al potencial umbral en ese punto. Ahora bien, por lo general, la descarga de una sola sinapsis produce una despolarización en una zona muy pequeña de la segunda neurona y la corriente local que allí se genera no suele ser suficiente. La descarga simultánea de varias sinapsis, ubicadas en lugares distintos, puede determinar, ahora si, por suma espacial, una corriente local que determine la aparición del potencial de acción.

c) Facilitación: Supongamos que, sobre un cuerpo neuronal determinado, se necesita la descarga de, por lo menos, 50 sinapsis, para que, por suma espacial, aparezca el potencial de acción. Si hay, digamos, 40 sinapsis descargando permanentemente, en esa neurona habrá una **facilitación** ya que solo se necesitaran, en un momento dado, que un estimulo provoque la descarga de 10 botones presinápticos. Del mismo modo, habrá facilitación en una sinapsis si en ésta hubo una descarga de neurotransmisor previa a la llegada del impulso. (Ver la Nota aparte en el Cap. 12: LA DESCARGA DEL NEUROTRANSMISOR Y LOS POTENCIALES MINIATURA). Facilitación, es pues... hacer que las cosas que tienen que ocurrir, ocurran mas fácilmente.

d) Fatiga sináptica: En la medida en que la síntesis del neurotransmisor no es un proceso instantáneo, a frecuencias de potenciales de acción aferentes elevadas puede ocurrir que la relación entre frecuencia y "paquetes" liberados se rompa y que el número de potenciales de acción en la segunda neurona comience a disminuir. ¿Cómo saber si un músculo está fatigado o hay fatiga en la unión neuromuscular, en la sinapsis? Lo veremos en el Cap.12.

11.8. EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: MUCHO MAS QUE MUCHAS NEURONAS

Si las anteriores son algunas de las funciones de integración de la información que puede hacer **una** neurona, imaginemos las funciones que pueden cumplir las 10^{10} células nerviosas de nuestro cerebro, relacionadas entre si por miles de interconexiones formando circuitos y redes. Por su complejidad, el conocimiento que tenemos actualmente sobre el funcionamiento de estos circuitos y del cerebro es muchísimo menor al que tenemos sobre células y axones aislados.

Aquí pondremos sólo dos ejemplos de cómo puede funcionar la interacción entre dos neuronas: la inhibición presináptica y el circuito de las células de Renshaw.

a) Inhibición presináptica. Recibe este nombre un fenómeno que ocurre en algunas neuronas que están relacionadas entre si, como muestra la Fig. 11.34. Se trata de una neurona A a la que llegan dos terminaciones axonales (B y C), que están conectadas por una rama D. B y C son excitatorias, por lo que se podría producir en A un PEPS.´

Sin embargo, la rama que las comunica también descarga en B (sinapsis axoaxónica), por lo que produce una despolarizaci6n en el Vm de ese punto. En estas condiciones, cuando un estimulo genera PA que viajan por el axón B, la despolarización con que se encuentran en el camino hace que la amplitud de los potenciales disminuya y la liberación del NT en la sinapsis entre B y A también disminuya.

Como se libera menos NT que cuando B actúa sola, se habla de inhibición. Es un mecanismo complejo, pero demuestra como dos terminales excitatorias pueden producir un efecto inhibitorio. El nombre de inhibición presináptica se emplea para diferenciarla de la inhibición postsinaptica, en la que todo ocurre en la membrana de la segunda neurona, por la aparición de PIPS.

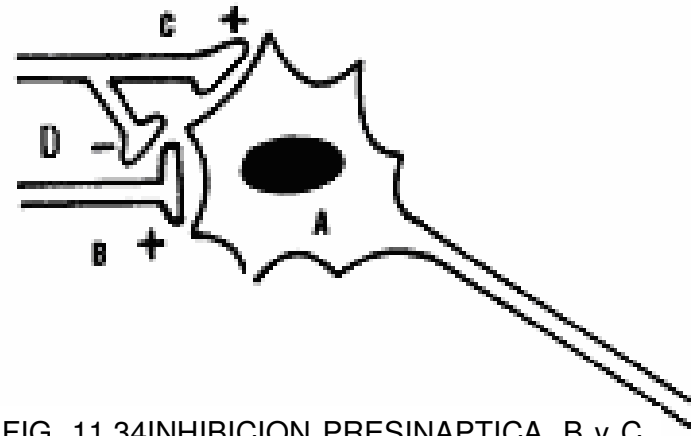
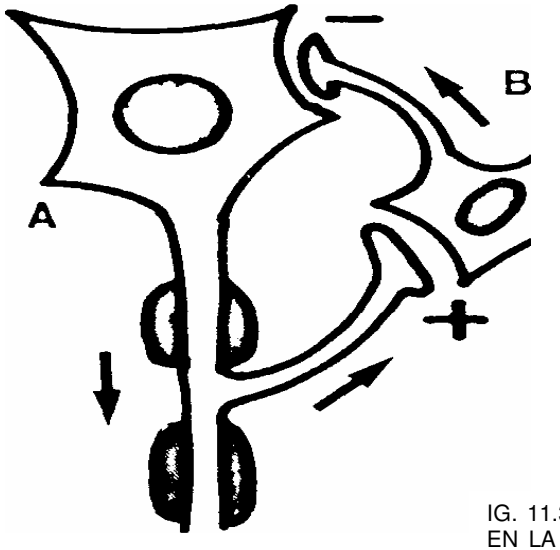


FIG. 11.34INHIBICION PRESINAPTICA. B y C SON TERMINALES EXCITATORIAS, PERO LA RAMAD DETERMINA QUE DISMINUYA LA DESCARGA DE B SOBRE A

b) Circuito de las células de Renshaw. En la medula espinal es posible encontrar neuronas que están dispuestas como muestra la Fig. 11.35. La neurona A hace conexión con la neurona B por una rama que termina en una sinapsis que libera acetilcolina y es excitatoria. Esta neurona B esta conectada con otras neuronas, entre ellas con la misma neurona A. Entre B y A hay una sinapsis que libera GABA y es inhibitoria. Entonces, la estimulación de A proucirá una **retroalimentación negativa** que disminuirá su descarga. Este circuito es de vital importancia para entender el mecanismo de acción de la **toxina tetánica**. El hombre puede infectarse con *Clostridium ietani* que libera una neurotoxina que bloquea la inhibición del circuito de las células de Renshaw. Sin inhibición, la neurona A de la Fig. 11.35 descarga con una frecuencia mucho mayor de lo habitual, produciéndose las contracturas y espasmos musculares característicos del TETANO (Ver la Nota Aparte en el Cap. 12: TETANOS, TETANIA, CALAMBRE Y CONTRACCION TETANICA).



IG. 11.35: CIRCUITO DE LAS CELULAS DE RENSHAW EN LA MEDIDA ESPINAL. LA CELULA DE RENSHAW ES UNA INTERNEURONA QUE EJERCE UNA RETROALIMENTACION NEGATIVA SOBRE LA NEURONA MOTORA. LA TOXINA TETANICA BLOQUEA LA INHIBICION, FAVORECIENDO LA DESCARGA.

Hay muchos otros arreglos y disposiciones de los circuitos neuronales que explicarían las funciones tan complejas que puede desarrollar el sistema nervioso del hombre. Es muy probable que el desarrollo de nuevas computadoras, funcionando con varias unidades de procesamiento al mismo tiempo y en paralelo, nos permitan avanzar más rápidamente, al usarlas como modelos, hacia las respuestas de las preguntas: ¿cómo pensamos?, ¿cómo recordamos?, ¿Cómo sentimos? De todas maneras, hay un conocimiento ya adquirido sobre las funciones especificas del cerebro, la medula espinal, el cerebelo, etc. que el estudiante conocerá en libros de fisiología de sistemas y en los cursos de semiología, neurología, farmacología, fisiopatología, neurocirugía, pediatría, traumatología y algunos otros que tomara en su carrera.

EL CURARE Y LAS NEUROTOXINAS (NTX)

1) NTX que actúan sobre los receptores de la membrana sináptica y estructuras postsinápticas

La existencia de plantas venenosas, "jugos mortíferos", hierbas ponzoñosas, etc. es conocida desde tiempos inmemoriales. Con el descubrimiento (el encuentro, la invasión, o como quiera llamarse al hecho) de América, se empezó a hablar de un veneno que los indios del Orinoco y el Amazonas usaban para la caza y la guerra y que, después de ser designado con varios nombres, se generalizó como **curare.** Las fantasiosas descripciones de los exploradores y conquistadores poco ayudaron a entender qué era ese veneno y sólo a fines del siglo XVII, en Europa, se llegó a conclusiones ciertas, tales como que no había envenenamiento por emanaciones o ingestión del veneno, sino por pinchazo o herida (el jugo gástrico lo destruye), que el curare ataca la "irritabilidad de los músculos" y que el corazón seguía latiendo después de la "muerte" por curare. Como para esa época diferenciar si alguien que está inerte, sin respiración ni movimientos, esta vivo o muerto era mucho pedir (ise hacía la prueba del espejo!) y como a los pocos minutos el sujeto realmente moría, es lógico que se pensara que el curare era un veneno-veneno. En 1810, B.C. Brodie logro "revivir", gracias a la respiración artificial (un fuelle y un tubo en la tráquea), a animales que habían "muerto" por curare. F. Magendie, en Francia, supuso que el curare traía un estado de inconsciencia y lo comenzó a usar para contraponer los efectos de la estricnina. También se lo utilizó como medio para inmovilizar animales de experimentación sin distinguir entre parálisis y anestesia, levantando los justos odios de las sociedades protectoras de animales. Quizás como un recuerdo de esas épocas, la American Physiological Society sigue recordando en su *Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Experimentación* que "los relajantes musculares no son anestésicos"... Fue Claude Bernard, padre de la fisiología experimental, quien con muy claros y simples experimentos explicó el modo de acción del curare. Hoy día el curare esta colocado en el grupo de los relajantes musculares que son usados como complemento en un acto quirúrgico ya que se puede lograr una mayor relajación muscular sin necesidad de llegar a los planos profundos de la anestesia. Como hay parálisis de los músculos respiratorios, el paciente debe estar intubado y ser respirado mecánicamente, pero siempre bajo los efectos de un anestésico. El curare actúa como inhibidor no-competitivo en los receptores nicotínico, impidiendo la acción de la acetilcolina. La **alfa-bugarotoxina,** extraída del veneno de una víbora, también se fija a los receptores nicotínicos. La **toxina tetánica**, actúa sobre el circuito de Renshaw, inhibiendo una inhibición espinal.

2) NTX que actúan sobre los mecanismos de liberación y destrucción del NT: **a) Impiden la liberación del neurotransmisor colinérgico**. El ejemplo clásico es la **toxina botulínica** producida por el *Clostridium botulinum,* un bacilo anaerobio que puede estar presente en conservas caseras y otros alimentos contaminados. (se usa actualmente – en cantidades mínimas- también para "borrar arrugas" - *Botox*) El signo clave de la intoxicación es la parálisis temprana de los nervios craneales y diplopía (visión doble). Debe tratarse con antitoxina botulínica pues puede ocurrir parálisis respiratoria. **b) aumentan la liberación de acetilcolina.** Un ejemplo es la **toxina del escorpión**, prolongando la inactivación del canal de Na+ (escorpiones del Viejo Mundo) o induciendo la aparición de una nueva corriente de Na+ (escorpiones del Nuevo Mundo). Hay dolor y edema local y signos generales de hiperactividad parasimpática.

3) Impiden la destrucción del NT. Los insecticidas **órgano fosforados** inhiben la acción de la acetilcolinesterasa, determinando la acumulación de la acetilcolina en la sinapsis. La acción es tanto muscarínica (salivación, broncoconstricción, vómitos, diarrea, etc.) come nicotínica (fatiga, debilidad, calambres, etc.). El tratamiento consiste en apoyo respiratorio, atropina y sustancias que aceleren la regeneración de acetilcolinesterasa

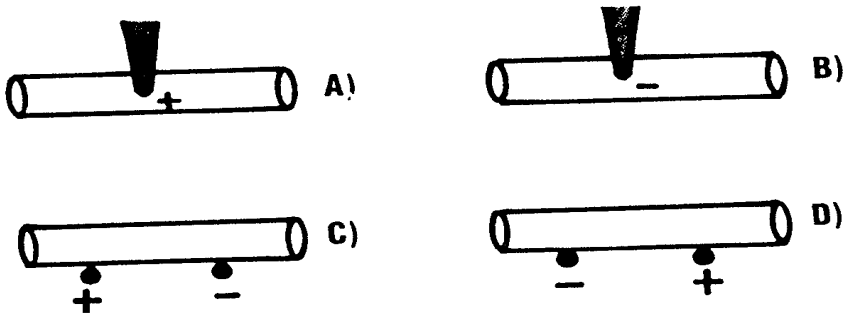
4) **Bloquen los canales de Na+ voltaje dependientes**. La **TTX** (pez fugu o globo) y **STX** (marea roja y dinoflagelados): Actúan sobre los canales de Ma+ del músculo, por lo que no serían estrictamente NTX. (ver Cap. 12)

PREGUNTAS Y PROBLEMAS

DISCUSION

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS PUEDEN SERVIR PARA QUE EL ESTUDIANTE, SOLO 0 CON SU GRUPO, DISCUTA LOS CONTENIDOS Y LLEGUE A UNA RESPUESTA BASADA EN LOS CONOCIMIENTOS ADQUIRIDOS. LAS RESPUESTAS ESTAN AL FINAL DE ESTE CAPITULO

PREGUNTA 1



Una vez que haya analizado estas situaciones, responda:

a) En A -- puede — no puede -- aparecer (subraye lo que corresponde) un PA ya que .....

b) En caso de aparecer un PA en A, este se propagaría -- hacia la derecha -- hacia la izquierda -- en ambos sentidos -- (subraye lo que corresponde) ya que.....

. c) En B puede -- no puede -- aparecer (subraye lo que corresponde) un PA ya que.....

d) En caso de aparecer un PA en B, este se propagaría --hacia la derecha—hacia la izquierda— en ambos sentidos -- (subraye lo que corresponde) ya que.....

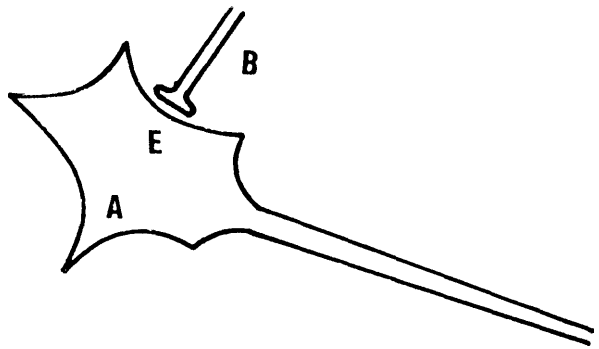
e) En C -- puede --no puede aparecer -- (subraye lo que corresponde) un PA ya que.....

f) En caso de aparecer un PA en C, este se propagaría -- hacia la derecha -- hacia la izquierda -- en ambos sentidos (subraye lo que corresponde) ya que.....

g) En D --puede—no puede aparecer (subraye lo que corresponde) un PA ya que.....

h) En caso de aparecer un PA en D, este se propagaría — hacia la derecha — hacia la izquierda — en ambos sentidos (subraye lo que corresponde) ya que.....

PREGUNTA 2



En el esquema adjunto, la terminal B se relaciona con A a través de una sinapsis colinérgica. Sobre esto puede decirse:

a) El fenómeno eléctrico producido en el punto E puede generar un PA en el cuerpo de A. Esta afirmación es -- cierta--falsa -- (subraye lo que corresponde) ya que .....

b) Este fenómeno eléctrico producido en A pasara también a B. Esto es cierto - -falso (subraye lo que corresponde) ya que.....

c) La estimulación de B puede generar en A un PEPS o un PIPS de acuerdo al tipo de receptor de la membrana potsináptica. Esto es cierto --falso (subraye lo que corresponde) ya que.....

AUTOEVALUACION

1) Para que una sustancia sea considerada como neurotransmisor debe reunir algunos propiedades. Señale cuál de los enunciados emitidos a continuación NO es un criterio imprescindible.

   a) Que sea capaz de activar receptores postsinápticos.
   b) Que se sintetice en la fibra presináptica.
   c) Que la acción sea transitoria.
   d) Que active receptores presinápticos.
   e) Que sus efectos puedan ser bloqueados.

2) Uno de los enunciados siguientes es una característica de las sinapsis colinérgicas.

   a) El Ca++ entra al botón presináptico durante la fase de repolarización.
   b) Producen potenciales de acción en la membrana postsináptica.
   c) La acetilcolina se puede recaptar hacia el botón presináptico.
   d) De acuerdo los receptores a la acetilcolina en la membrana postsináptica pueden aparecer PEPS o PIPS.
   e) La acetilcolinesterasa es una enzima de acción lenta y solo evita la acumulación de acetilcolina.

3) Sobre los receptores de los neurotransmisores puede decirse (señale la correcta)

a) Un mismo receptor puede ser activado por dos neurotransmisores distintos.
b) Puede haber receptores presinápticos.
c) Su activación modifica la conductancia a aniones y cationes al mismo tiempo.
d) Favorecen la hidrólisis del neurotransmisor.
e) Solo pueden ser bloqueados en forma competitiva.

4) En un nervio la ley del todo o nada no se cumple porque cada fibra o axón (señale la correcta):

a) Tiene diferente periodo refractario.
b) Tiene diferente velocidad de conducción.
c) Tiene diferente radio y resistencia.
d) Recibe estímulos de diferente valor.
e) Responde con potenciales de acción de amplitud diferente.

5) La toxina de los escorpiones del Viejo Mundo tiene como característica **"inhibir la inactivación de los canales de Na+"** de las fibras nerviosas. Actuando de ese modo, debería (señale la correcta):

a) Disminuir la magnitud del sobretiro (overshoot)
b) Prolongar el periodo refractario relativo.
c) Facilitar la repolarización.
d) Aumentar la excitabilidad.
e) Hiperpolarizar la fibra.

6) Cuando un individuo sufre una intoxicación por toxina botulínica ocurre un (señale la correcta).

a) Bloqueo de la acetilcolinesterasai
b) Aumento de la liberación de calcio.
c) Bloqueo de la liberación de acetilcolina.
b) Activación de la acetilcolinesterasa.
e) Competencia con el receptor de la acetilcolina.

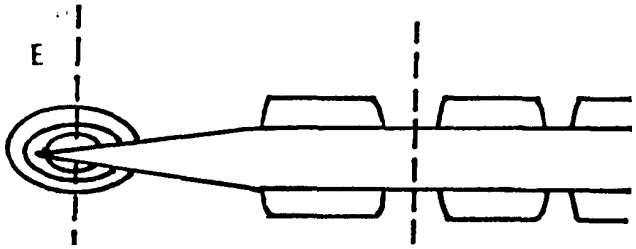
7) Frente a una sobredosis de una droga curariforme, el tratamiento médico debe ir encaminado a(señale la correcta):

a) Aumentar el número de receptores.
b) Activar la acetilcolinesterasa.
c) Aumentar la concentración de AMPc.
d) Tratar de aumentar la amplitud de los PIPS.
e) Bloquear la acetilcolinesteresa.

8) Se dice que la liberación de acetilcolina (AC) en una sinapsis es de carácter **"cuántico".** Esto quiere decir que:

a) Que la cantidad liberada de AC es una cantidad fija.
b) Que el número de vesículas con AC que liberan su contenido en la sinapsis es siempre el mismo.
c) Que cada potencial de acción que llega a la presinápsis determina la ruptura de un número fijo de vesículas.
d) Que haya o no potencial presináptico. hay una liberación de AC que aseguran una cantidad de NT constante en el espacio sináptico
e) Que el número de PEPS que se producen en 1 minutos una cantidad fija

9) En el esquema siguiente se muestra un corpúsculo de Pacini y una fibra nerviosa aferente mielínica. El estimulo E aplicado determina la aparición de un potencial graduado en 1 y un potencial de acción en 2.



PUNTO 1 **PUNTO 2**

El origen o causa primaria de estos potenciales es: (señale la línea correcta)

	PUNTO 1	**PUNTO 2**
a	aumento gNa+	aumento gK+
b	potencial despolarizante	aumento gNa+
c	aumento gNa+	aumento gNa+
d	potencial despolarizante	potencial despolarizante
e	Aumento gNa+	potencial despolarizante

10) Cuanto mayor sea la amplitud del potencial generador (PG) de un transductor biológico mayor será la frecuencia de lo potenciales de acción que viajan por el axón correspondiente. Esto es debido a que el mayor voltaje de PG permite:

a) Superar más fácilmente el periodo refractario abso1uto.
b) Superar más fácilmente el periodo refractario relativo.
c) Superar más fácilmente el umbral.
d) Producir más fácilmente un PEPS.
e) Mantener el axón permanentemente despolarizado.

RESPUESTAS

Pregunta 1

a) Puede aparecer un PA en A porque la punta del microelectrodo es (+) e induce una despolarización;
b) Se propagaría en ambos sentidos, primero como corriente electrotónica y luego con PA;
c) No puede aparecer PA porque el estimulo es hiperpolarizante
d) Hay corrientes eiectrotónicas por el interior del axón hacia el electrodo, pero no PA;
e) Puede aparecer PA ya que la zona de la membrana justo encima del electrodo (-), pero en el interior, se ha hecho (+), produciendo una despolarización en ese punto;
f) Se propaga hacia la derecha, ya que en el punto donde esta el electrodo es (+), pero en el interior, la membrana es ahora mas negativa, creando una zona de hiperpolarización que bizquearía la propagación hacia la izquierda.
g) Por supuesto, si el estimulo es muy intenso, la zona hiperpolarizada puede ser superada; Por las razones anteriores, puede aparecer PA, y h) se propagaría hacia la izquierda.

Pregunta 2

a) FALSO. Los PA se generan en la raíz o cono de implantación del axón. En el cuerpo neuronal hay potenciales graduados.

b) FALSO. La sinapsis actúa como válvula, permitiendo el paso en un solo sentido.

c) CIERTO. La acetilcolina puede generar PEPS si los canales se abren, como en las sinapsis nicotínicas, con gNa+ = gK+ y PIPS si gK+ > gNA+, como en las muscarínicas.

RESPUESTAS AUTO EVALUACION

1) d	**2) d**	**3) b**	**4) c**
5) b	**6) c**	**7) e**	**8) c**
9) b	**10) b**		

JOHN ECCLES, LAS SINAPSIS ELECTRICAS Y MENTE-CEREBRO

J.C. Eccles (1903 - 1997) compartió con A .Hodking y A. Huxley el Premio Nobel de Medicina en 1963 por sus trabajos sobre las sinapsis y el funcionamiento del cerebro, siendo por muchos años un fuerte defensor de la teoría de las sinapsis eléctricas. Aceptando más tarde que la inmensa mayoría de las sinapsis en el hombre son químicas, la proximidad de dos células en las "gap juntions" haría posible la transmisión eléctrica de la información en esas estructuras El otro punto que discutió fue la diferencia entre el SNC, orgánico y real, y la mente y su funcionamiento, afirmando que los materialistas decían que es sólo nuestra ignorancia la que no nos permite comprender cómo pensamos. Para él, en su teoría dual, tiene que haber un nexo entre mente y cerebro que no era material (¿el alma?). En una muy simple reducción, algo como que la "mente" gobierna las sinapsis de cerebro.Es muy interesante notar, aunque sus detalles escapan a las posibilidades de este Manual, la asociación entre **K. R Popper (filósofo y agnóstico) y Eccles (neurofisiólogo y creyente) en el libro *El yo y su cerebro (1977)***

LECTURAS RECOMENDADADAS

- **Medical Physiology.** Editor: Mountcastle, V. B. C. V. Mosby Co. (Hay varias ediciones y traducciones)
- N**erve impulse and the squid.** Keynes, R. D. Scientific American, 199, 83-90, 1958.
- **The conduction of the nerve impulse.** Hodgkin, A. L. The Sherrington Lecture (VII), University Press, Liverpool, 1964.
- **Fisiología Médica.** Ganong, W. F. (Hay varias ediciones y traducción
- **The synapse: from electrical to chemical transmission**. J.C. Eccles. Ann Rev Nerosci. 1982. 5: 325-29

FIN DEL CAP. 11 DEL MANUAL DE FISIOLOGIA Y BIOFISICA PARA ESTUDIANTES DE MEDICINA - EDICION ELECTRONICA 2007

Capítulo 12 parte 1/4

INDICE. Parte 1	Página
12.1 EL MUSCULO, UN TEJIDO EXCITABLE MUY ESPECIAL	1
Músculo esquelético	2
- Organización	2
- Las unidades motoras	2
- La preparación ciático- gastrocnemio	4
12.2 MODO DE FUNCIONAMIENTO DEL MUSCULO ESQUELETICO	5
a) Curva contracción-relajación	5
b) Secuencia de eventos	5
c) Relación fuerza-lomgitud	6
d) Reclutamiento	6
e) Sumación	7
f) Contracción tetánica	9
g) Fuerza muscular y fatiga	10
12.3 LA UNION NUROMUSCULAR. UNA SINAPSIS COLINERGICA	11
- Caracteristicas del PA en el músculo esqueletico	12

12.1 EL MUSCULO, UN TEJIDO EXCITABLE MUY ESPECIAL

Al hablar de **contracciones** lo más fácil es asociarlas a **músculos** y a la contracción del músculo esquelético. Sin embargo es también un músculo el cardíaco o el que rodea las vísceras huecas, el intestino, por ejemplo. Para ver las diferencias lo primero que hay que pensar es en la función que cumple cada uno. Un **músculo esquelético** puede levantar un peso y sostenerlo y, con una estimulación adecuada, lograr, con una contracción en masa, la máxima fuerza, manteniendo su función. Una contracción en masa es impensable en el músculo cardíaco cuya función es impulsar la sangre. Debe contraerse siguiendo el orden determinado por el haz de His. El caso del intestino una de sus funciones es impulsar el contenido intestinal hacia el recto y las contracciones serán progresivas. Pese a sus diferencias, estos tres músculos tienen algo en común: **las proteínas contráctiles y que son tejidos excitables** (generan potenciales de acción)

No se puede hablar del músculo de una ameba, pero si mantiene su forma o emite pseudópodos es por que tiene proteínas contráctiles que movilizan los microfilamentos que mueven la membrana celular. Las cilias serían otro ejemplo de la intervención de proteínas contráctiles, pero no todos los movimientos están asociados a las proteínas contráctiles. Así el movimiento del girasol es un fototropismo y es debido que una parte del tallo aumenta su longitud más que otro. En el caso de las plantas carnívoras, una bomba osmótica haría que parte de la flor se desplace sobre otra, atrapando al insecto.

El estudio de los músculos plantea un problema de las definiciones de **trabajo, fuerza, tensión y presión.** En física **Trabajo o energía** es:

Trabajo = fuerza . espacio

¿Un brazo que sostiene un peso y lo mantiene en una posición fija (contracción isométrica) no hace un trabajo y gasta una energía? Por supuesto que sí. Estirado inicialmente al máximo el tendón, contraído el bíceps, este seguirá haciendo un trabajo y gastando energía pero calórica.

Músculos de brazo y cuello - Leonardo Da Vinci

Ahora habrá que diferenciar **presión** de **tensión** y **fuerza** de **tensión.** Sabemos que **presión** es

$$\textbf{Presión} = \textbf{fuerza} \cdot \textbf{superficie}^{-2}$$

Y lo que genera la contracción de los ventrículos es una presión, la **presión arterial.**

El término **tensión** es algo un poco más complejo. Así, de la **tensión superficial** se deriva la Ley de Laplace (ver Cap. 9) y se aplica en vaso sanguíneo cuando hay un equilibrio entre la tensión de la pared del vaso y la presión arterial, de modo que radio **r** se mantenga constante. Así, si a la Ley de Laplace se la escribe como:

$$t = P \cdot r$$

Y si **Tensión** $t = \text{dina} \cdot \text{cm}^{-1}$ **y** $P = \text{dina} \cdot \text{cm}^{-2}$

$$\text{dina} \cdot \text{cm}^{-1} = \text{dina} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{cm}$$

Simplemente se dirá que la tensión es una fuerza que se ejerce sin que se modifique la longitud. Al sostener un peso a una altura constante, el músculo está en tensión. Es frecuente hablar de *tensión emocional* y otros conceptos semejantes que no tienen, obviamente, unidades físicas. Es habitual en la jerga médica hablar de tensión arterial al tomar la presión con un esfingomanómetro. Como es método indirecto basado en los ruidos de Korotkoff que se quiere relacionar con la presión arterial medida con un catéter intrarterial, sería más correcto hablar de Presión Arterial Sistólica y Presión Arterial Diástolica (PAS y PAD.

Músculo esquelético: su nombre deriva de estar insertado a estructuras óseas. Otra propiedad es que se estimula y se contrae por impulsos (potenciales de acción) que le llegan a través de terminales nerviosas y las sinapsis (unión neuromuscular y el neurotransmisor). Esta compuesto por **miositos** (células excitables)**,** organizados de modo de formar **fascículos** y cada fascículo debe recibir su terminal nerviosa.

Organización. El músculo esquelético es el tejido de mayor **masa** que tiene el hombre ya que representa el 40% del peso

corporal. En un hombre de 70 kg hay 28 kg de músculo esquelético y de sus 42 litros de agua corporal, 22 litros, aproximadamente, están en sus músculos. El tejido muscular contiene más del 80% de todo el K+ intracelular del cuerpo, mientras el plasma solo tiene el 5% del K+ corporal. Bastaría que el 0,5% de todo el K+ muscular pasara al plasma para que la concentración plasmática de K+ subiera de 4,5 mEq/L a 9 mEq/L, una condición difícilmente compatible con la vida.

Un músculo esquelético no es una masa amorfa de células sino que tiene una organización (Fig. 12.1): 1) Todo el músculo esta rodeado por una cubierta fibrosa llamada **epimisio**; 2) Del epimisio nacen tabiques (**perimisio**) que dividen al músculo en **fasciculos**. 3) Cada fascículo esta formado por un cierto numero de **células o fibras musculares**; 4) Las fibras o células musculares son largas (1 a 40 mm o más) y cilíndricas (10 a 100 µm de diámetro). Cada célula es multinucleada, tiene su membrana, el **sarcolema** y, en su interior, el **sarcoplasma,** se encuentran las **miofibrillas.** Las miófibrillas contienen, a su vez, a los **miófilamentos,** compuestos por **filamentos gruesos (miosina)** y **delgados (actina**). El músculo se insertará en la estructura ósea por medio de tendones que son estructuras elásticas no excitables

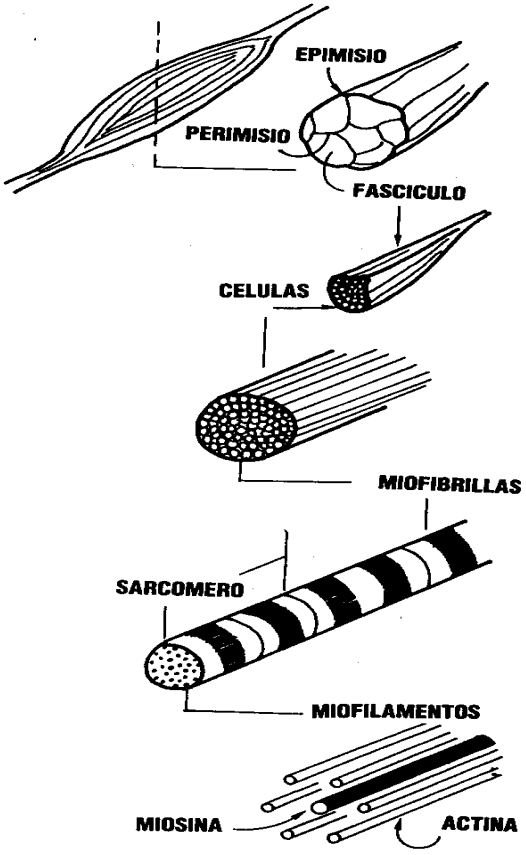


Fig. 12.1 ORGANIZACIÓN DEL MUSCULO ESQUELETICO

Las unidades motoras. Las fibras nerviosas que activan las contracción de los músculos esqueléticos son mielínicas, pero pierden su vaina y se dividen dando finas ramas amielínicas en las proximidades de la célula que inervan. Las ramas amielínicas entran en contacto con el sarcolema de [as fibras musculares a través de una estructura especializada, la **placa terminal**.

Cada célula muscular tiene su placa terminal y su sinapsis, pero eso no quiere decir que a cada célula muscular le corresponda una neurona motora. Se llama **unidad motora** al conjunto formado por **una** motoneurona y todas las células musculares que ella inerva.

Para hacer un movimiento fino, preciso, como el de los ojos, se necesita que una neurona controle a pocas fibras musculares. Allí la unidad motora tendrá una relación 1:3 entre neurona y fibras. Por el contrario, para algo tan grosero como mantener la postura, los músculos reciben inervación a través de unidades motoras con relaciones 1:100 o mayores. Lo que el hombre no tiene es inervación cruzada de sus fibras musculares: dos neuronas diferentes no hacen sinapsis en una misma célula muscular.

Un músculo esquelético típico, como el bíceps, por ejemplo, tiene dos puntos óseos unidos por una articulación. Sin embargo, hay músculos, como el bucinador, que tiene una sola inserción ósea mientras que la otra se encuentra en la piel de la cara. También hay otros, como el esfínter externo del ano, que rodean una víscera hueca, como lo hacen los músculos lisos. A todos se los llama esqueléticos porque la estructura y la respuesta de estos músculos es similar.

Si lo que se mueve es una **palanca** ósea, esta puede ser, como todas las palancas en Física, de 1^{9}, 2do. o 3er. género de acuerdo a la ubicación del punto de apoyo o fulcro (Fig. 12.2). En todas estas palancas habrá una **fuerza,** (**P**) la que hace el músculo, y una **carga o resistencia (R)**, la que se opone a la fuerza. Si la carga es superior a la fuerza que puede desarrollar el músculo no habrá desplazamiento del brazo de la palanca y el músculo se contrae sin que, aparentemente, cambie de longitud. Será una **contracción isométrica** (igual medida o longitud). Como ya vimos que Trabajo = fuerza . espacio, en una contracción isométrica no se realiza trabajo externo.

Por el contrario, si la palanca se mueve es porque la fuerza es superior a la carga y el músculo se acorta durante la contracción.

Si durante toda la contracción la fuerza desarrollada es la misma se hablará de una **contracción isotónica** (igual fuerza). Es difícil encontrar una contracción isotónica pura ya que se necesitaría que la carga fuese nula. Imaginemos que la palanca 12.2 c) es el movimiento del brazo y el antebrazo y que el antebrazo se mueve, sin ninguna carga en la mano ¿es un movimiento totalmente isotónico?

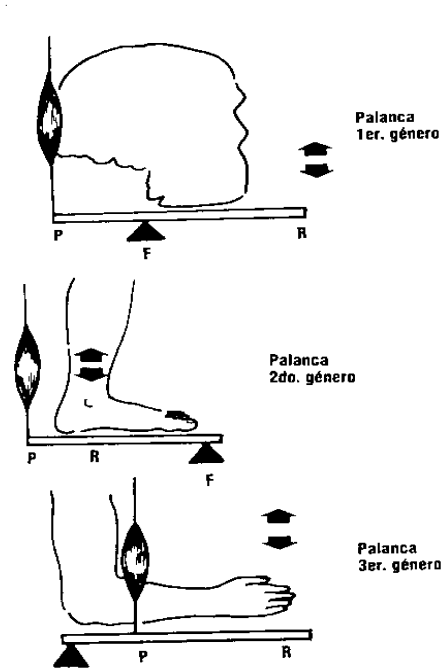


Fig. 12.2 LOS MUSCULOS ESQUELETICOS PUEDEN ACCIONAR PALANCAS QUE SE CLASIFICAN DE ACUERDO A LA UBICACIÓN DEL PUNTO DE APOYO

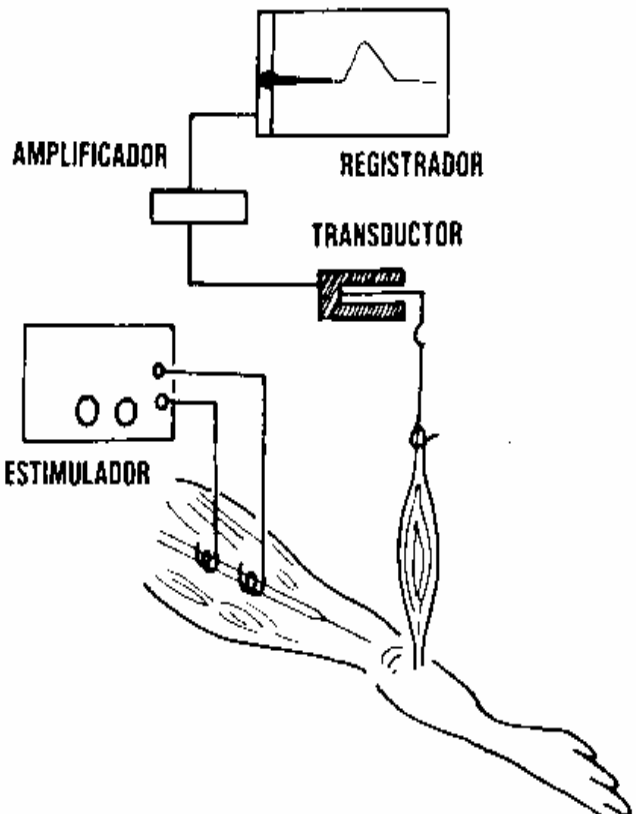


FIG. 12. 3 PREPARACION CIATICO-GASTROCNEMIO PARA EL REGISTRO DE LA CONTRACCION MUSCULAR EN UN SAPO

No, ya que el antebrazo tiene un peso. Sea que la contracción sea isotónica o isométrica, lo importante es que siempre podremos regular la fuerza ejercida y eso se hará, como veremos, través de tres procesos básicos: **sacudida simple, reclutamiento y sumación**. Estudiar estos fenómenos *in vivo* en el hombre es algo complicado, por lo que usaremos, para describirlos, algo clásico en fisiología muscular, la preparación ciático-gastrocnemio del sapo.

- Los hechos experimentales. La preparación ciático - gastrocnemio de sapo.

Diseño experimental: Para estudiar una **contracción isométrica** en esta preparación debemos contar con un estimulador y un sistema de registro, algo que ya conocemos de los capítulos anteriores. Debemos tener también un **transductor**. Este es un dispositivo eléctrico (Ver la Nota Aparte: COMO FUNCIONA UN TRANSDUCTOR "STRAIN-GAUGE") que transduce, transforma una forma de energía en otra, en este caso fuerza,. en señal eléctrica. Esta es amplificada y llevada al registrador. Con el sapo descerebrado y desmedulado (o mejor anestesiado) se diseca el nervio ciático y se libera el tendón del gastrocnemio. Alrededor del ciático se colocan electrodos y el tendón se ata al trasductor con un hilo fuerte (Fig. 12.3) Enviando a través del estimulador pulsos cuadrados de voltaje y duración adecuados se podrá ver en el registrador la contracción muscular

12. 2 MODO DE FUNCIONAMIENTO DEL MUSCULO ESQUELETICO

a) **Análisis de la curva contracción-relajación:** Dándole al músculo una longitud inicial apropiada (ver luego) es posible observar una curva como la que muestra la Fig. 12.4a):

1) la fuerza desarrollada alcanza su máximo unos 50 a 75 ms después de comenzada la contracción; 2) pasado el máximo de fuerza, esta disminuye progresivamente hasta volver a la línea de base en otros 100-150 ms. A este sistema de registro de la fuerza desarrollada por el músculo le podemos agregar un osciloscopio, el sistema de registro de los PA. Para ello colocamos electrodos en el nervio ciatico y en el mismo músculo, como vimos en el Cap. 11, y así podemos obtener lo que muestra la Fig. 12.4b).

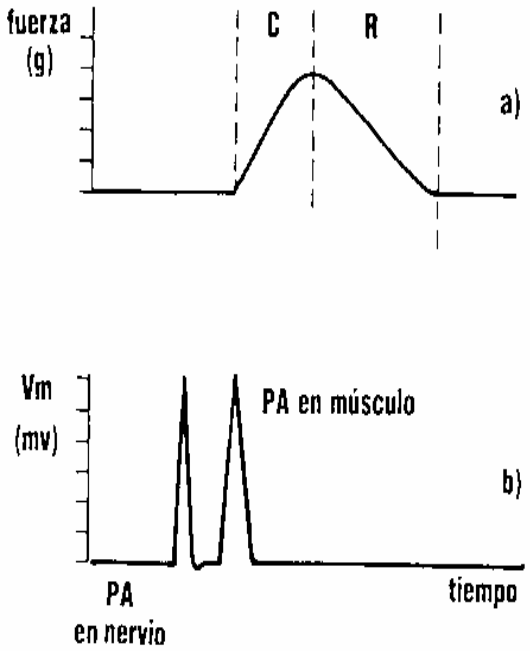
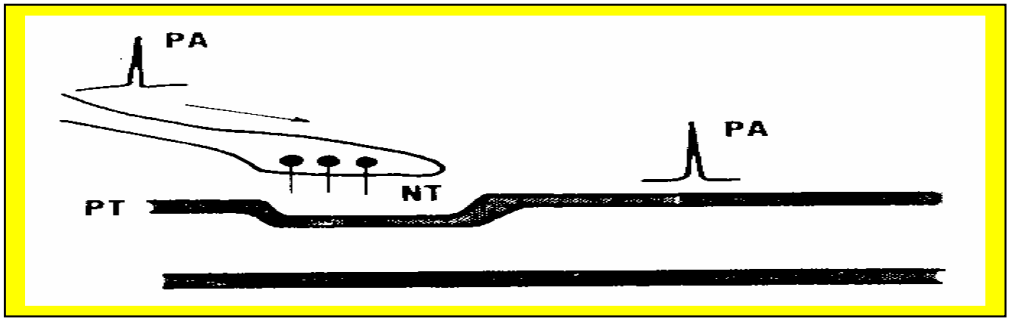


FIG. 12.4 a) CURVA DE CONTRACCION (C) Y RELAJACION (R) EN EL MUSCULO; b) PA EN EL NERVIO Y EN EL MUSCULO. NOTESE QUE AMBOS SON DE CORTA DURACION Y QUE PRECEDEN A LA CONTRACCION

Obsérvese que: 3) el potencial de acción en el nervio ocurrió **antes** de que comenzara la contracción; 4) el PA en el músculo apareció antes del comienzo de la contracció6n y terminó cuando el músculo todavía no había alcanzado la máxima fuerza. Recuérdese que un PA de músculo esquelético, un fenómeno eléctrico, tiene una duración menor de 5 ms y que la contracción es un fenómeno mecánico que tiene una duración del orden de los 50 o más milisegundos.

b**) Secuencia de eventos necesaria para comenzar una contracción en un músculo esquelético.** Lo señalado en el párrafo anterior puede ser explicado del siguiente modo (ver abajo) 1) El estimulo produce una despolarización en el nervio que genera un PA; 2) Este PA viaja hacia la sinapsis (Placa Terminal - PT) con una velocidad de 30 a 100 m/s; 3) En la sinapsis se libera el NT (acetilcolina para el músculo esquelético) y hay un **retardo sináptico,** que es del orden de los 0,5 ms; 4) Aparece, en el músculo, otro PA; 5) Se inicia la contracción; 6) No habiendo más que **un** PA, a la fase de contracción sigue una fase de relajación. A esta contracción, relacionada con solo un PA y una sola contracción, se la llama **sacudida simple.**



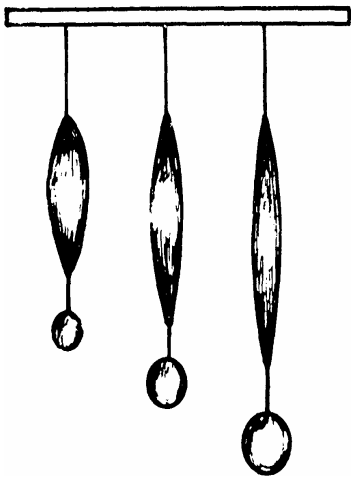


Fig. 12.6 UN MUSCULO PUEDE SER ESTIRADO PASIVAMENTE POR PESOS CRECIENTES. LA FUERZA QUE DESARROLLE EL MUSCULO EN LA CONTRACCION ESTARA EN RELACION CON ESTE ESTIRAMIENTO PASIVO

d) Relación fuerza-longitud. Un músculo no es un trozo de metal con una longitud fija, sino que es un material elástico que puede ser estirado, aplicando una carga en sus extremos. En la Fig. 12.6 se ve un músculo que alcanza tres longitudes diferentes gracias a tres cargas diferentes, aplicadas cuando el músculo está en reposo, sin recibir un estimulo y sin contraerse.

La pregunta serla: ¿la fuerza que puede desarrollar el músculo cuando se contraiga por efecto de un estimulo, será la misma en los tres casos? Como vimos en el Cap. 9 (Curva de Frank-Starling) el músculo desarrolla una fuerza **activa** que está en relación con el estiramiento pasivo. La grafica de la Fig. 12.7 tiene, en el eje X, la longitud del músculo y en el eje Y, la fuerza que desarrolla.

Se puede ver que desde L_1 hasta L_2 hay un incremento de la fuerza activa proporcional a la longitud alcanzada por el estiramiento pasivo, de L_2 a L_3 la fuerza es prácticamente la misma pese a continuar estirándose el músculo, de L_3 a L_4 la fuerza comienza a disminuir. ¿Cuál seria la longitud inicial **apropiada** a que se hizo referencia en el párrafo b)? Pues la que permitiría alcanzar el máximo de fuerza o, lo que es lo mismo, cualquier longitud entre L_2 y L_3.

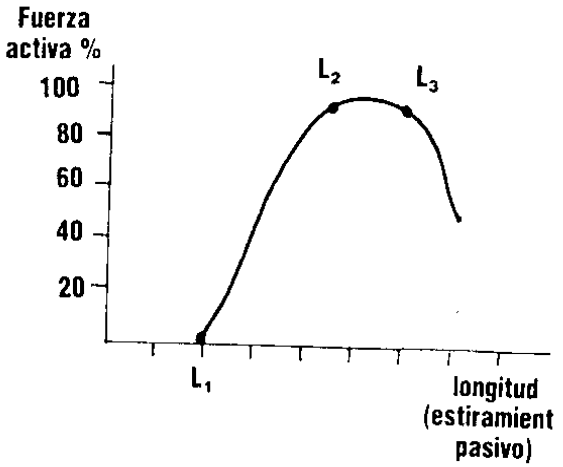


Fig. 12.7 RELACION ENTRE LA LONGITUD ALCANZADA POR ESTIRAMIENTO ÀSIVO Y LA FUERZA ACTIVA DE CONTRACCION

Un músculo esquelético de un ser vivo tiene una distancia entre sus inserciones tal que le permite desarrollar su máxima fuerza. Esta longitud, llamada longitud de reposo, se la suele abreviar como Lo. Por lo tanto, en nuestra preparación de ciático-gastrocnemio de sapo será muy importante, al comenzar el experimento, realizar esta curva de fuerza-longitud y determinar con qué estiramiento debemos trabajar. Por supuesto que se puede trabajar con estiramientos entre L, y L_2, pero los resultados serán menos reproducibles.

e) **Reclutamiento.** Un estimulo despolarizante aplicado al **nervio** es capaz, como vimos, de producir una sacudida simple. Para que esto ocurra, claro, el estímulo debe ser capaz de alcanzar el umbral y generar el PA.

¿Y si aplicamos estímulos supraumbrales crecientes? Obtendremos contracciones musculares con una fuerza, hasta cierto limite, también creciente (Fig. 12.8). Esto es debido a que el estimulo fue aplicado a un nervio formado por cientos de axones que necesitan, cada uno, que le llegue una cantidad apropiada de cargas. Al aplicar estímulos de voltaje creciente se reclutan más axones, se libera NT en más uniones neuromusculares y más fibras musculares se contraen, haciéndose mas fuerza. ¿Por qué la relación voltaje del estimulo-fuerza de contracción tiene un límite, un máximo? Simplemente porque, a un determinado voltaje, todas las fibras musculares han sido activadas. Podemos ahora pasar fácilmente del sapo al hombre: una breve caricia y un golpe son formas de contracción muscular que se diferencian fundamentalmente en el número de **unidades motoras** que fueron activadas o reclutadas (Ver la Nota Aparte: LA LEY DEL TODO O NADA APLICADA AL MUSCULO ESQUELETICO).

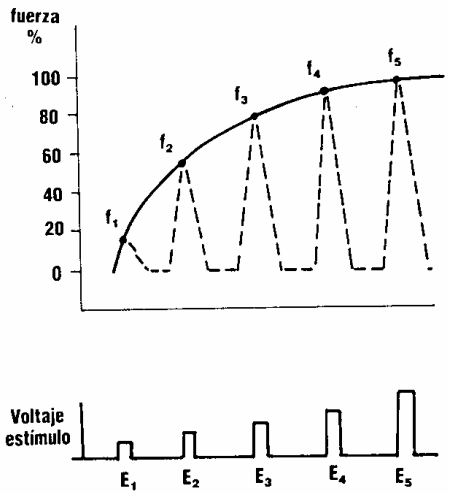


Fig.12.8 RECLUTAMIENTO. AL AUMENTAR EL VOLTAJE DEL ESTIMULO SE OBTIENE UNA FUERZA MAYOR YA QUE ESTIUMULAN MAYOR NUMERO DE FIBRAS MUSCULARES

f) Sumación. Volvamos un momento a la Fig. 12.5, la que muestra la curva contracción-relajación. Esta fue una sacudida simple, producto de un único pulso estimulatorio. Ahora, a través de una de las funciones de nuestro estimulador, enviemos dos pulsos cuadrados seguidos. Como vimos en el Cap. 11, a esos pulsos se los conoce como **pulsos gemelos** *(twin pulses* en ingles) y al tiempo que media entre dos pulsos de este tipo, como **retraso** *(delay* en ingles). En la Fig. 12.8 hay cuatro situaciones diferentes. En 12.8a} se enviaron dos pulsos gemelos separados por 250 ms: se obtiene dos respuestas, dos sacudidas simples perfectamente separadas. En b) la separación es de 150 ms y se ve que son dos contracciones, pero montadas una arriba de la otra: la relajación de la primera contracción no alcanzo la línea de base y la segunda tiene una altura, una **fuerza** mayor. Se dice, entonces, que ha habido **sumación** de las contracciones

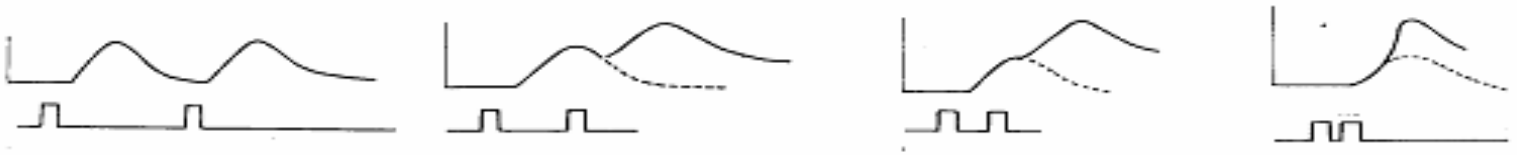


Fig. 12.8 a) 250 ms b) 125 ms c) 75 ms d) 30 ms

En c), con 75 ms de "delay" la suma es casi completa y la fuerza desarrollada por el músculo es casi doble de una sacudida simple. Por ultimo, en d), con 30 ms, hay sumación completa, una sola curva y doble de fuerza. La manera mas simple de explicar este fenómeno de sumación es diciendo que, como en este ejemplo del músculo gastrocnemio de sapo, la contracción dura unos 50 ms y la relajación alrededor de 100 ms, es lógico que una segunda contracción, iniciada antes de la relajación completa, alcance al músculo parcialmente relajado (situaciones b y c) o todavía contraído (d) y se "monte" sobre la primera. Veremos, al tratar el modelo de músculo esquelético, que el tendón y los otros componentes elásticos del músculo son fundamentales para explicar la sumación.

f) Contracción tetánica: Comprendido que un músculo (¡y una fibra muscular aislada!) puede sumar hasta el doble de la fuerza desarrollada por una sacudida simple, cabe preguntarse que pasa si enviamos tres pulsos seguidos... o cuatro o cinco o mas pulsos. Ya no hablaremos de retraso sino de **frecuencia (f) y periodo (P).** La frecuencia se mide en pulsos por segundo (PPS) y el periodo (P = 1/f) en milisegundos. Con 4 PPS tendremos un periodo de 1000 ms/4 = 250 ms, con 8 PPS uno de 125 ms, etc. Obviamente empezaremos a ver sumación con pulsos repetitivos de una frecuencia superior a los 5-6 PPS (200-166 ms entre pulsos). En la figura 12.11 se ve la contracción muscular con estímulos de frecuencia creciente: al principio hay sumación (no llega a la línea de base, la fuerza es mayor a la de una sacudida simple) pero luego aparece un fenómeno nuevo ya que la relajación es mínima y la fuerza es mayor que et doble. Por ultimo no hay relajación y la fuerza es casi cuatro veces la que se consigue con una sacudida simple. Estas dos condiciones se conocen como TETANOS INCOMPLETO y TETANOS COMPLETO. Volveremos sobre el, para explicarlo, cuando hayamos visto el funcionamiento del sarcómero y el papel del Ca++ pero por ahora debemos entender que es un fenómeno totalmente fisiológico. Muy pocas veces en nuestra vida cotidiana hacemos contracciones musculares a través de sacudidas simples.

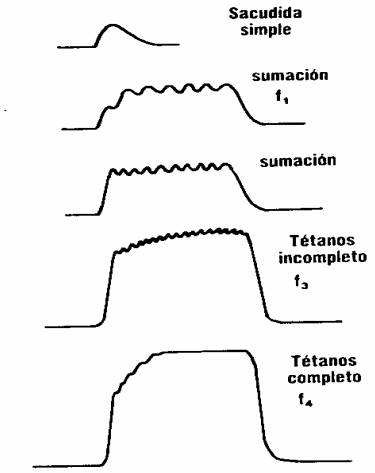


Fig. 12. 9 CON ESTIMULOS REPETIDIOS APARECE SUMACION A FRECUENCIAS RELAVTIVAMENTE BAJAS, PARA CONVERTIRSE EN TETANOS COMPLETO E INCOMPLETO A FRECUENCIAS ALTAS

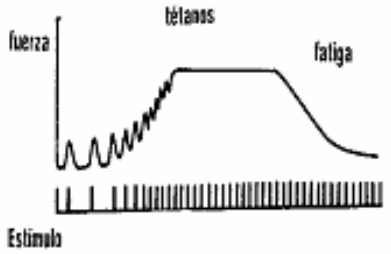


Fig. 12.10 MANTENIENDO UNA CONTRACCION TETANICA POR UN CIERTO TIEMPO SE PRODUCE FATIGA Y DISMINUCION DE LA FUERZA DE CONTRACCION

Generalmente mantenemos una contracción por segundos o minutos y si ésta es intensa (levantar un objeto pesado, por ejemplo), lo hacemos a través de una contracción tetánica. El **reclutamiento** y la **contracción tetánica** son formas naturales de regular la fuerza muscular. No se debe confundir con otras entidades patológicas de nombre parecido (Ver la Nota Aparte: TETANOS, TETANIA, CALAMBRE Y CONTRACCION TETANICA).

h) Fuerza muscular y fatiga. La fuerza que un músculo puede hacer, suponiendo un máximo esfuerzo, una contracción titánica, esta en relación, por supuesto, con su tamaño. Nadie puede imaginar que el flexor de un dedo haga la misma fuerza que los gemelos o el cuadriceps. Sin embargo, si se toma la fuerza por unidad de **área transversal,** para los mamíferos se encuentra un valor relativamente constante de 3 a 4 kg/cm^2. Así la contracción del bíceps permitirá levantar 20-30 kg mientras que la fuerza contráctil del glúteo es superior a los 1000 kg.

Todo el mundo sabe que un músculo en contracción máxima y sostenida se **fatiga** y prueba de ello es que, con el tiempo, (a fuerza que puede desarrollar comienza a disminuir. En la Fig. 12.10 se ha representado lo que ocurre cuando la preparación ciático-gastrocnemio de sapo es sometida a una estimulación con frecuencias altas y mantenida en esa condición por un cierto tiempo. La fuerza disminuye progresivamente hasta que la preparación se vuelve inexcitable. Como en este sistema el sapo esta vivo y el músculo recibe su aporte de sangre, esta fatiga se supera algunos minutos después de interrumpirse la estimulación.

LA LEY DEL TODO 0 NADA APLICADA AL MUSCULO ESQUELETICO

Cuando, en el Cap. 10, se habló de la Ley del **Todo o Nada** se indicó qua, en **un** axón o en **una** fibra muscular, un estimulo despolarizante dispara un PA si el potencial de membrana llega al umbral. También se dijo qua si se aplican estímulos supraumbrales la respuesta as también un PA. La respuesta (PA) se ha hecho independiente de la magnitud del estimulo. Para el **nervio** (Cap. 11) las cosas se complican, ya qua puede haber reclutamiento: un estimulo puede ser subumbral para un axón pero umbral o supraumbral para otro. La amplitud del potencial registrado en la superficie del nervio aumenta a medida qua aumenta el voltaje del estimulo hasta qua todos los axónes han sido reclutados.

Para el músculo esquelético pueden hacerse consideraciones similares: una fibra o célula muscular aislada responde a la ley de todo o nada, no sólo porque, superado el umbral, se dispara el PA, sino porque también se inicia una sacudida simple, una contracción. Recordemos ahora lo que es una unidad motora: una neurona y todas las células musculares qua ella inerva. Si se dispara un PA en la neurona, se puede esperar qua se contraigan todas las fibras musculares inervadas por esa neurona. De ese modo, para una unidad motora con una relación 1:10, la ley del todo o nada dirá qua un PA en el axón generó 10 PA en el músculo y 10 contracciones. De ese modo, es fácil entender qua la contracción mínima qua puede producir ese músculo es la activación de 10 células musculares. ¿Cual es el máximo? Depende del número de neuronas motoras vinculadas a ese músculo. Si, por decir una cifra, hay 100 neuronas, el máximo reclutamiento se logra cuando las 100 neuronas se disparan, contrayendo 1000 fibras musculares.

12. 3 LA UNION NEUROMUSCULAR. UNA SINAPSIS COLINERGICA

La contracción del músculo esquelético ocurre, fisiológicamente, sólo a través del impulso nervioso, por la llegada de un PA al elemento presináptico. Eso lo diferencia del músculo liso, que es sensible, puede iniciar una contracción, por efecto de sustancias aplicadas a su superficie. La unión neuromuscular es una sinapsis coolinérgica típica, por lo que sugerimos al estudiante volver a leer lo señalado al respecto en el Cap. 11. Aquí debemos agregar lo siguiente: 1) A la unión neuromuscular también se la llama **placa motora terminal** o simplemente **placa motora**; 2) Es una sinapsis exclusivamente excitatoria, de modo que únicamente genera PEPS (potential excitatorio postsináptico) que recibe el nombre particular de **potencial de placa terminal** (**PPT**); 3) Es una sinapsis "**muy**" colinérgica: un solo PA presináptico libera 10 veces más acetilcolina que la necesaria para generar un PPT lo suficientemente amplio como para generar siempre un PA; 4) La acetilcolina se une a receptores específicos de tipo **nicotínico,** donde el **curare** puede actuar competitivamente. (Ver las Notas Apartes del Cap. 11: EL CURARE y LA ESPECIFICIDAD DE LOS RECEPTORES COLINERGICOS); 5) El PPT es debido a un aumento de las conductancias al Na+ y al K+, de donde resulta una corriente **neta** entrante, despolarizante.

La aparición del PPT determina, en la membrana postsináptica, en el sarcolema que se encuentra inmediatamente debajo de la hendidura sináptica, una zona despolarizada (Fig. 12.11) pero sin producir allí ningún PA. A partir de seta zona despolarizada se originan, en ambos sentidos, corrientes locales, electrotónicas, que determinan, ahora si, potenciales de acción en las zonas vecinas de la membrana de la fibra muscular. Los PA se propagan, como lo harían en un axón, a través de despolarizaciones y PA sucesivos. Los túbulos T, como ya veremos, son invaginaciones de la misma membrana que aproximan la membrana y al mismo extracelular a las fibrillas y al aparato contráctil. De ese modo los túbulos T hacen que los PA, sin dejar de ser un fenómeno de membrana, llegan a zonas profundas de la célula muscular.

Obviamente hay algo que hace que la membrana de la célula muscular donde aparecen los PPT y donde aparecen los PA se comporta de modo diferente, del mismo modo que hay algo que hace diferente el extremo desnudo de un axón y un nodo de Ranvier.

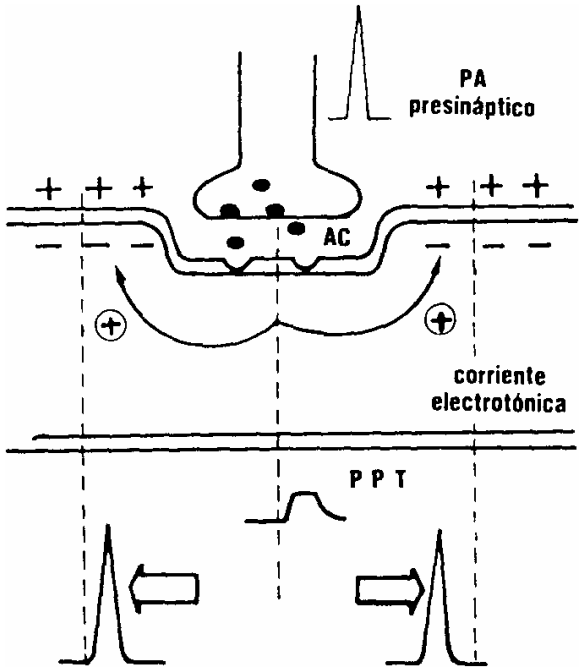


Fig. 12.11 EN LA MEMBRANA POSTSINAPTICA DE LA UNION NEUROMUSCULAR APARECE UN POTENCIAL GRADUADO (POTENCIAL DE PLACA TERMINAL – PPT) QUE GENERA UNA CORRIENTE LOCAL QUE PRODUCE PAs EN LA MEMBRANA MUSCULAR ADYACENTE

TETANOS, TETANIA, CALAMBRE Y CONTRACCION TETANICA

Estos son términos de uso muy frecuente en Medicina y hay que saber diferenciarlos. Lo común a todos es la presencia, en uno o varios músculos esqueléticos, de una contracción fuerte sostenida, pero su origen es distinto en cada caso. **Tétanos**: Es una enfermedad infecciosa adquirida por la contaminación con *Clostridium tetani*. La contracción violenta de los músculos dorsales y los maseteros es el elemento clave de la enfermedad. Se debe, como se vio en el Cap. 11, al bloqueo de la inhibición que normalmente ejerce el circuito de Renshaw. **Tetania**. Es el cuadro que aparece en las hipocalcemias severas, generalmente relacionadas con hipoparatiroidismo. Hay contracciones muy características en los músculos de la mano e hiperreflexia. La hipocalcemia alteraría la estabilidad de los canales de Na+, con aumento de la excitabilidad. **Calambre**. Es una contracción muscular muy intensa y dolorosa bastante frecuente. Puede aparecer espontáneamente o después de un ejercicio intenso y hay personas predispuestas. Un registro de los PA en el nervio eferente muestra frecuencias de descarga por encima de los 300 pps, muy superiores a las observables en una contracción voluntaria. Se lo vincula a las alteraciones de las eferencias inhibitorias que normalmente posee el músculo. Mejora estirando el músculo. **Contracción tetánica**. Es lo que fisiológicamente hacemos para lograr una contracción sostenida.

Las diferencias son:

a) En la membrana postsináptica de la placa motora hay canales acetilcolina dependientes (agonista o ligando dependientes

b) en la membrana de la célula muscular hay canales de Na+ voltaje-dependientes.

- Características del PA del músculo esquelético

Los PA originados en la membrana muscular por los PPT son, en general, similares a los observados en los axónes mielínicos, aunque tienen una duración algo mayor algo mayor (unos 5 ms). Pueden ser bloqueados por TTX, por lo que están relacionados con canales de Na+ voltaje- dependientes. Se propagan a lo largo de la membrana por despolarizaciones y PAs sucesivos con una velocidad orden de los 3-5 m/s, una velocidad mucho menor al de los nervios mielínicos

Ahora podemos hacer dos preguntas claves: 1) ¿En una unión neuromuscular puede haber, sumación espacial ?; 2) ¿En una unión neuromuscular puede haber sumación temporal? Las respuestas están al lfinal del capítulo.

LA DESCARGA DEL NEUROTRANSMISOR Y LOS POTENCIALES MINIATURA

El músculo esquelético necesita, para iniciar la contracción, que llegue un PA a la plata terminal (PT), libere acetilcolina y genere Pas en la membrana celular. Sin embargo, en ausencia del PA axónal, los alrededores de la PT no se muestran silenciosos sino que es posible detectar la presencia de potenciales pequeños e irregulares que pueden ser bloqueados, como los PPT, por curare. A estos potenciales se los conoce como potenciales miniatura. La idea es que hay una descarga continua y espontánea de vesículas sinápticas que contienen acetilcolina y que cierto número de canales acetilcolina-dependientes se estaría abriendo y cerrando constantemente en la membrana postsináptica. Eso haría que la llegada del PA encuentre un cierto nivel basal de canales abiertos, lo cual es, por cierto, una facilitación

FIN DE LA PARTE 1 DEL CAPITULO 12 . CONTINUA PARTE 2

Capítulo 12 parte 2/4

INDICE. Parte 2	Página
12. 4 LA ESTRUCTURA Y ULTRA ESTRUCTURA DEL LAS FIBRAS MUSCULARES. DE LA OBSERVACION A LA EXPLICACION	13
12.5 LA CONTRACCION MUSCULAR Y EL DESLIZAMIENTO DE LOS FILAMENTOS	15
- Filamentos gruesos	16
- Filamentos delgados	1/
12.6 LA RELAJACION Y EL COMPONENTE ELASTICO DEL MUSCULO	18
- El calcio, el retículo sarcoplásmico, el comienzo y el fin de la contracción	19
- El calcio, las proteínas contráctiles y las proteínas reguladoras	21
- La energía de la contracción muscular	22
- Re-examen de la contracción-relajación	26

12. 4 LA ESTRUCTURA Y ULTRA ESTRUCTURA DEL LAS FIBRAS MUSCULARES. DE LA OBSERVACION A LA EXPLICACION.

Los sarcómeros. Lo que se visto hasta ahora es el funcionamiento del músculo esquelético sin entrar a explicar por qué ocurren las cosas. Lo primero será ver el músculo al microscopio óptico con luz polarizada, donde se distingue el **sarcómero.** Este tiene unos 2 µm de longitud, está limitado por dos **líneas Z** (Fig. 12.12) y está compuesto por una miofibrilla. Las líneas Z de una miófibrilla se continúan con las líneas Z de otra mió fibrilla adyacente y de allí el aspecto regular y estriado de todo el músculo.

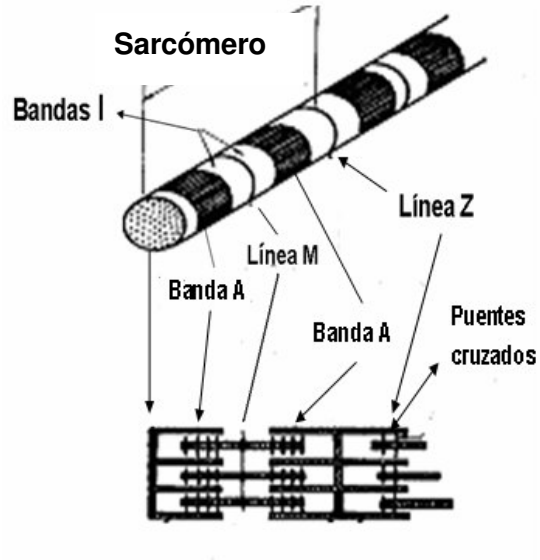


Fig. 12.12 ESTRUCTURA DE LAS FIBRAS MUSCULARES

Usando el microscopio electrónico se pudo ver que cada miófibrilla esta compuesta, a su vez, por **filamentos gruesos (miosina – 16 nm de diámetro**) y filamentos delgados (actina – 5-7 nm de diámetro), los elementos contráctiles propiamente dichos. En las estriaciones del músculo estriado se distinguen: (Fig. 12. 12)

- Línea Z: Es la línea final y dos líneas Z delimitan un sarcómero. A la estructura Z se fijan los filamentos delgados (actina)

- Banda A. Suele haber confusión sobre lo que es "claro" y lo que es "oscuro" ya que eso depende de si la observación se haga en fresco usando un microscopio de luz polarizada o con una preparación fijada y teñida. Se llama “Banda A” porque es **anisótropas** (desvían el plano de la luz polarizada) son claras en fresco, pero oscuras en tejidos fijados y teñidos. Corresponde a la zona donde se superponen los filamentos gruesos y delgados. Los filamentos se relacionan entre si por los puentes cruzados.

- Bandas I: Son **isótropas** (no desvían la luz polarizada) son claras

- Línea M: (Media). Es una estructura no contráctil que fija las fibras delgadas

- Línea H: espacio vacío entre las puntas de los filamentos delgados.

Esta imagen cambiará cuando el músculo se contraiga: las bandas claras o **I** disminuirán y las líneas Z se aproximarán. La banda clara (disco **H**) tiende a desaparecer Es interesante notar que la longitud de los filamentos gruesos y delgados no se modifica. Simplemente se superponen más (*overlaping).* Otro hecho es que los filamentos de actina se llegan a poner en contacto, pero no los de miosina (Fig. 12.13)

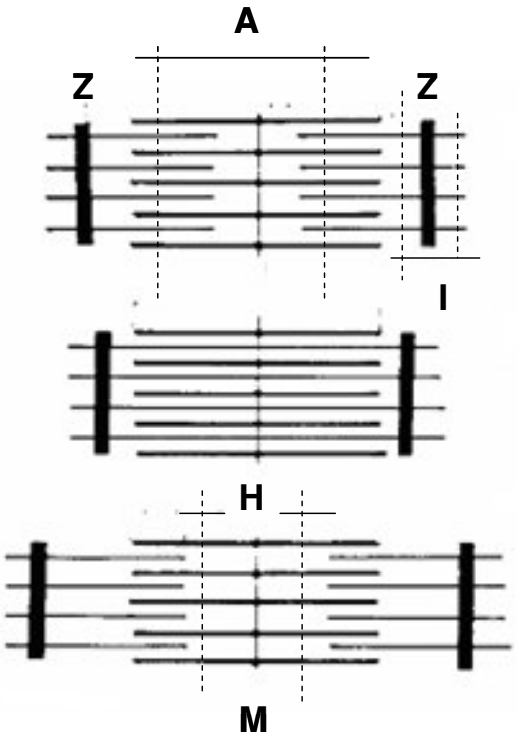


Fig. 12. 13 CAMBIOS EN LA DISPOSICIÓN DE LOS FILAMENTOS DURANTE LA CONTRACCIÓN Y EL ESTIRAMIENTO

a) Músculo en reposo. Nótese la zona clara H y las bandas I

b) Contracción. Desaparece la banda H, disminuye la I y los filamentos delgados llegan a tocarse

c) Músculo estirado. Aumentan las bandas H e

COMO FUNCIONA UN TRANSDUCTOR "STRAIN GAUGE"

Los transductores isométricos más comunes están basados en la propiedad de los alambres metálicos de cambiar su resistencia eléctrica en proporción directa a su longitud. Si bien en todos los conductores se cumple que R = p. VA hay alambres en los que el cambio de resistencia con respecto al cambio de longitud es muy alto. Eso hace posible colocar cuatro alambres de este tipo formando un puente de Wheatstone, con dos resistencias por encima de una lámina de acero y dos por debajo. La deformación de la lámina hará que un par de resistencias se estire y otro se acorte. En la Fig. 12.4 el hilo atado al tendón está fijado a esta lámina y una contracción muscular determinará la deformación de la lámina y el desbalance del puente. Usando fuentes de poder y amplificadores apropiados será posible medir voltajes que serán proporcionales a la fuerza. Como la deformación de la lámina es mínima, la contracción medida será isométrica. "Strain gauge" quiere decir, literalmente, medidor (gauge) por estiramiento

12.5 LA CONTRACCION MUSCULAR Y EL DESLIZAMIENTO DE LOS FILAMENTOS

Si los filamentos no cambian su longitud durante la contracción, la pregunta es qué es lo que hace deslizarse los filamentos gruesos y delgados. Allí intervienen los **puentes cruzados**. Estos puentes son parte de la estructura de la miosina y su acción más simple se puede ejemplificar imaginando un "golpe de remo" que hace que la actina se deslice (Fig. 12.14)

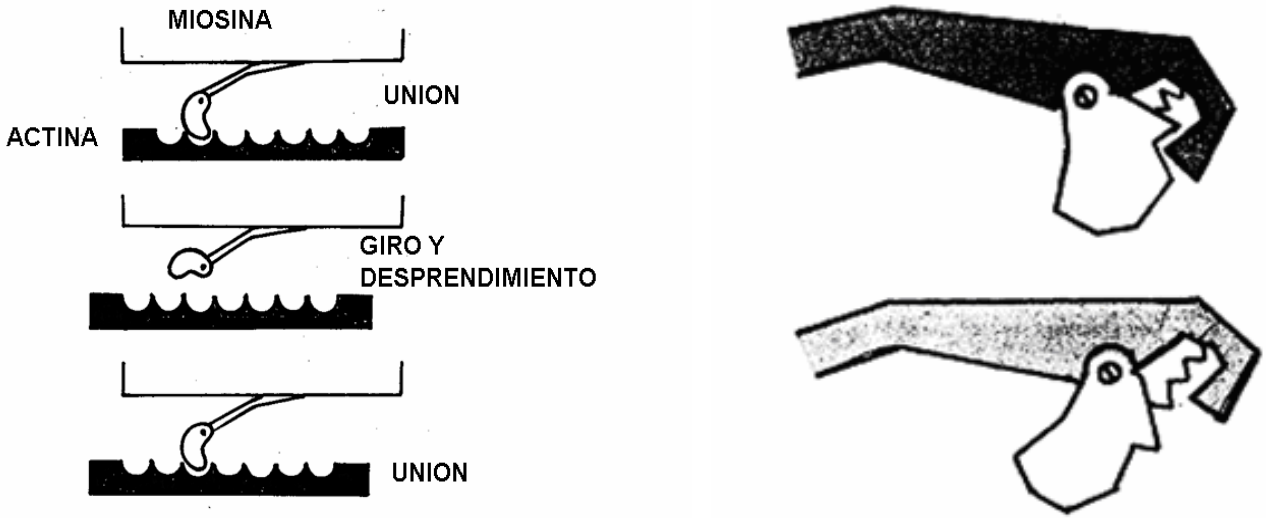


FIG. 12.14 MODELOS MECÁNICOS PARA EXPLICAR EL DESPLAZAMIENTOS DE LA ACTINA POR ACCIÓN DE LAS CABEZAS DE MIOSINA

Otro modelo mecánico es el que imagina que el deslizamiento se asemeja a un piñón (rueda dentada) y una cremallera. (Fig. 12 15)

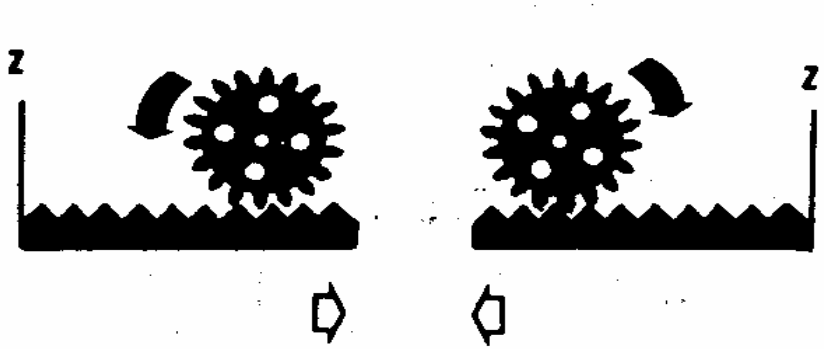


FIG. 12.15 MODELO MECÁNICO DE INTERACCIÓN DE ACTINA Y MIOSINA Y EL DESPLAZAMIENTO DE LAS LÍNEAS Z

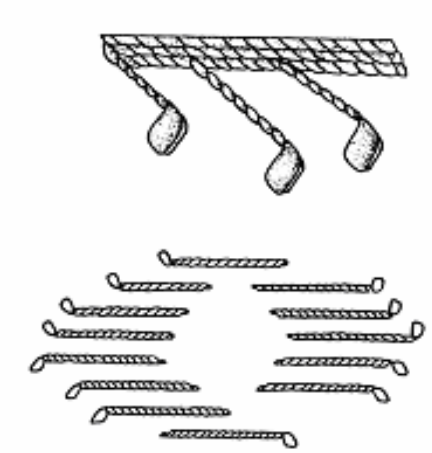


Fig. 12.16 DISPOSICION DE LA MIOSINA Y SUS CABEZAS

- **Filamentos gruesos.** Estos filamentos están formados por **miosina**, una proteína cuya molécula es muy larga ya qué mide 160 nm. Sin embargo, como un filamento grueso mide 0,150 µm (1500 nm) de largo, una molécula de miosina no llega de extremo a extremo. Las moléculas de miosina se van disponiendo escalonadamente hasta alcanzar esa longitud y se necesitan unas 400 moléculas de miosina para formar un filamento grueso. Haciendo un corte transversal en la parte central de un filamento grueso se pueden contar 18 moléculas de miosina. La miosina esta formada, a su vez, por 2 cadenas polipeptídicas pesadas, largas y 4 cadenas livianas. En la Fig. 12.16 se puede ver que las 2 cadenas pesadas están arrolladas entre si y terminan, cada una, en una cabeza globular, que es donde se ubican las cadenas livianas. Es muy importante señalar que las cabezas están orientadas hacia fuera.

Para que la contracción se realice, la cabeza de la miosina se acoplará a sitios específicos de los filamentos delgados. Las cabezas de miosina tienen muchas funciones y propiedades, pero hay algo que es vital para explicar el mecanismo de contracción: su capacidad de bascular, girar sobre un eje. Podemos imaginar que las cabezas son como el percutor de un revolver: al moverlo hacia atrás se comprime un resorte y el percutor queda "montado", listo para el disparo. Para hacer esto usamos la energía de nuestro pulgar para montar el percutor del revolver. Con las cabezas de la miosina ocurre algo parecido: sin que se haya iniciado la contracción, las cabezas están "montadas", listas para girar. Para lograr que las cabezas adopten esa posición se gasta energía del ATP, por lo que se dice que están activadas o "energizadas". Las cabezas rotan y liberan la energía cuando llega la señal apropiada. Otra propiedad importante de las cabezas de miosina es su capacidad de hidrolizar ATP dando ADP y Pi, una capacidad ATPásica.

- **Filamentos delgados**. La estructura básica de un filamento delgado este dada por la **actina,** una proteína formada por dos hebras dispuestas en espiral y en la Fig. 12.17 se muestra que la troponina es, en realidad, un complejo proteíco. En esta figura se muestra a la actina como formada por una cadena de esferas. Esto es debido a que el monómero de la actina es la **actina G** (globular) y su polímero es la **actina F** (fibrosa). Las moléculas de actina se unen por sus extremos, de modo que no es necesario que haya una imbricación de moléculas, como en el caso de la miosina, para que se alcance toda la longitud del filamento delgado. La actina no es la única proteína presente en los filamentos delgados: hay también **tropomiosina y troponina.**

La **tropomiosina** tiene un peso molecular de 64000 dalton, es larga (40 nm) y filamentosa. Se dispone, también en dos hebras retorcidas, en el surco formado por las hebras de la actina. La troponina, por su parte, es globular, tiene un peso molecular de 80000 dalton y se encuentra unida a la tropomiosina en una disposición regular: hay una troponina en cada extremo de la molécula de tropomiosina, lo que significa que hay una troponina cada 7 actinas G.

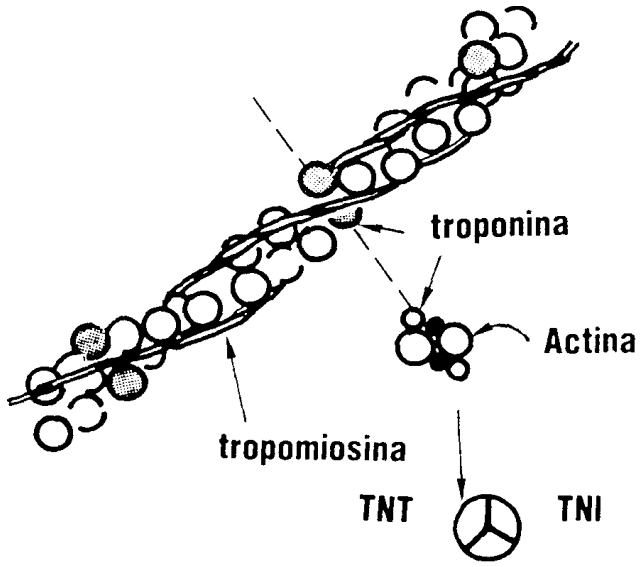


FIG. 12.17 ESTRUCTURA DE LOS FILAMENTOS DELGADOS. TNT: TROPONINA QUE SE UNE A TROPOMIOSINA; TNI: TROPONINA CON CAPACIDAD DE INHIBIR LA ATPASA; TNC: TROPONINA QUE SE UNE A CALCIO.

Un elemento clave dentro de esta descripción del músculo esquelético es el **sistema sarcotubular**, formado por los **túbulos transversos** (**túbulos T**) y el r**eticulosarcoplásmico** (**RS**), que permite un contacto más estrecho entre el extracelular y cada una de las miofibrillas del interior celular (Fig. 12.18). Debe quedar claro que los de túbulos T son extracelulaes mientras que el RS es intracelular.

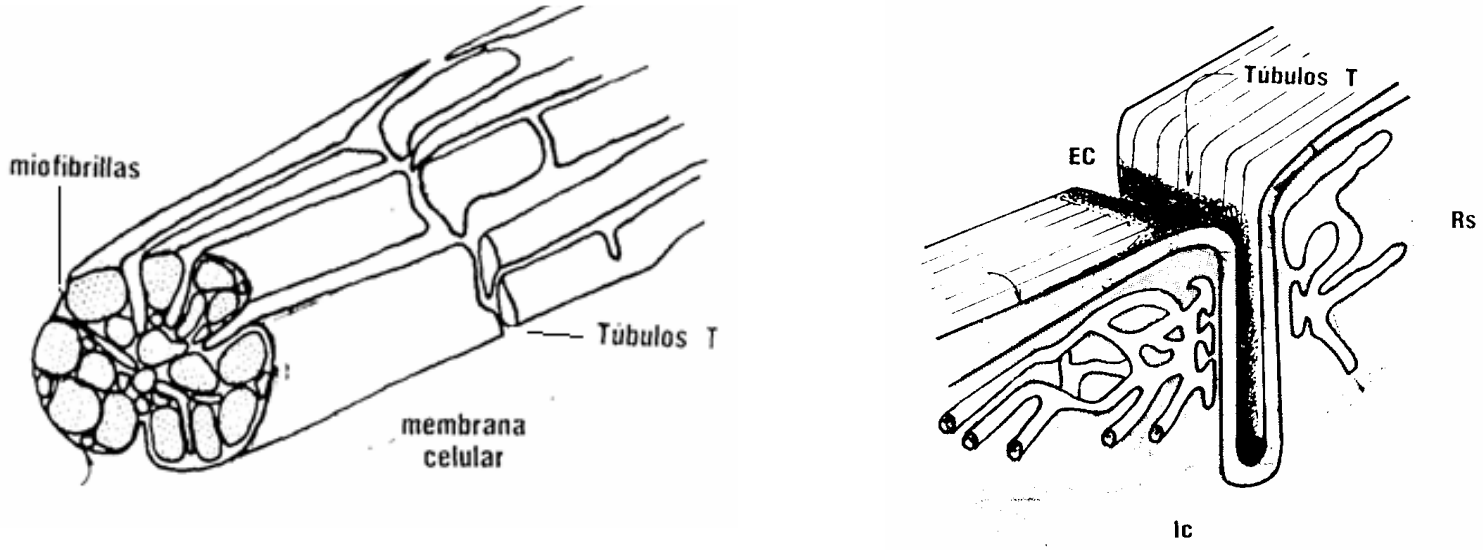


Fig. 12.18 Disposición de los túbulos T y el RS

12.6 LA RELAJACION Y EL COMPONENTE ELASTICO DEL MUSCULO

La relajación de un músculo esquelético implica la vuelta posición inicial de las líneas Z y para ello no hay una "reversa", una "marcha atrás" del mecanismo de cremallera. Lo que sucede es qué, terminado el estimulo nervioso, cesan los ciclos de los puentes **cruzados** y el músculo es estirado **pasivamente** por efecto de la carga a que estaba sometido. Como se vio en la Fig. 12.5, ni la contracción ni la relajación son fenómenos instantáneos. Pese a que el deslizamiento de los filamentos es muy rápido, el acortamiento del sarcómero no se refleja en un acercamiento inmediato de los puntos de inserción o el desarrollo de una fuerza. Primero habrá que estirar los componentes elásticos y solo entonces la fuerza se comenzara a transmitir. La idea mas sencilla es la de cerrar una puerta usando una banda elástica: primero se estira el elástico y luego comienza a cerrarse la puerta.

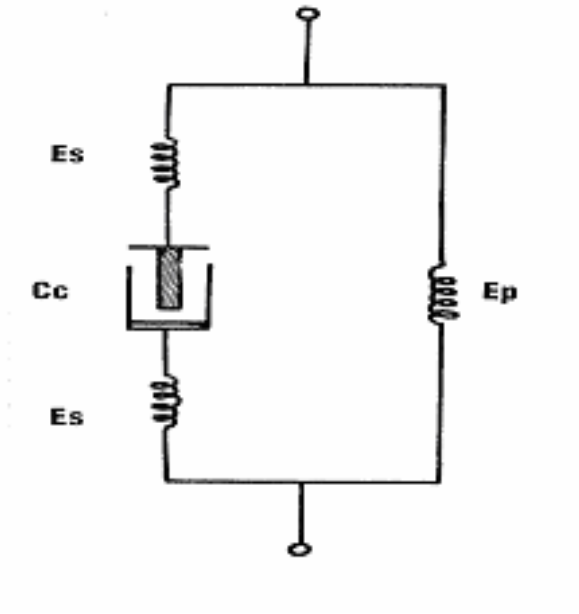


Fig. 12.19 MODELO DE MUSCULO CON EL COMPONENTE CONTRACTIL, EL ELAS- TICO EN SERIE Y EL ELASTICO EN PARALELO

En la Fig. 12.19 se ha representado un modelo de músculo con un elemento contráctil, el sarcómero (Cc), un componente elástica en serie (Es), representado fundamentalmente por el tendón, y un componente elástico en paralelo (Ep), muy posiblemente representado por la misma membrana celular.

Ahora, cuando el músculo esta contraído, en los componentes elásticos se ha acumulado una energía potencial elástica, que tratará de llevar las cosas a su posición original y eso es lo que llamamos **relajación,** algo que ocurre cuando cesa la contracción.

- El calcio, el retículo sarcoplásmico, el comienzo y el fin de la contracción

El deslizamiento de los filamentos gruesos y delgados por acción de los puentes cruzados es una bellísima teoría para explicar el acortamiento del sarcómero, la contracción. Sin embargo, queda un "pequeño" detalle por aclarar: ¿Cómo es que se inicia y finaliza la contracción, cuál es la señal que hace que la cremallera funcione o no? Ya sabemos que los PA viajan por la membrana celular y que, a través de los túbulos T, se propagan hasta muy adentro de las miofibrillas. Lo cierto es que los PA, por si solos, no inician la contracción, ya que necesitan de un **segundo mensajero** que, para el músculo, es **el ion calcio.**

¿Como sabemos que es el Ca++ y no los PA quien inicia la contracción? El experimento fundamental consiste en la estimular un músculo esquelético aislado sumergido en una solución libre de Ca++. El músculo dejara de contraerse pero los PA se seguirán produciendo. Ha ocurrido lo que se conoce como **disociación electromecánica.**

Cuando el músculo está relajado, la concentración intracelular de Ca++ es tan baja como en la mayoría de las células del cuerpo (10^{-7} mol/L), para una concentración extracelular de Ca++ de 1 mmol/ L (10^{-3} mol/L). La contracción se inicia cuando la concentración intracelular de Ca++ alcanza niveles del orden de los 10^{-3} mol/L. Ahora bien, del mismo modo que los túbulos T, extracelulares, propagan los PA hasta las cercanías del mecanismo contráctil, el músculo esquelético tiene un sistema de tubos, el **reticulo sarcoplásmico** que vimos en la Fig. 12.18 que se encarga de llevar y traer Ca++ **por el interior** de las células.

El sistema retículo sarcoplásmico que vimos en la Fig. 12.18, esta formado por las **cisternas laterales y** el **sistema longitudinal del retículo sarcoplásmico**. Como se puede ver hay una estrecha relación entre la membrana celular, los tubuelos T y el RS. Cuando el músculo está no-contraído, en el interior del RS hay una concentración elevada de Ca++. Los PA, viajando por la membrana, provocaran la difusión del Ca++ a favor de su gradiente electroquímico, esto es, desde el interior del RS hacia el sarcoplasma. El mecanismo por el cual el PA de la membrana celular promueve la liberación de Ca++ en el RS no es del todo conocido, pero es posible que intervengan dos tipos de canales: los canales de Ca++ activados por voltaje y los canales de Ca++ activados por Ca++ (Fig. 12.20 a)

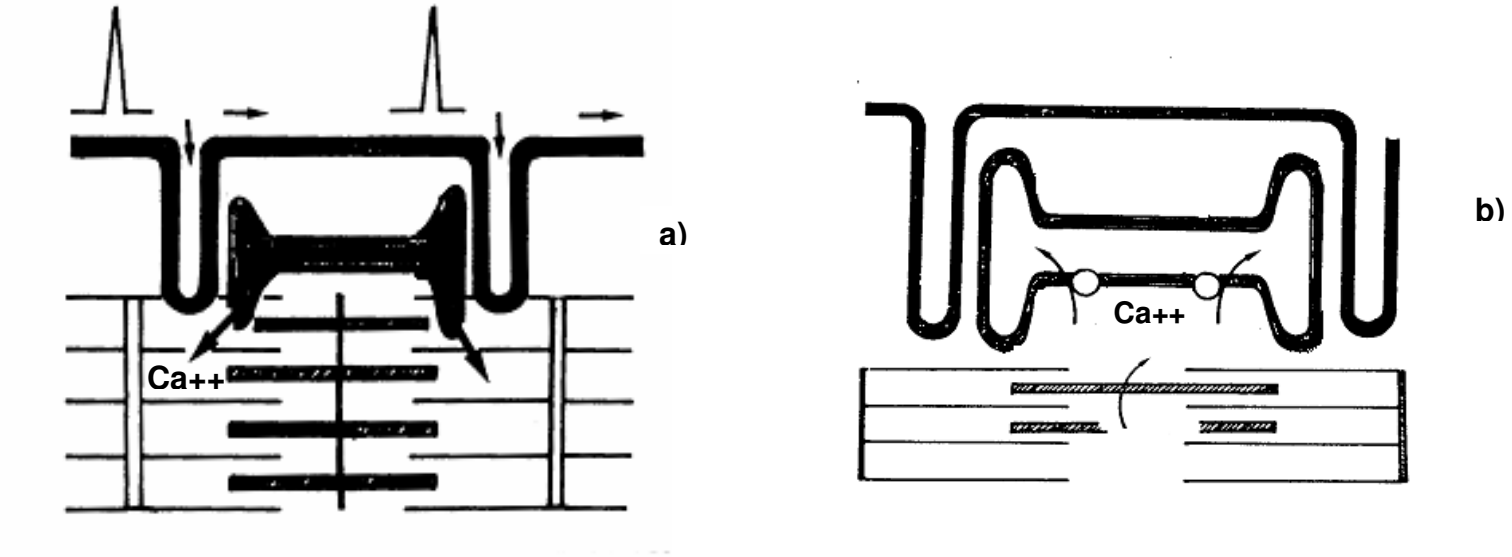


Fig. 12.20 a) LA LLEGADA DE LOS PA LIBERA CALCIO E INICIA LA CONTRACCION; b) AL CESAR EL ESTIMULO. SE RECAPTA CALCIO Y TERMINA LA CONTRACCIÓN

Terminado el estímulo, cesan los PA y la concentración de Ca++ "libre" dentro de la célula vuelve a descender. En la membrana del retículo sarcoplásmico hay bombas de Ca++ que, en contra de los gradientes eléctricos *y* químicos, sacan Ca++ del sarcoplasma *y* lo meten en el interior del RS. Se puede considerar que en el retículo sarcoplásmico longitudinal están los mecanismos de bombeo y distribución del Ca++, mientras que en las cisternas laterales es donde se almacena el Ca++, que queda disponible para una próxima contracción (Fig. 12.20b). Ciertas proteínas del RS ayudarían a cambiar rápidamente la concentración de Ca++ intracelular (Ver la Nota Aparte: LAS PROTEINAS SECUESTRADORAS DE CALCIO)

Del mismo modo que se habla de un pulso eléctrico para describir el potencial de acción, es posible hablar de un **pulso de calcio,** intracelular, que inicia y termina la contracción, el evento mecánico. Un pulso de calcio dura, para el músculo esquelético, menos de 20 ms. Lo importante es que para que se inicie una sacudida simple no hay necesidad de que haya una sumación de los pulsos de calcio: un solo PA descarga un pulso de calcio que eleva la concentración de Ca++ a un nivel suficiente como para poner a funcionar al máximo el mecanismo contráctil. Ahora bien, para que una contracción se prolongue en el tiempo tendrán que llegar varios PA sucesivos, generarse varios pulsos de calcio y mantenerse elevada la concentración de Ca++ libre en el sarcoplasma.

- **El calcio, las proteínas contráctiles y las proteínas reguladora**

Desde los experimentos de Szent-Gyorgi, en 1947, se sabe que si se coloca, en un tubo de ensayo, actina y miosina en presencia de ATP y Mg++ se produce el complejo **actomiosina**, que se contrae. Lo llamativo es que en las células musculares hay actina, hay miosina, hay Mg++ y ATP y la célula **no** se contrae a menos que le llegue un estimulo. No se forma actomiosina todo el tiempo sino sólo cuando las cabezas de la miosina se unen a la actina para iniciar la contracción, formando puentes cruzados y esto ocurre, ya lo dijimos, cuando el calcio libre aumenta. Podemos, entonces, razonar de esta manera: todo esta listo pare la contracción, pero el músculo no se contrae. Entonces, lo que hay es una **inhibición** de la contracción y lo que el estimulo hace es inactivar la inhibición. La verdadera pregunta debe plantearse, entonces, de una manera inversa a lo aparentemente lógico: no se trata de saber **qué inicia** la contracción sino: ¿cuál es el mecanismo que impide la contracción?; y también: ¿cuál es el mecanismo que hace que la inhibición cese? Sabemos que interviene el Ca++, la cuestión es **cómo.**

Podemos sintetizar los hechos de esta manera:

1) Para que se formen los puentes cruzados es necesario que la cabeza de la miosina se una a sitios específicos de la actina G.

2) En una situación de bajo Ca++ (músculo no estimulado), los sitios de la actina no pueden ser ocupados porque están cubiertos por la tropomiosina.

3) Al llegar el estimulo la concentración de Ca++ libre aumenta, fijándose a la TNC (troponina fijadora de calcio).

4) Esta unión determine que la unión entre la TNI y la actina se afloje, lo que produce un cambio conformacional que hace que la tropomiosina descubra los sitios de la actina destinados a unirse a la miosina.

5) Estos cambios conformacionales también hacen que la TNI pierda su capacidad de inhibir la ATPasa de la cabeza de la miosina.

6) Liberados los sitios, se forman los puentes, iniciándose la contracción. Esta explicación (muy simple y esquemática, por cierto), coloca a la miosina y a la actina como proteínas contráctiles y a la troponina y tropomiosina como reguladoras.

La energía de la contracción muscular.

El músculo esquelético es una "máquina química" ya que es capaz de transformar más del 50% de la energía que le proveen los dadores energéticos químicos en energía mecánica. Recuérdese que un motor de automóvil sólo usa el 20% de la energía de la gasolina para movimientos y el resto se pierde como calor. El dador energético inmediato para el músculo es el ATP y su hidrólisis en ADP y Pi. La cantidad de ATP que hay en las mitocondrias de un músculo, sin embargo, alcanzaría sólo para su funcionamiento durante una fracción de segundo. Hay, entonces, una fuente de ATP que lo mantiene en actividad por largos periodos. Esa fuente, como veremos, es la **fosfocreatina.**

Las preguntas ahora son:

a) ¿ Dónde, en qué sitio y momento del proceso de contracción, interviene el ATP?
b) ¿ De qué modo la fosfocreatina entrega ATP?
c) ¿ Cómo se asegura la resíntesis de fosfocreatina?

Las respuestas son:

Pregunta a) El ATP del músculo esquelético interviene en dos sitios:

- El accionar de las cabezas de miosina
- La actividad de las bombas de Ca++ del retículo sarcoplásmico

Veamos con detalle el ATP y el accionar de las cabezas de miosina: Imaginemos la cabeza de la miosina en la condición "no energizada" (el percutor no esta montado). Una molécula de ATP se fija a la cabeza de miosina, se hidroliza, se forma ADP + Pi y se libera energia. Esta es usada para energizar la cabeza, que rota a su nueva posición (Fig. 12.21). Cuando aumenta el Ca++ libre ocurre todo lo ya señalado con la troponina y la tropomiosina: se descubren los sitios de la actina, se forman los puentes, las cabezas rotan y se deslizan los filamentos
..

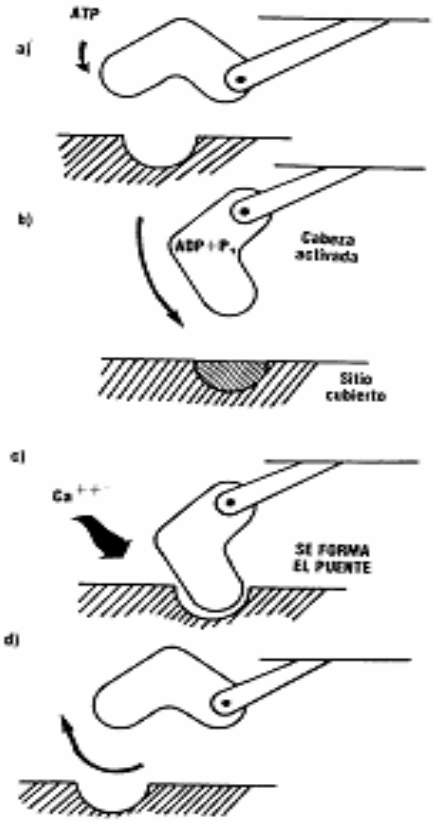


Fig. 12.21 ATP Y LOS PUENTES CRUZADOS. a) LLEGA ATP Y SU HIDRÓLISIS HACE QUE SE CTIVE LA CABEZA DE LA MIOSINA; LA CABEZA ACTIVADA NO PUEDE OCUPAR LOS SITIOS, CUBIERTOS POR LA TROPOMIOSINA; C) EL AUMENTO DE LA CONCENTRACION DE CALCIO DESCUBRE LOS SITIOS Y SE FORMA EL PUENTE; d) LA CABEZA GIRA Y SE DESPRENDE, DESPLAZANDO AL FILAMENTO DEL GADO

Para reiniciar el ciclo es necesario que se rompan los puentes y la cabeza de la miosina vuelva a su posición activada, con el "resorte" comprimido. Para ello es imprescindible que llegue **otra** molécula de ATP, se hidrolice y entregue energía. En conclusión, se esta usando el ATP para activar o energizar las cabezas, lo que implica que también se necesita ATP para romper los puentes cruzados.

Ahora es el turno de ver al ATP y las bombas de Ca++ del retículo sarcoplásmico Las bombas de Ca++ del retículo sarcoplásmico llevan Ca++ desde el sarcoplasma al interior del sistema reticulo sarcoplasmico. Son bombas que funcionan con una ATPasa calcio-dependiente, de modo que su actividad aumenta al aumentar la concentración de Ca++ en el sitio donde la bomba toma el Ca++.

Un buen ejemplo es el *rigor mortis.* Es una contracción muscular que ocurre en todo cadáver tiempo después de la muerte. Esto es debido a la falta de ATP, sin el cual no se pueden romper los puentes cruzados (no se puede re-energizar las cabezas) y tampoco puede removerse el Ca++ liberado: el músculo queda contracturado.

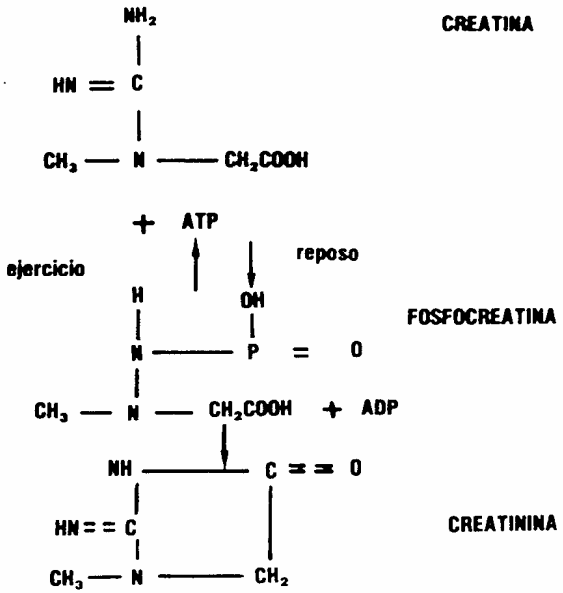


Fig. 12. 22 EL ATP DEL MUSCULO PROVIENE EN SU GRAN MAYORIA DE LA FOSFOCREATINA, FORMADA A PARTIR DE LA CREATINA Y QUE TRANSFORMA EN CREATINA

Como se ve, el ATP es usado por el músculo tanto en la contracción como en la relajación.

La pregunta b) era: ¿ De qué modo la fosfocreatina entrega ATP?: En Fig. 12.22 se ve la reacción por la cual la creatina es fosforilada formando fosfocreatina, que se encuentra en las mitocondrias. Para este proceso se requiere de creatina, que es formada en el hígado a partir de metionina, glicina, arginina y de ATP. En una contracción sostenida la fosfocreatina entrega ATP que es desdoblado a ADP y Pi y aparece creatinina, que pasa al extracelular. La fosfocreatina no sólo actúa como el almacenador de ATP sino que participa, por un mecanismo de intercambio, en et transporte de ATP del espacio mitocondrial al espacio sarcoplásmico. La creatinina (ver Cap. 6) es la misma sustancia que fue usada para medir la filtración glomerular en el riñón ya que se encuentra en sangre en una concentración relativamente constante (alrededor de 1 mg/dL) y no se reabsorbe ni se secreta a nivel tubular. Es importante señalar que la producción diaria de creatinina es también constante y esta relacionada con la masa muscular del sujeto

c) La resíntesis de fosfocreatina. Durante el reposo muscular el ATP transfiere su fosfato a la creatina, restituyéndose una cantidad de fosfocreatina que queda disponible para la contracción.

La fuente de ATP proviene, **para el músculo esquelético,** principalmente de la metabolización de la glucosa y el glucógeno. La glucosa se encuentra en el extracelular en una concentración de 1 g/L y penetra en el músculo con participación de la insulina. El glucógeno muscular puede ser considerado un reservorio intracelular de glucosa. El músculo esquelético puede utilizar, aunque en menor cantidad, ácidos grasos, una situación que se invierte en el músculo cardiaco, que los utiliza en una mucho mayor proporción. La cantidad de energía liberada y los productos de cada reacción (Fig. 12.23) dependerán de la presencia o no de oxigeno y si el ejercicio se hace en ayuno o después de una comida. (Ver detalles de este y otros aspectos de la energética muscular en los libros de Bioquimica).

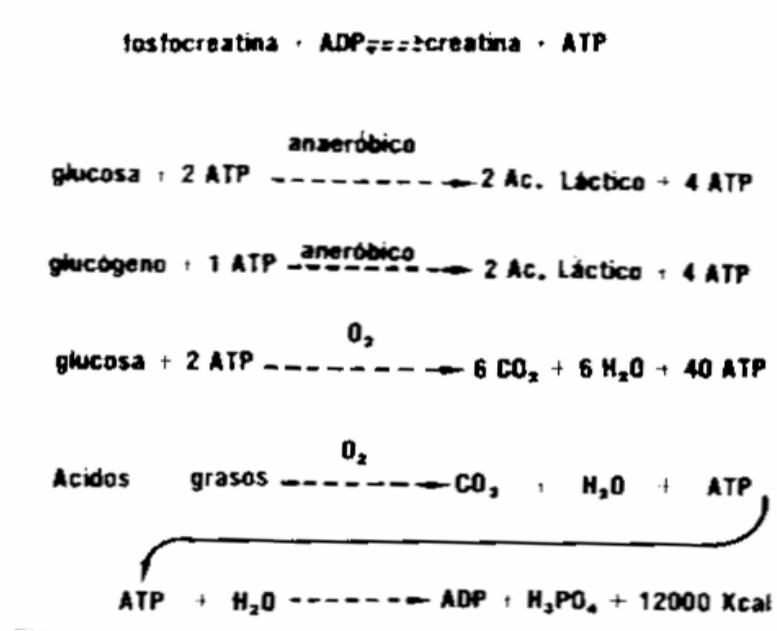


FIG. 12.23: EL ATP QUE USA EL MUSCULO PROVIENE DEL CONSUMO AEROBICO Y ANAEROBICO DE LA GLUCOSA Y EL GLUCOGENO Y EL CONSUMO AEROBICO DE ACIDOS GRASOS. NOTESE LA DISTINTA CANTIDAD DE ATP QUF SF PRODUCE EN CADA CASO.

COMO SE MIDE EL CALCIO INTRACELULAR

Para poder decir que el calcio es el mensajero entre PA y las proteínas contráctiles del músculo es necesario, por supuesto, haber medido la concentración de Ca++ intracelular y haber seguido sus cambios durante la contracción. Las dos técnicas fundamentales son: a) microelectrodos y b) indicadores. Los microelectrodos se construyen de materiales sensibles a la concentración de Ca++. Como en los de pH, se mide una diferencia de potencial eléctrico que se relaciona con la concentración por la ecuación de Nernst; b) Los indicadores son sustancias cuyas propiedades ópticas cambian con la concentración de Ca++. Así, hay proteínas luminiscentes (que emite luz por si misma) mientras que hay sustancias fluorescentes (que emiten luz cuando reciben luz). Con estos últimos indicadores es que se ha podido determinar la duración del pulso de calcio e, incluso, seguir su propagación dentro de la fibra muscular.

- **Reexamen de la contracción y relajación en base a filamentos gruesos, filamentos delgados, proteínas contráctiles y calcio**

Ahora será posible, en base a los conocimientos que ahora tenemos sobre la estructura y función de las proteínas contráctiles, reescribir todo este capitulo, comenzando por el proceso bioquímica hasta Alegar al músculo entero. Sin embargo, hemos preferido analizar primero los HECHOS (como se comporta el músculo) para después dar la explicación (por que se comporta axial). De todos modos, hay algunas situaciones que necesitan ser revisadas con una nueva óptica:

1) El estiramiento pasivo y los filamentos.

2) Los puentes cruzados y el paso de la sacudida simple a la contracción tetánica.

1) En la Fig. 12.8 se mostró como la fuerza muscular podía depender del grado de estiramiento del músculo. La Fig. 12.24 representa la fuerza desarrollada por el músculo pero ahora ya no acción de la longitud del **músculo** sino de la distancia entre as Z o, lo que es lo misma, en función del grado de superposición os filamentos de actina y de miosina.

2) La Fig. 12.25 es un grafico compuesto de tres curvas que hay analizar cuidadosamente. La curva A es el potencial de acción y aparece en la membrana de la célula de un músculo esquelético después de una estimulación. Como se ve, es rápido en su ascenso descenso y muy breve en duración. La curva B, representa el número de puentes cruzados que hay activos en cada instante. Se .cede observar que el numero de puentes aumenta muy rápidamente instantes después de que ha ocurrido el PA, alcanza su máximo (100%) y luego comienza a disminuir mucho mas lenta- mente. La curva f es la fuerza de contracción que, como ha habido n solo PA, es una sacudida simple.

La fuerza de contracción alcanza su máximo después de que los puentes cruzados han hecho su trabajo.

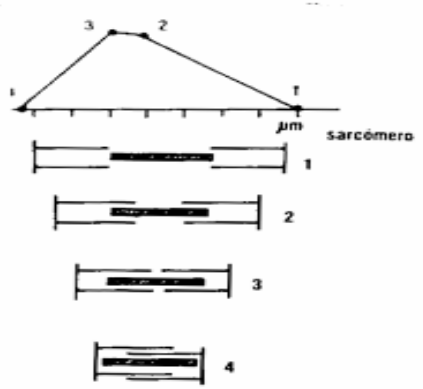


FIG. 12.24: RELACION ENTRE LA LONGITUD DEL SARCOMERO OBTENIDA POR ESTIRAMIENTO PASIVO Y EL GRADO DE INTERDIGITACION

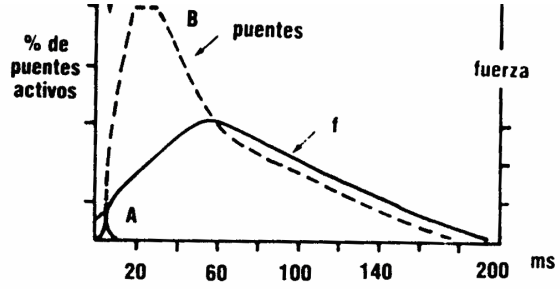


FIG. 12.25: SACUDIDA SIMPLE .CURVA f (linea llena): REPRESENTACION DE LA FUERZA DESARROLLADA DURANTE UNA SACUDIDA SIMPLE COMPARADA CON LA CANTIDAD DE PUENTES CRUZADOS FORMADOS (CURVA B: línea punteada) EL NUMERO DE PUENTES CRUZADOS LLEGAN A SU MÁXIMO Y COMIENZA A DISMINUIR CUANDO LA FUERZA TODAVIA NO HA LLEGADO A SU MÁXIMO. A: POTENCIAL DE ACCION.

- La explicación seria*: El PA aparece → se descarga Ca++ del RS → el pulso de Ca++ inicia el "golpe de remo" de las cabezas de miosina → se acercan as líneas Z → se estira el elemento elástico →> et estiramiento no es instantáneo y la fuerza del músculo se atrasa con respecto a la contracción del sarcómero → el Ca++ es bombeado al RS, disminuyendo el Ca" libre → se rompen los puentes cruzados → las líneas Z se alejan → el músculo inicia la relajación.*

En la Fig. 12.26 hay un esquema similar, pero el músculo esta sometido a estimulaciones repetidas. Los PA se repiten tantas veces como haya sido estimulado el músculo. El periodo refractario de un músculo esquelético es breve y puede llegar a responder elecricamente, generando PA, hasta frecuencias superiores a los 200 'PS. La curva B, la de los puentes cruzados, ya no desciende después del primer PA ya que los estímulos repetitivos mantienen a concentración de Ca++ libre elevado en el sarcoplasma y los puentes permanecen en su máximo. La curva A, la de contracción, va aumentando lentamente hasta alcanzar un valor mucho mayor al que se alcanzó con una sacudida simple: ha habido una **contracción tetánica**

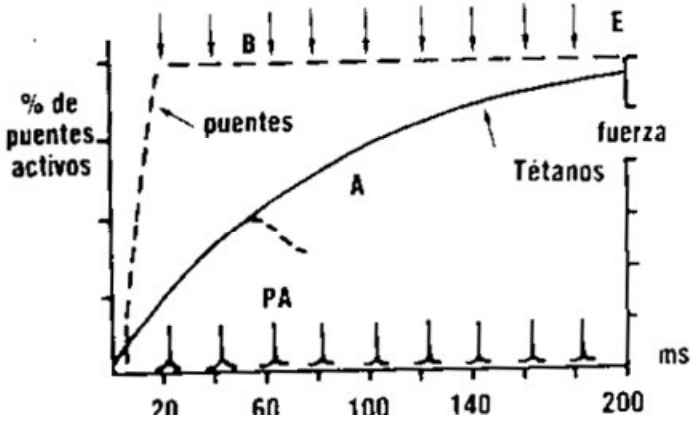


FIG. 12.28: SACUDIDA SIMPLE POR ESITMULO UNICO. CURVA I (linea llena): REPRESENTACION DE LA FUERZA DESARROLLADA DURANTE UNA SACUDIDA SIMPLE COMPARADA CON LA CANTIDAD DE PUENTES CRUZADOS FORMADOS (CURVA B: linea punteada

- La explicación seria: *El PA aparece → se descarga Ca++ del RS → el pulso de Ca++ inicia el "golpe de remo" de las cabezas de miosina → se acercan las líneas Z → se estira el elemento elástico → el estiramiento no es instantáneo y la fuerza del músculo se atrasa con respecto a la contracción del sarcómero → los PA se repiten → el Ca++ se mantiene elevado en el sarcoplasma → el componente elástico se va estirando hasta alcanzar su máximo → el sarcómero transmite toda su fuerza a los elementos externos al músculo.*

Nótese que el numero de puentes cruzados **no** es diferente en una contracción tetánico y una sacudida simple. Se puede considerar que los puentes y el imbricamiento o superposición de los filamentos gruesos y delgados es un fenómeno "todo o nada" u "on - off". Para una contracción **isométrica** con un estiramiento Lo, el músculo esquelético no regula su fuerza cambiando el numero de puentes que se entrecruzan: simplemente se modifica el tiempo que duran y así se cambia el estiramiento del elemento elástico (Ver la Nota Aparte: LA CONTRACCION ISOTONICA Y LA CONTRACCION CONTRA CARGA.

FIN DE LA PARTE 2 – CONTINUA PARTE 3

Capítulo 12 parte 3/4

INDICE. Parte 3	Página
12.7 EL MUSCULO CARDIACO Y EL CORAZON	27
- Organización funcional del corazón	27
- Morfologia de las células miocárdicas	28
- Morfología de las células del sistema de conducción	29
- Cómo y a qué velocidad conduce el sistema de conducción y el músculo cardiaco.	29
- Los potenciales de acción en el sistema de conducción y en el músculo cardíaco	29
- - Los PA del músculo cardiaco, los periodos refractarios y la contracción	30
- Las fases del PA del músculo cardiaco y los canales iónicos	31
- El automatismo.	32
- - El ciclo cardiaco y el tipo de contracción	33
- Relación entre la duración del PA y la frecuencia cardiaca	34
- Contractilidad	36
- La energía para el músculo cardiaco	37

12.7 EL MUSCULO CARDIACO Y EL CORAZON

El músculo cardiaco, el que forma las paredes de aurículas y de ventrículos, es un músculo estriado y como tal tiene muchas propiedades similares a las del músculo esquelético. Sin embargo, una fibra muscular esquelética aislada es capaz de sumar y si se le aplican estímulos repetidos, llegar al tétanos, mientras que una fibra cardiaca **no suma** ni **tetaniza** nunca. Un músculo esquelético, formado por muchas fibras, puede graduar su fuerza reclutando más o menos fibras a través de la activación de más o menos unidades motoras. En el músculo cardiaco en su conjunto, en el corazón, **no hay reclutamiento** y los estímulos provocan PAs que se propagan por todo el corazón, induciendo la contracción de todas fibras miocárdicas. Por último, el corazón tiene **automatismo** y un **sistema de conducción**, cosas de las que carece el músculo esquelético. Esta parte del capitulo estará dedicada a explicar el porqué y la importancia de estas diferencias.

- Organización funcional del corazón

En este punto es conveniente que el estudiante relea el Cap. 9, en especial el Párrafo 9.6 (El gasto cardiaco y el retorno venoso o como todo lo que entra... sale).

En el corazón del hombre hay una suerte de esqueleto formado por los anillos de **tejido conectivo denso** en donde están fijadas las válvulas mitral y tricúspide, las arterias aorta y pulmonar y las válvulas semilunares A partir e esos anillos se estructura el músculo cardiaco formando cuatro cámaras, las aurículas y los ventrículos, con sus paredes auriculares ventriculares y los tabiques. La contracción del corazón no se hace en bloque sino que lo hace sincronizadamente, en un orden o secuencia: primero se contraen las aurículas y luego los ventrículos. Esta coordinación de la contracción, utilizada para propulsar la sangre en el sentido apropiado, se logra gracias a la existencia de un sistema de **conducción** intracardiaco formado por el **nodulo sinal o sinoauricular (SA),** los **tractos internodales**

auriculares, el **nodo aurículo ventricular** (**AV**) y el **haz de His.** El haz de His se divide en su rama izquierda, con un fascículo anterior y otro posterior y una rama derecha. Por ultimo, está la **red de Purkinje** cuyas fibras alcanzan todo el músculo ventricular.

El sistema de conducción esta formado por fibras miocárdicas modificadas **(¡ no es tejido nervioso !)** que conducen los potenciales de acción a una velocidad mayor que la del músculo cardiaco propiamente dicho. De ese modo, una excitación originada en el SA llegará antes a los ventrículos viajando por el sistema de conducción que propagándose de célula miocárdica en célula miocárdica. De ese modo, el sistema de conducción gobierna el orden de la contracción miocárdica.

Esta secuencia aurículas → ventrículos no significa que la contracción auricular sea imprescindible para lograr un gasto cardiaco adecuado. Hay situaciones patológicas, como la fibrilación auricular, en las que las aurículas no producen una contracción efectiva y sin embargo el funcionamiento del corazón **como bomba** sigue siendo bueno. Se estima que, en condiciones **normales,** las aurículas contribuyen en un 5-10% del volumen sistólico y, de ese modo, la contracción de los ventrículos es lo determinante para lograr la eyección de la sangre. Por el contrario, si son los ventrículos los que fallan (insuficiencia cardiaca), las aurículas asumen un papel más importante como bomba.

- Morfología de las células miocárdicas

Las células miocárdicas no están, como las esqueléticas, organizadas en fascículos con fibras paralelas. La primera impresión es que forman un **sincicio** (Fig. 12.27). Sin embargo, no hay continuidad entre los sarcoplasmas de dos células sino que están separadas por un **disco intercalar**. Este disco, ubicado siempre a nivel de las líneas Z, es una estructura de baja resistencia eléctrica que permite que las corrientes que se generen en una célula se propaguen a la célula siguiente. Así, pese a que el tejido cardiaco no es histológicamente un sincicio, se comporta como tal. En un músculo esquelético hay una terminal nerviosa y una unión neuromuscular en cada célula y si esa conexión se destruye, esa célula no se contrae y será estirada por la contracción de las células vecinas.

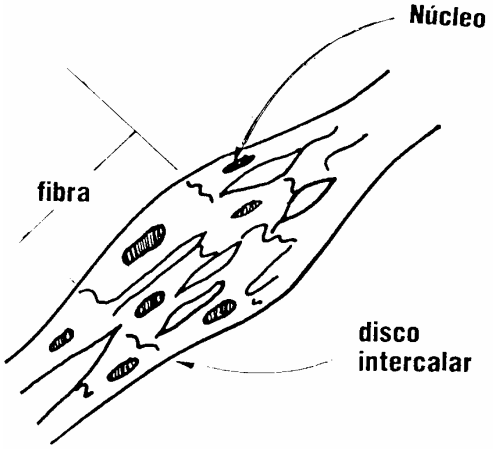


Fig. 12.27 ORGANIZACIÓN DE LAS CELULAS MUSCULARES MIOCARDICAS

En el músculo cardiaco basta que en una célula aparezca un potencial de acción para que la excitación se propague a las demás. La propagación se hará como en un axón o en una célula muscular esquelética.

- Morfología de las células del sistema de conducción. Las células de los nódulos sinusal y AV, así como las de los tractos internodales y el haz de His son histológicamente distinguibles de las células musculares cardiacas propiamente dichas. Así, en el nódulo sinusal hay un buen porcentaje de células P (pálidas), con menor proporción de fibrillas, mientras que las células de Purkinje del haz de His tienen una orientación lineal, formando un cordón en el que las conexiones, a través de los discos intercalares, se hace principalmente por los extremos.

- Cómo y a qué velocidad conduce el sistema de conducción y el músculo cardiaco. Estas estructuras conducen, como en cualquier tejido excitable, por despolarizaciones sucesivas a partir de un PA. En términos generales, como se dijo, la velocidad en el sistema de conducción es mayor que en el miocardio. Sin embargo, si observamos la Tabla 12.1 veremos que ésta varia en cada uno de los segmentos.

Tabla 12.1 Velocidades a las que conducen el sistema de conducción y el músculo cardíaco

Estructura	Velocidad (m/s)
Nódulo SA	0,05
Tractos auriculares internodales	1
Nódulo AV	0,05
Has de His	1
Red de Purkinje	4
Músculo ventricular	1

Podemos imaginar al sistema de conducción como una vía rápida, pero con algunas estaciones o puntos donde la velocidad baja (SA y AV). En las aurículas el sistema de conducción fue cuestionado y se pensó que la conducción se hacia por las propias fibras musculares de la aurícula. Hoy se acepta la existencia de tractos internodales como parte del sistema de conducción.

La secuencia seria: PA en el nodo sinoauricular → conducción por los tractos internodales y fibras auriculares → convergencia hacia el nódulo AV (tiempo de conducción en aurículas -100 ms) → despolarización y PA en nódulo AV (retraso de 100 ms por la baja velocidad del nódulo) → haz de His y red de Purkinje (tiempo: 80-100 ms)

- Los potenciales de acción en el sistema de conducción y en el músculo cardíaco. Usando microelectrodos intracelulares y voltímetros apropiados es posible hacer un registro de los PA en cada uno de los puntos señalados

en el párrafo anterior. A partir de un potencial de reposo, que varia con el tipo de célula entre -90 y -60 mV, se registran PA **parecidos** a los axonales y a los del músculo esquelético. La semejanza estriba en una despolarización brusca, un overshoot y una repolarización (Fig. 12.28). Sin embargo, todos los PA cardiacos tienen una duración mayor que los del axon o los del músculo esquelético. Para los PA del músculo cardiaco ventricular es de más de 200 ms. En este caso, la larga duración del PA esta vinculada a existencia de una fase del potencial conocida como meseta o *plateau*, que le da al PA una configuración totalmente nueva y llamativa. En esta figura también se puede ver una diferencia importante entre los PA que se registran en distintos lugares del corazón. El potencial de reposo del nódulo sinusal y AV no es piano u horizontal sino que tiene una cierta pendiente de despolarización. Este cambio en el Vm es lo que determina, como veremos mas adelante, el automatismo y que estos sean **potenciales marcapaso**.

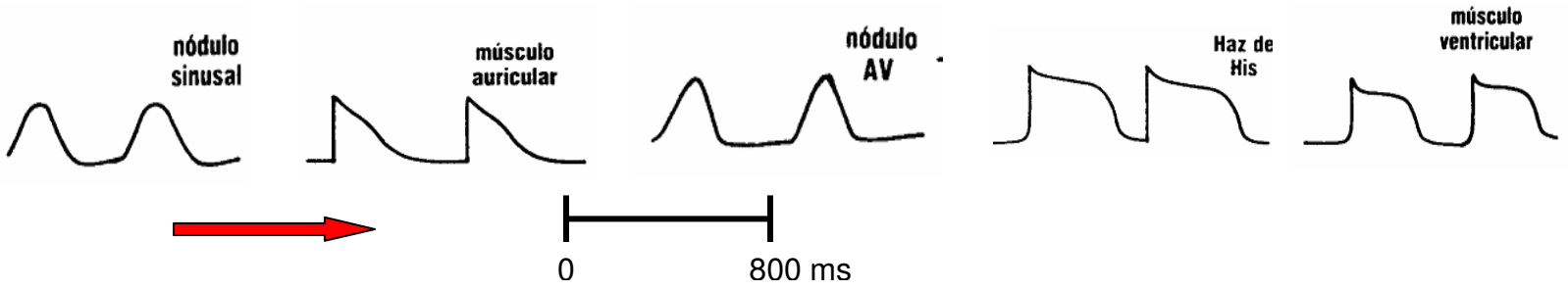


Fig. 12.28 LOS POTENCIALES DE ACCION EN LAS DISTINTAS CELULAS CARDÁCAS PRESENTAN CARACTERISTICAS PROPIAS. LA FLECHA INDICA EL ORDEN NORMAL DE PROGRESION DEL ESTIMULO

- **Los PA del músculo cardiaco, los periodos refractarios y la contracción**

La larga duración del PA ventricular es la clave para entender por qué una fibra miocárdica (¡y el corazón!) no suma ni tetaniza. Recuérdese que el periodo refractario absoluto de un tejido excitable (ver Fig. 10. 13), el periodo refractario absoluto coincide con la despolarización inicial y parte de repolarización, mientras que el periodo refractario relativo lo hace con lo que resta de la repolarización. Durante esta fase no es posible, con un estimulo umbral, lograr una segunda respuesta. Obsérvese la Fig. 12.29 y se verá que, en una fibra ventricular, el PA (y el periodo refractario) dura casi tanto como la contracción. ***No hay ni suma ni tétanos porque los periodos refractarios lo impiden.***

Las conclusiones son evidentes: a) en un músculo cardiaco no es posible modificar su fuerza **por sumación.** Cambiando el "delay" entre dos pulsos de estimulación o aumentando la frecuencia de estimulación no se producirá, **por sumación,** más fuerza que en un ritmo normal. Veremos que hay aumento de la fuerza por aumento de la **contractilidad,** pero nunca sumación; b) es muy bueno que el corazón no sea capaz de tetanizar: una contracción sostenida eliminaría la capacidad del corazón de actuar como bomba cíclica.

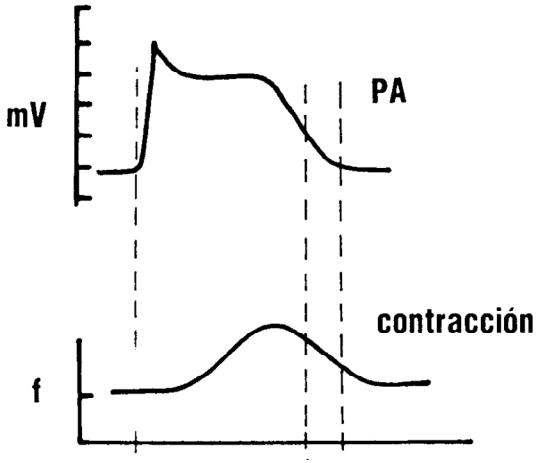


Fig.12.29 RELACION ENTRE LA DURACION DEL PA DEL MUSCULO VENTRICULAR Y LA DURACION DE LA CONTRACCION. EL PERIODO REFRACTARIO ABSOLUTOS (PRA) Y RELATIVO (PRR) CUBREN CASI TODA LA CONTRACCION, IMPIDIENDO QUE APAREZCA SUMACION

- Las fases del PA del músculo cardiaco y los canales iónicos. En la Fig. 12.30 se muestra las fases en las que suele dividirse los PA cardiacos. Aunque muchas de estas fases están presentes en todos los tipos de fibras cardiacas, son muy notables en las **fibras ventriculares** y son:

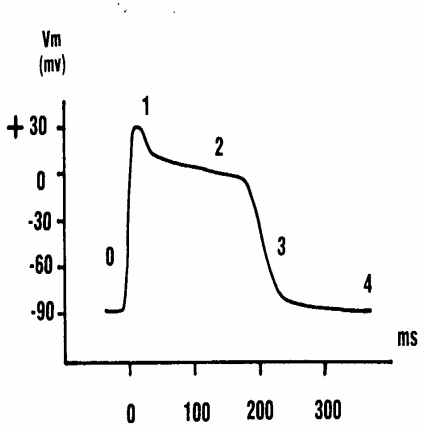


Fig. 12.30 FASES DEL PA EN UNA FIBRA DE MUSCULO VENTRICULAR CARDIACO

a) Fase 0, de despolarización rápida, que ocurre inmediatamente después que el Vm ha alcanzado el umbral. Esta vinculado a la apertura de canales de Na+ voltaje-dependientes, en ellos se cumple el ciclo de Hodgkin y pueden ser bloqueados por TTX. El aumento de la gNa+ determina una corriente entrante de Na+, la despolarización y el "overshoot". La compuerta de Na+, cerrada durante el potencial de reposo, se abre en la fase 0 y se inactiva a un cierto potencial positivo.

b**) Fase 1**, **de repolarización temprana**. Puede ser atribuida, como en los axones, al cierre de los canales de Na+ y el aumento, más lento, de la conductancia al K+. Hay indicios de que durante esta fase también habría un aumento de la conductancia al Cl^-.A este potencial (+) el Cl^- no está en equilibrio, tendiendo a entrar a la célula e induciendo que el Vm se acerque al potencial de reposo.

c) **Fase 2, de meseta**. Es lo que caracteriza al PA del músculo cardiaco y esta vinculado a un canal muy particular: un **canal de calcio**. Es también un canal voltaje-dependiente, pero que se activa cuando la despolarización ha alcanzado niveles del orden de los -30 mV y que lentamente se inactiva en valores cercanos a los 0 mV. Si su efecto se ve luego que ha pasado la fase 0 y 1 es porque es un

canal lento. Como se sabe, el Ca++ tiene siempre una tendencia a entrar a la célula gracias a su gradiente de concentración y a su gradiente eléctrico. Es una corriente entrante y tendería a llevar el Vm al potencial electroquímico de equilibrio del Ca++. ¿Por que se produce una meseta y no un potencial creciente? Simplemente porque, al mismo tiempo que hay una corriente entrante de Ca++ hay una corriente saliente de K+. Aunque más lentamente que en otras células excitables, al mismo tiempo que se abrieron los canales rápidos de Na+, al comienzo del PA, se comenzaron a abrir los canales lentos de K+. En el overshoot, con una célula con IC (+) y un gradiente de concentración de K+ orientado hacia el EC, hay una corriente saliente de K+. Una meseta perfecta, de 0 inclinación, indicaría que:

$$iCa++ = iK+$$

Sin embargo, durante la fase 2 el potencial tiende a acercarse al potencial de reposo, por lo que se puede decir que la corriente saliente de K+ es mayor que la entrante de Ca++

Los canales de Ca++ no son afectados por la TTX, pero si por sustancias especificas llamadas **bloqueantes de los canales de calcio** (Ver la Nota Aparte: LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO), actualmente de gran importancia en terapéutica.

c) Fase 3, de repolarización final, esta vinculado al cierre de los canales de Ca++, a que la gK+ ha llegado a su máximo y a la inactivación de los canales de Na+.

d) **Fase 4,** el potencial de reposo. Las corrientes entrantes son iguales a las salientes y el potencial se mantiene estable. Como vimos, esta condición no se cumple en las células de los nódulos sinusal y AV.

- El automatismo: una propiedad intrínseca del corazón: Un músculo esquelético, liberado de su inervación, no se contrae y, a la larga, se atrofia. Un músculo cardiaco, en las mismas condiciones, sigue latiendo mientras tenga un aporte sanguíneo apropiado. Hay que recordar que en un trasplante cardiaco se toma el corazón del donante y se lo conecta a las venas y arterias del receptor, pero no hay reinervación de ningún tipo. Si no son los nervios, si no es el neurotransmisor el que da la "orden" de comenzar la contracción, ¿quien lo hace? Como se ve en la Fig. 12..31 la línea que marca el potencial de reposo en una célula del nódulo sinusal (fase 4) no es totalmente horizontal: hay **prepotencial** determinado por una **despolarización progresiva.**

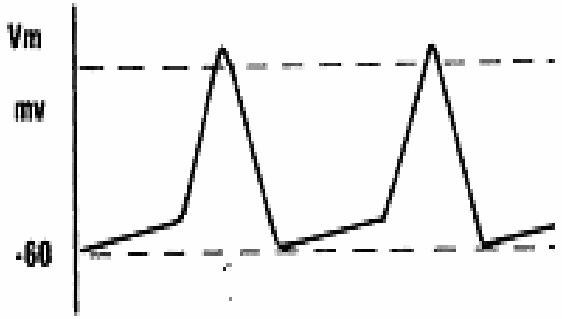


FIG. 12.31: AUTOMATISMO. EL POTENCIAL DE ACCION DE LAS CELULAS MARCAPASO PRESENTA UNA DESPOLARIZACION PROGRESIVA DE LA FASE 4, POR LO QUE, AL LLEGAR EL Vm AL UMBRAL, SE DISPARA UN PA.

Una vez que ha terminado la repolarización el Vm no queda estable sino que paulatinamente se acerca a cero. 0, lo que es lo mismo, al potencial umbral. Cuando llega allí, se dispara un nuevo PA y una nueva contracción. Entonces, las células que tienen prepotencial son células marcapaso porque su frecuencia espontánea de descarga induce a las otras a seguirla con su frecuencia.

El automatismo del nódulo sinusal determina la ritmicidad del tejido cardiaco *y* la periodicidad de la sístole *y* la diástole, por lo que se dice que el nódulo sinusal es el marcapaso natural del corazón. En condiciones patológicas en las que el nódulo sinusal deja de enviar sus impulsos, el nódulo AV toma el comando ya que tiene también automatismo y provoca ritmicidad. Por ultimo, pueden aparecer **marcapasos o focos ectópicos** (fuera de lugar) aun en las fibras de Purkinje ventriculares.

La frecuencia con que se produce el disparo de los PA es distinta en cada caso y, en ausencia de influencias externas, el ritmo que genera el nódulo sinusal es unos 60 latidos/min, el del AV es de 50 latidos/min y el que producen los locos ectópicos ventriculares es 40 latidos/min.

La despolarización progresiva de la Fase 4 de las células marcapaso se debe, por supuesto, a que la corriente entrante no es igual a la corriente saliente. Haciendo intervenir solo al Na+ y al K+ podría pensarse que la gNa+ no es tan cerrada o la gK+ no es tan abierta como se necesitaría para lograr la igualdad. Actualmente se piensa en la existencia de una reducción lenta y progresiva de la gK+ que, en presencia de una cierta gNa+ constante, lleva el Vm hacia el umbral.

- El ciclo cardiaco y el tipo de contracción del músculo cardiaco

Podemos decir, entonces, que el ciclo cardiaco se inicia cuando, en el nódulo sinusal, el Vm ha llegado al potencial umbral. La despolarización de la fase 4 coincide con la diástole (Ver la Nota Aparte del Cap. 9: EL CICLO CARDIACO) por lo que se la conoce también como **despolarización diastólica espontánea**. Con el comienzo del PA empieza la contracción ventricular, pero ocurre con las válvulas cerradas (contracción isovolumétrica o isométrica sistólica). Luego las válvulas se abren y comienza el periodo de expulsión, el volumen ventricular disminuye, las fibras se acortan y la contracción tiende a parecerse a una contracción isotónica. En la Fig. 12.32 hay un modelo muy sencillo para explicar los distintos tipos de contracción durante la sístole.

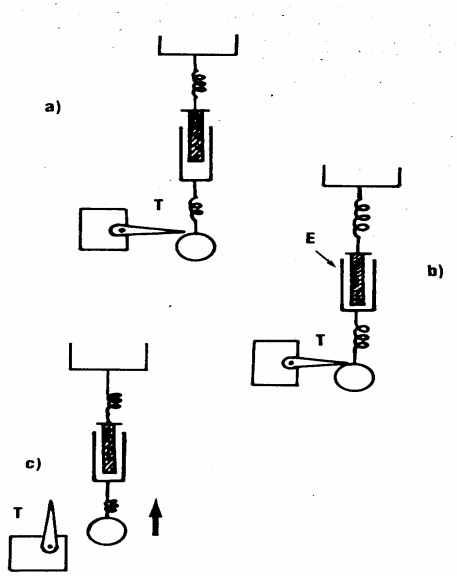


Fig. 12.32 MODELO PARA EXPLICAR LOS DISTINTOS TIPOS DE CONTRACCION DURANTE EL CICLO CARDIACO. A) EL MUSCULO NO ESTIMULADO TIENE TENSION PERO SU LONGITUD NO VARIA POR LA TRABA T (VALVULAS CERRADAS); B) EL ESTIMULO DETERMINA UNA CONTRACCION ISOMETRICA ; C) LAS VALVULAS SE ABREN (LA TRABA SE LIBERA) Y LA CONTRACCION SE ASEMEJA A UNA ISOTONICA

- La relación longitud-fuerza en el músculo cardiaco

Como en el músculo esquelético, se puede mar un trozo, una tira de músculo cardiaco y someterlo a estiramientos crecientes usando cargas crecientes. No hay un ***Lo*** previamente establecido por los puntos de inserción como en el esquelético, sino que el músculo cardiaco se estirara pasivamente en función de elementos muy emparentados entre si como el retorno venoso, la precarga y del volumen diastólico de fin de lleno. De ese modo se cumplirá la "**ley del corazón**" (Ver Cap. 9) y el corazón expulsará más sangre cuando le llegue más sangre. Por supuesto que su eficiencia disminuirá cuando el estiramiento es excesivo porque los filamentos gruesos y delgados han perdido parcialmente su interdigitación. Una revisión detallada de la curva de Frank- Starling será muy útil para terminar de entender este asunto.

- Factores que regulan el gasto cardiaco

Todo este análisis del comportamiento eléctrico y mecánico de las fibras cardiacas no debe hacernos olvidar que el corazón es una bomba que impulsa sangre a través del sistema circulatorio. El ajuste de la bomba a las necesidades circulatorias se hará por medio de actores intrínsecos y extrínsecos (ver Tabla 9.2) de los cuales señalaremos algunos a continuación.

1) **Regulación heterométrica** (hetero: distinto; métrica: medida, longitud). Es el ajuste de la fuerza de contracción que ya se analizó en la curva de Frank-Starling.

2) **Modificación de la frecuencia cardiaca.** El corazón recibe inervación simpática y parasimpático. Los nervios simpáticos, provenientes de las raíces T2 a T6 inervan tanto las aurículas como los ventrículos y sus sinapsis son adrenérgicas, con un orden de potencia ISO (isoproterenol) > NA (noradrenalina) > A (adrenalina) que permite identificar los receptores como **beta** (Ver la Nota Aparte en el Cap. 11: ESPECIFICIDAD DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS). La estimulación de los nervios simpáticos o la inyección de adrenalina produce un aumento de la frecuencia cardiaca a través, fundamentalmente, de una acción sobre el nódulo sinusal. En la Fig. 12.33 se ve el potencial de las células de este nódulo, con su prepotencial. Hay varias maneras como se puede cambiar la frecuencia de este marcapaso: a) a partir de un potencial fijo (circulo abierto en la figura), aumentando la pendiente del prepotencial, con lo que se llega antes al potential umbral 1 (curva a) y la frecuencia aumenta; b) a partir del mismo potencial, disminuyendo la pendiente del prepotencial, con lo que la frecuencia disminye (curva b)

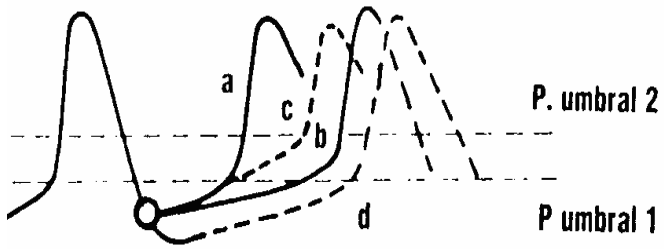


Fig. 12.33 MANERAS EN QUE SE PUEDE VARIAR LA FRECUENCIA DE DESCARGA DEL NODULO SINUSAL (explicación en el texto)

c) a partir del mismo punto y con la misma pendiente de la curva a), hay un aumento del umbral, se tarda más en llegar al potencial umbral 2 y la frecuencia baja (curva c); d) la repolarización lleva el Vm a un valor más negativo (hiperpolarización) y, con la misma pendiente de a) y c), se tarda más en llegar al potencial umbral y la frecuencia disminuye.

- El estimulo adrenérgico actúa principalmente por medio del mecanismo a), el aumento de la pendiente de despolarizaci6n.
- El AMPc es el segundo mensajero de esta acción **cronotrópica positiva** de las terminales adrenérgicas, por lo que todas las sustancias que inhiben la fosfodiesterasa, como la **teofilina**, aumentaran la frecuencia cardiaca y producirán taquicardia.
- La inervación parasimpática llega a través del nervio vago, que inerva preferentemente los ventrículos, actuando a través de receptores colinérgicos del tipo muscarínico. La estimulación del vago tiene un efecto bradicardizante. La **atropina** es una sustancia que compite con la acetilcolina por los receptores muscarínicos. Su inyección determina un aumento de la frecuencia cardiaca.
- La estimulación vagal y la acetilcolina produce hiperpolarización y una reducción de la pendiente (curva d en la Fig. 13.33) como veremos enseguida, tanto la adrenalina como la acetilcolina tienen, aparte de su efecto sobre las células marcapaso, efectos directos sobre las fibras miocárdicas.

- **Relación entre la duración del PA y la frecuencia cardiaca**

Un aumento de la frecuencia cardiaca implica, por supuesto, una reducción en el tiempo que media entre PA y PA (duración del potencial de reposo para las células miocárdicas y duración de la despolarización diastólica espontánea para los marcapasos) y también del tiempo entre contracción y contracción. Podría ocurrir que este acortamiento determinase que el estimulo que daría origen al nuevo PA caiga cuando el primero no ha terminado y, al caer sobre el periodo refractario, quedase bloqueado. Lo cierto es que experimentalmente puede estimularse un músculo cardiaco hasta con frecuencias superiores a los 300 latidos/min (5 PPS) y no aparece bloqueo y tampoco suma.

Lo que ocurre es que la duración de los PA en el músculo cardiaco cambia con la frecuencia: a mayor frecuencia, menor duración de los PA del músculo cardiaco y las células del sistema de conduccion. Así, a frecuencias bajas la duración del PA es de 200 ms pero se reduce a 170 ms para frecuencias del orden de los 150 latidos/min y a 130 ms para frecuencias del orden de los 300 latidos/min. En estos casos hay una reducción en el tiempo de repolarización.

Esta es otra diferencia con el músculo esquelético, ya que allí los PA son breves y duran siempre lo mismo.

3) Contractilidad. La adrenalina y la acetilcolina tienen, aparte de su efecto sobre las células marcapaso y la frecuencia, efectos directos sobre la **contractilidad** de las fibras miocárdicas. Un aumento de la contractilidad se define como "un aumento de la fuerza de la fibra miocárdica independiente de los cambios en la precarga y la postcarga". Este aumento de la contractilidad se define como "un **aumento de la fuerza de la fuerza de la fibra miocárdica independiente de los cambios en la precarga y la postcarga".**

Este aumento de la fuerza contráctil recibe el nombre de efecto inotrópico positivo (ino: fibra; tropo: dirigido a; efecto propio de la fibra). ¿Cóomo se ve, como se demuestra este efecto? Pues, por ejemplo, estudiando el comportamiento de una preparación de corazón aislado y prefundido en condiciones de precarga, postcarga y frecuencia de contracción constante. Se dirá que hay un efecto inotrópico positivo cuando se observa un aumento de la velocidad inicial de acortamiento de las fibras. La contractilidad también se puede estimar por la dP/dt, la pendiente del cambio de presión. Cuanto mas empinada la pendiente de cambio de la presión ventricular, en esas condiciones, mayor será la contractilidad (Ver la Nota Aparte: LA dV/dt Y LA dP/dt).

El efecto inotrópico positivo de las catecolaminas está relacionado con el pasaje de Ca++ a través de la membrana celular, su liberación por el retículo sarcoplásmico y su papel en la contracción de sarcómero. Los PA viajan por la membrana celular y los túbulos T. Durante la meseta del PA se abren los canales de Ca++ voltaje dependientes, lo que hace penetrar Ca++ al sarcoplasma. Este primer aumento del a.Ca++ intracelular provoca, a su vez, la apertura de **canales de calcio-calcio dependientes** en el retículo sarcoplásmico, con lo que se produce el gran aumento de la concentración de Ca++ libre en el sarcoplasma y se inicia la contracción.

Habrá un aumento de la contractilidad cada vez que haya un aumento en la **velocidad** con que se cumplen los ciclos de los puentes cruzados y eso esta en relación con la velocidad con que el Ca++ penetra en el sarcoplasma. Se puede decir, entonces, que la contractilidad depende de la **intensidad de la corriente de Ca++,** que depende, a su vez, del numero de canales de Ca++ que permanecen abiertos.

Los **agonistas beta -adrenérgicos y el AMPc**, su segundo mensajero, actúan modulando el flujo de Ca++ a través de la membrana celular, aumentando la contractilidad.

Los **antagonistas del calcio** producern una disminución de la contractilidad. La acetilcolina ltiene un leve efecto inotrópico negativo.

- Efecto inotrópico positivo de la oubaina

La **ouabaina,** nuestro conocido inhibidor de la bomba de Na+/ K+ a través de la inhibición de la ATPasa, tiene un efecto inotrópico positivo. Hace ya mas de 200 años que la digital (con la cual la ouabaina, aunque proveniente de una planta distinta, esta emparentada), se viene usando en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, pero es solo en los últimos años que se ha

empezado a entender su modo de acción. Una idea es que la entrada pasiva de Na+ a las células miocárdicas se haría utilizando un carrier o transportador que funciona acoplado con Ca++ (entra Na+ y sale Ca++: es un contratransporte), que la ouabaina y el resto de los glucósidos cardiotónicos inhiben la salida **activa de Na+** por la bomba de Na+/K+, lo que determina un aumento de la concentración de Na+ intracelular. Esto produce una disminución del gradiente de Na+ y de su influjo, lo que produce una disminución del eflujo de Ca++, prolongándose el estado de alto Ca++ intracelular, lo que provoca un aumento de la contractilidad.

- **La energía para el músculo cardiaco**

Su energía proviene de la hidrólisis del ATP, que ocurre casi exclusivamente en aerobiosis. Como en el músculo esquelético, la fosfocreatina es una fuente de ATP, pero aquí el glicógeno es una reserva de glucosa relativamente poco importante. El músculo cardiaco utiliza con preferencia **ácidos grasos** como fuente de energía y solo en segundo lugar usa la glucosa.

FIBRAS 0 POTENCIALES DE RESPUESTA RAPIDA Y FIBRAS 0 POTENCIALES DE RESPUESTA LENTA EN EL CORAZON

Como se vio e en la Tabla 12.1, las fibras del nódulo sinusal y AV conducen más lentamente que las fibras del haz de His y sus ramas, que las fibras de la red de Purkinje y que las fibras del músculo auricular y ventricular. Esa diferente velocidad de conducción se corresponde con potenciales de acción también diferentes, como se ve en la Fig. 12.28. Eso hace necesario quo, cuando se hable de fibras o potenciales "cardíacos" se especifique si se trata do *fibras o potenciales de respuesta rápida y fibras potenciales de respuesta lenta.* La Tabla 12.2 es un resumen de estas propiedades. El Vreposo y la dV/dt están intimamente relacionados, de modo que una despolarización subumbral de una fibra rápida disminuye la dV/dt de la fase 0 y la velocidad de conducción. Se piensa que en las fibras lentas la despolarizacidn ocurre casi exclusivamente por la apertura do canales de Ca++ voltaje-dependientes.

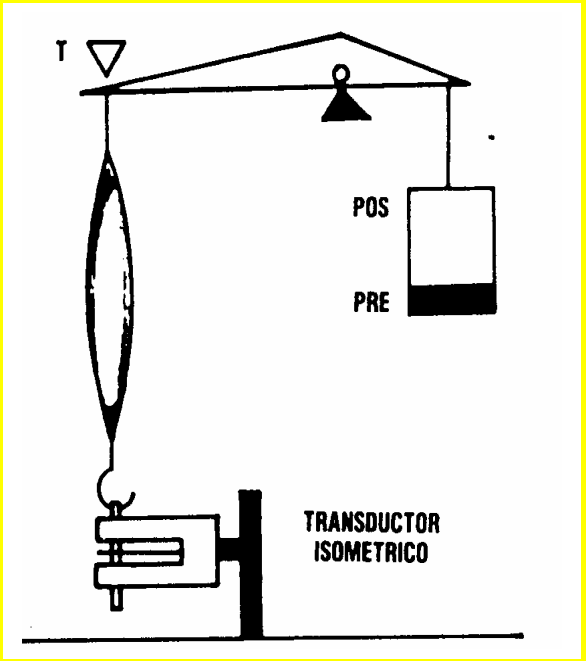
Tabla 12.2 PROPIEDADES DE LAS FIBRAS RÁPIDAS Y LENTAS EN EL MÚSCULO CARDÍACO

Característica	Respuesta rápida	Respuesta lenta
Vreposo	-90	-60
Fase 0	dV/dt alto	dV/dt bajo
Velocidad de conducción	alta	baja
Fase 2	larga	corta
Fase 4	Estable	Despolarización progresiva
Sensible a	TTX	Ca antagonistas
Estructuras	m. auricular m. ventricular Haz de His y sus ramas. Red de Purkinje	Nódulo sinusal Nódulo AV Fibras rápidas lesionadas

CONTRACCIÓN ISOTÓNICA Y CONTRACCIÓN CONTRA CARGA (POSTCARGA)

La contracción mas sencilla de medir es, sin duda, la isométrica. Sin embargo, no siempre reproduce las condi¬ciones fisiológicas y se debe recurrir a sistemas de registro isotónico. Ahora bien, uno sabe que la **velocidad** con que se puede mover el antebrazo y levantar un peso depende de los kilos que tenga ese peso: a menor peso mayor velocidad. Del mismo modo, en la sístole cardiaca hay una fase isométrica y luego, abiertas las válvulas, una isotónica. La velocidad con que las fibras miocárdicas se acorten depende de los factores que conocemos como **postcarga**: a mayor postcarga menor velocidad. Con un trozo de músculo cardiaco se puede, experimentalmente, hacer las cosas así:

1) Colocar el músculo en el sistema que muestra la figura. El peso PRE (precarga) estirara el músculo a la longitud de trabajo deseada, pero la traba T se lo impide. 2) Se agrega el peso POS (postcarga) y se libera la traba. 3) Estimulado el músculo, la contracción comienza con una fase isométrica hasta que la fuerza as mayor que la POS, con lo que sigue una fase isotónica. Variando POS se pue¬de lograr una familia de curvas de velocidad de acortamiento en tunción de POS y donde cada curva corresponda a un valor de PRE. Obviamente, la mayor velocidad de acortamiento se logrará con POS = 0 y se la llama Vmax. Como no se puede, experimental mente, lograr sistemas que funcionen sin postcarga, la Vmax se obtiene por extrapolación. La Vmax as muy buen índice de la contractilidad: a mayor Vmax, mayor contractilidad.



FIN DE LA PARTE 3 DEL CAPITULO 12 - CONTINUA PARTE 4

Capítulo 12 parte 4/4

INDICE. Parte 4	Página
12.8 EL MÚSCULO LISO	38
- Funciones del músculo liso	38
- Organización del músculo liso unitario	39
- Inervación del músculo liso	39
- Curva contracción-relajación en el músculo liso	39
- Relación entre los potenciales de acción y la contracción	40
- Relación longitud-fuerza y automatismo por distensión	40
- Los filamentos en el músculo liso visceral	41
- Los PA y el Ca++ en la contracción del músculo liso	41
- El tono del músculo liso y su regulación	41
ELECTROCARDIOGRAMA	41
Preguntas y problemas	47

12.8 EL MÚSCULO LISO

Frente a la complejidad y maravilla funcional del músculo estriado, el músculo liso luce como desorganizado, con potenciales erráticos, marcapasos móviles, contracciones irregulares, etc., lo que hace que muchas veces se le preste poca atención. Sin embargo, hay que entender que es sobre los músculos lisos y no sobre el esquelético o cardíaco donde el médico, en su práctica diaria, actúa más frecuentemente. Se inyectará adrenalina o un sucedáneo para relajar un músculo bronquial contraído en el asma, atropina y sus derivados para impedir la contracción espasmódica del músculo intestinal o se indicará un vasodilatador ante una hipertensión arterial. Este solo enunciado también coloca al músculo liso como algo muy sensible a los agentes farmacológicos externos. A continuación describiremos las principales características del músculo liso y sus diferencias con los músculos estriados.

- Funciones del músculo liso

Por su organización y función, los músculos lisos se dividen en **músculo liso unitario o visceral** y **músculo liso multiunitario**. El nombre de unitario deriva del hecho de que, a partir de un foco o centro marcapaso que genera un PA, la contracción se propaga a todas las células que conforman el músculo, que se comporta como una unidad. Son unitarios los músculos del intestino, los bronquios, las arteriolas, los uréteres, el útero, etc. Estos músculos reciben inervación nerviosa, pero tienen una actividad automática que genera su **tono**, aun en ausencia de una actividad sináptica. Por el contrario, la iniciación de la contracción en los músculos multiunitarios depende, como en el músculo esquelético, de la llegada de un estímulo nervioso o de los agonistas correspondientes. El músculo ciliar (el que modifica el radio de curvatura del cristalino), el músculo del iris y el de las grandes arterias, son multiunitarios.

Lo que sigue estará dedicado al músculo liso visceral que rodea una víscera hueca y donde su contracción o relajación determina un cambio en el diámetro del órgano (Ver la Nota Aparte: LOS MUSCULOS INTRINSECOS DEL OJO).

- Organización del músculo liso unitario

La forma en que el músculo liso unitario está organizado varía en cada órgano. En las vísceras huecas se disponen en capas donde las células forman haces. Las células son fusiformes, con un núcleo central y su largo también depende del órgano: son muy cortas en las arteriolas y largas (0,5 mm) en el útero. Las células se encuentran en contacto unas con otras a través de estructuras llamadas **nexos** que los hacen funcionar como sincicio.

La membrana celular tiene invaginaciones que recuerdan a los túbulos T, pero mucho menos desarrollados. Del mismo modo, hay un retículo sarcoplásmico, pero pequeño. Aunque hay estructuras equivalentes a las líneas Z, éstas no se ordenan transversalmente y, claro, no dan el aspecto estriado del músculo esquelético y cardíaco.

- Inervación del músculo liso

Los músculos lisos reciben inervación a través del sistema nervioso autónomo, por lo que no pueden ser gobernados por la voluntad. Por lo general, todos los músculos lisos reciben doble inervación (simpática y parasimpática) pero la función que haga cada una depende de cada órgano. Así, la descarga simpática produce una vasoconstricción periférica y una bronco dilatación, mientras una descarga parasimpática aumenta la contracción intestinal y produce vaso dilatación periférica. No hay una placa terminal tan claramente definida como en el músculo esquelético y la terminal nerviosa simplemente se apoya sobre la fibra muscular lisa. Muchas veces se pueden ver terminales que tienen varicosidades y que una misma terminal cruza varias fibras.

- Curva contracción-relajación en el músculo liso

Aislar un trozo de intestino de rata, por ejemplo, sumergirlo en una solución Ringer oxigenada y medir

LOS MUSCULOS INTRINSECOS DEL OJO

El **músculo ciliar** y los **músculos del iris** son músculos lisos multiunitarios, no funcionan como sincicio y, por lo tanto, la estimulación de una célula no determina la contracción de todos como en el músculo liso visceral. Para que se inicie su contracción se necesita, como en el músculo esquelético, la llegada de un PA por vía nerviosa, pero aquí una misma fibra recibe inervación de más de una neurona. El iris funciona como diafragma, regulando el paso de luz hacia la retina y el diámetro de la pupila depende de la acción de dos músculos lisos: uno, dispuesto circunferencialmente, que se contrae (la pupila se achica: miosis) por acción parasimpática. El otro, dispuesto radialmente, se contrae (la pupila se dilata: midriasis) por acción simpática. El músculo ciliar regula la curvatura del cristalino. Es importante conocer que el cristalino es elástico y en la visión lejana está estirado (mayor radio de curvatura) por la tensión de la zónula de Zinn la que, a su vez, es mantenida tensa por un músculo ciliar no contraído. En la visión cercana el músculo ciliar se contrae, se acercan los puntos de inserción de la zónula y el cristalino se hace más esférico (disminuye su radio de curvatura). El músculo ciliar se contrae por acción parasimpática. Los músculos intrínsecos del ojo son muy sensibles a los agonistas y antagonistas del sistema nervioso autónomo instilados en el ojo. En oftalmología es habitual usar gotas de derivados de la atropina, un bloqueante de los receptores muscarínicos de la acetilcolina, con los que se logra midriasis, lo que permite ver la retina con el oftalmoscopio. También hay pérdida de la acomodación, por parálisis del músculo ciliar.

su contracción con un transductor es un procedimiento muy sencillo. El primer problema que se encuentra, sin embargo, radica en que el músculo liso visceral nunca presenta una relajación completa y la "línea de base" del trazado no es una línea recta horizontal sino una sucesión de pequeñas contracciones espontáneas. Al llegar el estímulo, ya sea eléctrico, hormonal o farmacológico, se produce una contracción seguida de una relajación, para volver a aparecer luego las contracciones espontáneas. La duración de la contracción-relajación es muy variable, pero por lo general es más prolongada que la del músculo esquelético o cardíaco, llegando a durar varios segundos.

- Relación entre los potenciales de acción y la contracción: acoplamiento excitación-contracción

Como en el músculo esquelético, en el músculo liso visceral hay sacudidas simples, sumación y tétanos, indicando que el tiempo que duran los PA y los períodos refractarios son más cortos que el tiempo que dura el proceso de contracción-relajación. Las diferencias con los PA de músculo esquelético y cardíaco son: 1) No hay un auténtico potencial de reposo sino que éste **oscila** alrededor de -50 mV; 2) El PA de estos músculos dura unos 50 ms, comparado con 5 ms en el esquelético y 200 ms en el cardíaco; 3) Hay prepotenciales marcapasos, como en el sistema de conducción cardíaco, pero no están localizados en un grupo de células sino que cualquier célula de músculo puede, en un momento dado, convertirse en marcapaso. Las evidencias indican que, incluso en la despolarización inicial, los PA del músculo liso están relacionados con canales de Ca++ y no de Na+ como en los músculos estriados.

La ausencia de Ca++ en el medio y los inhibidores de los canales de Ca++ no sólo disminuyen la contracción sino que disminuyen también la amplitud de los PA, como lo haría la TTX en el músculo esquelético.

La contracción comienza, en estos músculos, mucho después de que el

LOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO O CALCIO-ANTAGONISTAS

Los cambios en la concentración de Ca++ intracelular en respuesta a un estímulo colocan a este ion, al igual que el AMPc y otras sustancias, como segundo mensajero son capaces de transferir las señales extracelulares a los sitios que producen un cambio en la actividad celular. La acción no es directa sino a través de su unión a proteínas fijadoras como la calmodulina y la troponina. El Ca++ IC interviene en la contracción del músculo liso y estriado, en la secreción de insulina y muchas otras hormonas, en la exocitosis de las vesículas sinápticas, en la regulación de permeabilidad al Na+ y al K+, en el funcionamiento de los microtúbulos, etc. Las maneras por las cuales la concentración de Ca++ IC puede aumentar son: a) Aumentando la permeabilidad de la membrana al Ca++, no a través de los canales específicos sino de la membrana misma ("leak" hacia adentro de Ca++); b) Disminuyendo la salida de Ca++ por la bomba de Ca++ o por los mecanismos pasivos que dependen de la bomba de Na+/K+, como el intercambio Na+/Ca++ señalado al hablar de la ouabaina: c) Aumento de la liberación de Ca++ de los depósitos intracelulares, como el reticulosarcoplásmico: d) Aumentando el influjo transitorio de Ca++ que ocurre por la apertura de los canales de Ca++ voltaje-dependientes, los agonistas dependientes o los calcio dependientes. Es sobre este mecanismo d) que los inhibidores de los canales de calcio o calcio antagonistas tienen la mayor acción. En el músculo liso vascular, sustancias como el verapamil, la prenilamina o la nifedipina imitan el efecto de colocar la arteria en una solución libre de Ca++, produciendo relajación y vasodilatación, un efecto que puede ser revertido Estos efectos son notables y claros en órganos aislados, pero su acción en un animal entero dependerá de su efecto, sí, pero también de los mecanismos compensadores que se pongan en juego. Actualmente las dos indicaciones más importantes de los bloqueadores del Ca++ son la angina de pecho y la hipertensión arterial.

PA se ha disparado e incluso ha terminado. Usualmente el pico de la contracción está unos 500 ms atrasado con respecto al pico del PA.

Estas características justifican la sumación y el tétanos del músculo liso. La frecuencia de estimulación con que se logra el tétanos es obviamente más baja que en el esquelético, ya que la curva contracción-relajación es muy prolongada.

- Relación longitud-fuerza y automatismo por distensión

La capacidad que tiene un músculo liso visceral de estirarse pasivamente es enorme. Piénsese solamente lo que puede albergar un intestino, el útero durante el embarazo o la vejiga llena de litros de orina. No es posible, en esas condiciones, hablar de una longitud óptima o lo determinado por los puntos de inserción. Experimentalmente sí, modificando la carga y el estiramiento, es posible lograr una longitud con la que la fuerza activa desarrollada sea máxima.

El comportamiento del músculo liso visceral es más plástico que elástico, más como plastilina que como resorte. Esta **plasticidad** del músculo liso no impide la aparición de un fenómeno muy propio como es la aparición de PA y contracción en respuesta a un estiramiento. La elongación de las fibras musculares del intestino, por ejemplo, ocurre fisiológicamente por la llegada del bolo aliimenticio que dispara el automatismo de esas células, la actividad peristáltica y el progreso del contenido intestinal.

- Los filamentos en el músculo liso visceral

No hay aquí un sarcómero claramente definido como en los músculos estriados pero las proteínas contráctiles actina y miosína son, con algunas diferencias bioquímicas, las mismas. La contracción ocurre por formación de puentes cruzados, deslizamiento e interdigitación de los filamentos. La actividad atepeásica de las cabezas de la miosina parece ser menor que en los músculos estriados, lo que explicaría la lentitud de la contracción. Es importante señalar que el músculo liso es rico en **calmodulina,** una proteína (pm 17000) con capacidad de fijar Ca++ que cumpliría el papel de la TNC del músculo esquelético

Los PA y el Ca++ en la contracción del músculo liso C

Como en todos los tejidos excitables, los PA viajan por la membrana celular. En estos músculos la despolarización determina la apertura de canales de Ca++ voltaje-dependientes en la membrana celular, el Ca++ entra a la célula a favor de su gradiente electroquímico, aumenta la concentración de Ca++ libre en el sarcoplasma y se inicia la contracción. Hay también liberación de Ca++ del reticulosarcoplásmico pero por su escaso desarrollo se puede suponer que la mayoría del Ca++ proviene del extracelular. Del mismo modo, para que la concentración de Ca++ baje y la contracción cese, hay que pensar en las bombas de Ca++ de la membrana celular y del RS y también en las proteínas fijadoras de Ca++

- El tono del músculo liso y su regulación

Las oscilaciones del potencial del reposo generan, como se dijo, contracciones espontáneas que mantiene al músculo haciendo una fuerza o tensión permanente llamada **tono.** Es a través del tono que el músculo liso visceral mantiene el diámetro de las vísceras huecas frente a la presión que ejerce su contenido. Esta actividad persiste en músculos lisos aislados (es una función intrínseca) y es fisiológicamente **modulada** por la descarga adrenérgica o colinérgica. Así, las arteriolas periféricas están siempre ligeramente estrechadas por acción simpática y el bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos produce vasodiltación, disminución de la resistencia periférica y disminución de la presión arterial. La intervención del Ca++ en el mantenimiento del **tono** del músculo liso es evidente ya que los bloqueadores de los canales de Ca++, como el verapamil, induce una disminución de la frecuencia de las contracciones espontáneas y el tono del músculo intestinal y vasodilatación

ESPECIFICIDAD DE LOS RECEPTORES BETA ADRENERGICOS

Hasta hace algunos años los asmáticos solamente tenían el recurso de inyectarse o inhalar adrenalina, produciendo broncodilatación pero, al mismo tiempo, taquicardia. En la búsqueda de agentes más específicos, en especial para músculo bronquial, miocardio y músculo liso vascular, se encontró que los **receptores beta** se podían dividir en β_1, sobre los cuales los agonistas específicos actúan sobre el corazón y β_2, con acción broncodilatadora y vasodilatador. La adrenalina actuaría sobre ambos tipos de receptores, la dobutamina sería de acción preferencialmente **beta 1,** con efecto inotrópico positivo, mientras el salbutamol sería **beta 2**, un broncodilatador selectivo. Esta división por acción de agonistas selectivos se ve reforzada por el hallazgo de inhibidores específicos. Mientras el propranolol es no selectivo ya que inhibe los efectos beta 1 y beta 2 de los agonistas, drogas como el atenolol son inhibidores beta 1 selectivos, con acción cardiaca. Debe recordarse que la existencia de un tipo de receptor en un determinado órgano no impide la presencia del otro tipo de receptor: simplemente dice que en ese órgano **predomina** un cierto tipo. El progreso en este campo de los receptores ha sido enorme y el estudiante deberá aprender, en Farmacología, la distribución precisa y su indicación terapéutica al actuar sobre vasos (hipertensión), sobre corazón (contractilidad y frecuencia) o bronquios (asma). Un tema a conocer es si cada uno de ellos tiene o no ISA (Intrinsic Sympathomimetic Activity, indicando si además de su acción bloqueante sobre los beta tiene alguna acción estimulante simpática.

LAS PROTEINAS SECUESTRADORAS DE CALCIO

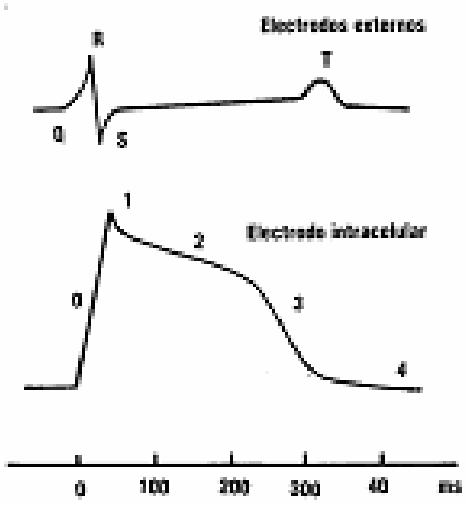
Como se vio en los párrafos anteriores, el calcio es el segundo mensajero del PA en el músculo y su liberación ocurre desde el RS. Para una contracción sostenida se necesita una concentración de Ca++ también sostenida, pero para un movimiento, en que hay tanto contracción como relajación, se necesita que la concentración de Ca++ disminuya del citosol muy rápidamente. De ello se encargan las bombas de Ca++/Na+, las bombas Ca+/ATP y las proteínas secuestradoras de Ca++. Bastará nombrar dos: la **calmodulina** y el f**osfolamban**. Ambas tienen alta afinidadr por el Ca++ pero es curioso ver que el fosfolamban no fosforilado inhibe la bomba de Ca++ del RS. Un tema interesante es el de la búsqueda de inhibidores de la fosfolamban, con acción sobre la contractilidad miocárdica y su aplicación en la insuficiencia cardiaca.

EL ELECTROCARDIOGRAMA

"Carl J. Wiggers, en el prefacio de su libro Principles and Practice of Electrocardiography, publicado en 1929, decía: *...desafortunadamente, el entrenamiento del personal médico en el uso de tal aparato y la interpretación inteligente del electrocardiograma no guarda relación con el aumento de su demanda. Pocos cursos de electrocardiografía son incluidos en los curricula de pre y postgrado en las escuelas de medicina, de manera que la oportunidad para una instrucción sistemática está decididamente restringida.* **Muchos años más tarde, el problema señalado por Wiggers no muestra signos de mejorar".**

Charles Fisch
Journal of the American College of Cardiology, 14: 1127, 1989

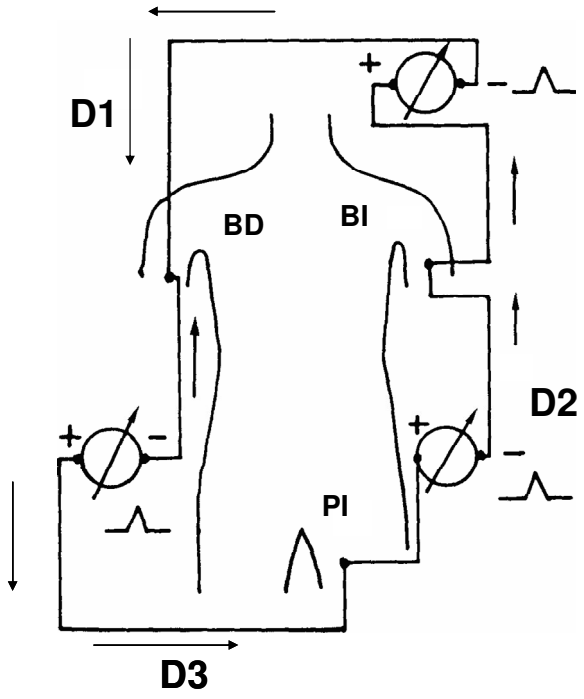
El electrocardiograma (ECG) es, sin duda, el método instrumental de diagnóstico de uso más frecuente en la práctica médica. El estudiante y el médico sentirán la angustia de tener en sus manos una herramienta muy poderosa pero cuya interpretación parece estar limitada a algunos elegidos de los dioses llamados cardiólogos. Un ECG anormal puede ser el primer indicio de un problema cardíaco actual pero también hablarnos del pasado del paciente (un infarto de miocardio antiguo, por ejemplo) y de su futuro (una hipertrofia izquierda en un hipertenso). El ECG es el registro, en la superficie del cuerpo, de los potenciales de acción que ocurren a nivel de las células miocárdicas.

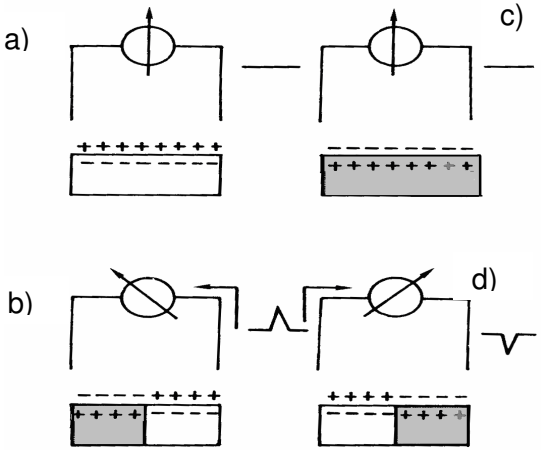


En la figura de la derecha se compara el registro de los potenciales de acción en un trozo de músculo ventricular usando dos electrodos externos con el que se obtiene usando un microelectrodo intracelular. Obsérvese que el complejo ORS coincide con las fases 0 y 1 del registro intracelular mientras la onda T coincide con la fase 3. Si consideramos que los líquidos corporales, tanto intra como extracelulares, son soluciones electrolíticas conductoras, es fácil imaginar que estos potenciales pueden ser registrados en la superficie del cuerpo. El problema es **cómo.** Si un PA tiene una amplitud de alrededor de 100 mV, los potenciales de origen cardíaco en la superficie corporal no pasan de 1-2 mV. A principios de este siglo, sin amplificadores de ningún tipo, el registro fiel era casi imposible hasta que Willem Einthoven utilizó el galvanómetro de cuerda desarrollado por C. Ader unos años antes.

Este galvanómetro (un alambre muy delgado en un poderoso campo magnético) y su sistema óptico de registro formaban un aparato enorme, por lo que Einthoven, por consejo de J. Bosscha, su maestro, lo conectó con los pacientes del hospital de Leiden (Holanda), ubicado a un kilómetro y medio de su laboratorio de fisiología, por hilos telefónicos. De allí que el trabajo de Einthoven, publicado en 1906, se haya titulado "Le telécardiogramme".

Un galvanómetro necesita dos polos o puntos de conexión y Einthoven eligió tres combinaciones o **derivaciones.** En la primera derivación (**D1**), un terminal del electrocardiógrafo está conectado al brazo izquierdo (**BI** en castellano o **LA** en inglés) y el otro al brazo derecho (BD o RA). En la segunda derivación (**D2**), la conexión es entre **BI** y pierna izquierda (**PI** o **LF**) y en la tercera (**D3**) entre **BD** y **PI.** El problema es que cada derivación acepta dos posibilidades: en D1, por ejemplo, el (+) del galvanómetro en el BI y el (-) en BD o al revés, el (+) del galvanómetro al BD y el (-) al BI. El galvanómetro fue descrito en el Cap. 9 y la corriente “entra” por el (+) y “sale” por el (-) de modo que a nuestro gusto veremos el trazado hacia arriba o abajo, hacia la izquierda o hacia la derecha. Einthoven, como a todos nosotros, le gustaba ver los fenómenos "hacia arriba" y conectó los cables como muestra la figura, obteniendo todos los QRS como una deflexión positiva

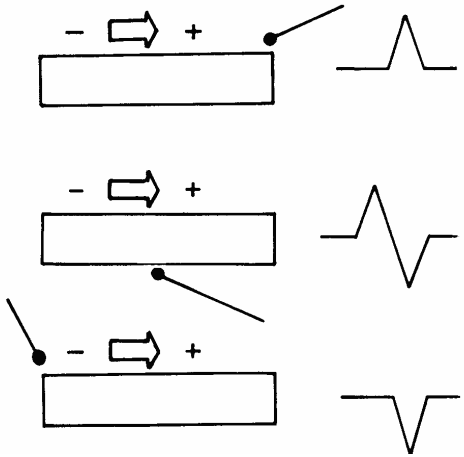


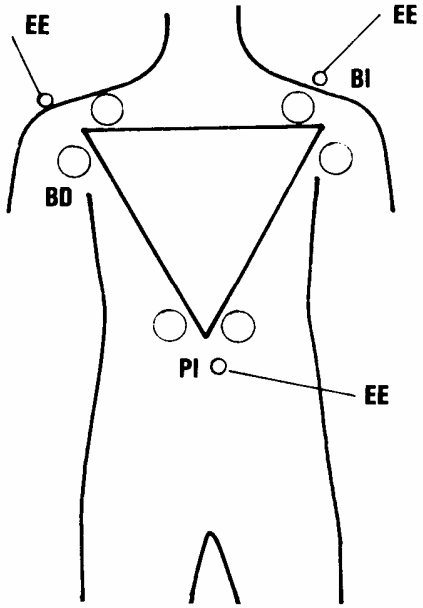


Para explicar por qué las cosas ocurren así debemos imaginar a todo el corazón como una única fibra que se va despolarizando progresivamente, siguiendo el orden establecido por el sistema de conducción. En la figura de la izquierda (a) se ve la fibra en reposo. Los dos electrodos externos son (+) mientras el interior celular es (-), no hay diferencia de potencial entre los electrodos y el galvanómetro marca 0.

En b) la zona sombreada corresponde a la parte de la célula despolarizada, con (-) afuera y (+) adentro. La diferencia de potencial entre los electrodos externos hace mover el galvanómetro en un cierto sentido y en el registro, porque nos gusta, se marca hacia arriba. En el panel c) de la figura toda la fibra está despolarizada, no hay diferencia de potencial y el galvanómetro vuelve a cero. Al comenzar la repolarización (panel d), vuelve a aparecer una diferencia de potencial ya que la zona repolarizada es ahora (+) afuera mientras que la zona ala que no llego aún la repolarización es (-) afuera. La aguja del galvanómetro se mueve y se ve una deflexión hacia abajo..

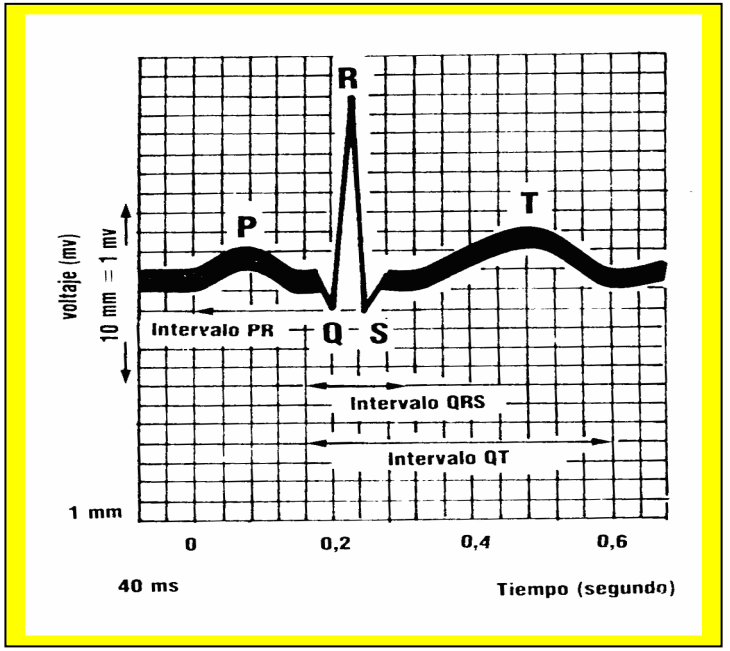
Esta explicación está basada en lo que se conoce como **teoría del dipolo.** Alternativamente se puede razonar usando un **electrodo explorador.** Imaginemos en la figura de la derecha que hay **un** electrodo sobre la fibra mientras el otro está alejado y conectado a tierra. Como dijimos en la Nota Aparte: LA VELOCIDAD DE CONDUCCION Y LAS ENFERMEDADES QUE AFECTAN LA MIELINA, el electrodo que "ve venir" la despolarización, el PA, se conecta de modo que dé una detlexión positiva. Ahora la despolarización es un vector representado por la flecha. Si el electrodo está en el extremo derecho de la fibra, la deflexión será positiva, será bifásica si está en el medio y negativa (ve irse al vector) si está a la izquierda.





En base a estaa consideraciones aceptamos que: a) en D1, BI se comporta como (+) y allí estará el electrodo explorador (EE), mientras que BD es (-); b) en D2, BI es (-) y PI es (+) y allí está el electrodo explorador; c) en D3, BD se comporta como (-) y PI como (+) y allí se ubica el electrodo explorador. El triángulo que se ha dibujado se llama triángulo **de Einthoven** y es fa base para encontrar el **eje electrico** del corazón, de acuerdo a la proyección del vector cardíaco sobre cada derivación

En la figura de la derecha se puede ver el trazado de un ciclo cardiaco completo con: **onda P**, que corresponde a la despolarización auricular. La repolarización auricular (**T de la P**), que se inscribiría como una onda negativa, no se ve porque queda oculta en el **QRS** siguiente; **COMPLEJO QRS**, corresponde a la despolarización ventricular; **ONDA T:** corresponde a la repolarización ventricular. De acuerdo a lo que vimos sobre la despolarización progresiva, el dipolo y el electrodo explorador cabría esperar que la T fuera negativa, siempre que la repolarización, como es lógico y como se indicó al hablar de los dipolos, comenzara primero en el lugar que primero se despolarizó. La **T positiva** nos dice que en el miocardio ventricular, si la despolarización se hizo de endocardio a epicardio, la repolarización se hace de epicardio a endocardio. Las razones para este comportamiento "anómalo" son complejas, pero tienen que ver con la temperatura, presión, irrigación de una y otra zona. Una pregunta interesante es: ¿por qué P-O-R-S-T? Aunque Einthoven nunca lo dijo directamente, se supone que eligió las letras a partir de un centro 0, como se nombra, en geometría, los puntos de una curva. Los de una recta se nombran A, B, C, etc.



A partir de 1930, usando amplificadores (con tubos primero y de estado sólido después), el ECG se generaliza, se incorporan derivaciones (unipolares y precordiales) y a partir de Holter (1961) es posible hacer un ECG de 24 horas con una grabadora colgada de la cintura. Entonces, hacer un ECG y saber lo que es, es fácil. Saber lo que dice es saber medicina y eso ocurrirá en los años que el estudiante tiene por delante

LOS RECEPTORES ALFA ADRENERGICOS

Los receptores alfa adrenérgicos se clasifican en **alfa1 (α_1)** y **alfa 2 (β_2)**, pero siguiendo un criterio diferente al usado al clasificar en 1 y 2 los betadrenérgicos. La estimulación de los terminales nerviosos que inervan el músculo liso de los vasos periféricos, por ejemplo, determina la liberación de noradrenalina (NA). Esta actúa sobre receptores alfa 1 ubicados en la membrana postsináptica, produciendo vasoconstricción y aumento de la presión arterial. Ahora, la NA que queda en la hendidura sináptica es en parte destruida y en parte **recaptada** por el botón presináptico. Para que esto último ocurra, claro, debe haber receptores específicos. Lo interesante es que la captación de NA por el receptor presináptico tiende a inhibir la liberación de NA. En otras palabras, si hay mucha NA en la hendidura, se liberará menos NA (retroalimentación negativa). A estos receptores presinápticos se los llama alfa 2 ¿Cómo se puede, fisiológicamente, producir vasodilatación y actuar en la hipertensión arterial?: a) con un inhibidor (antagonista) de los receptores alfa 1 (prazosin) o b) con un estimulante (agonista) de los receptores alfa 2 (clonidina). La fentolamina (inhibidor competitivo) y la tenoxibenzamina (inhibidor no competitivo) que fueran señalados en el Cap. 4 actúan sobre alfa 1 y sobre alfa 2, por lo que son inhibidores no selectivos.

PREGUNTAS Y PROBLEMAS

Las siguientes preguntas pueden servir para que el estudiante, solo o con su grupo, discuta los contenidos y llegue a una repuesta basada en los conocimientos adquiridos en el capítulo. Al final están las reexpuestas.

Pregunta 1. En ausencia de inervación la actividad contráctil del músculo esquelético es nula mientras que en l corazón hay actividad espontánea. Explique la razón de esta diferencia.

Pregunta 2. En el corazón hay un sistema de conducción y fibras miocárdicas propiamente dichas. ¿Hay, entre ambos, una sinapsís?

Pregunta 3. Supongamos que un músculo esquelético está gobernado por unidades motoras con una relación 1:10 entre terminales nerviosas *y* fibras musculares *y s*abemos que no hay ni sumación espacial ni temporal en z PTT. a) ¿Hay algún tipo de facilitación en el músculo esquelético?; b) Los PPT generan PA en la membrana adyacente que, a su vez, determinan que aumente el Ca++ intracelular. ¿Muchos PTT y PA llevan la concentración intracelular de Ca++ a valores más altos que un solo PTT y un solo un PA?

Pregunta 4. a) En las contracciones del músculo esquelético hay sumación *y* reclutamiento *y* en músculo carrdíaco no. ¿Cuál es la razón de esta diferencia?; b) ¿La diferencia señalada antes tiene alguna relación con el calcio?; c) ¿No sería útil conseguir una droga que produjera una contracción tetánica en el corazón y obtener así mayor fuerza de contracción?

Pregunta 5). a) Entre el potencial de reposo de las fibras de músculo cardíaco, de las fibras de los nódulos sinusal y AV y de las fibras de músculo liso hay diferencias. Señale cuáles son esas diferencias y su importancia fisiológica¯, b) ¿Hay alguna manera de lograr que un "potencial de respuesta rápida" se convierta en un "potencial de respuesta lenta" y viceversa?; c) ¿Hay alguna manera de cambiar la frecuencia de una célula marcapaso?

AUTOEVALUACION

1) Supongamos que para que se contraiga un músculo esquelético interviene una neurona cerebral (N1), una interneurona espinal (N2) y una neurona del asta anterior (N3) de la que sale un axón que llega a la placa terminal (PT) y al músculo (M). En cada uno de esos lugares hay potenciales que le son propios (PG: potencial graduado; PA: potencial de acción; PPT: potencial de placa terminal) que ocurren en una cierta secuencia. Identifique el tipo de potencial y el orden correcto.

a) PG → PA → PG → PA → PG → PA → PTT → PA

M → PT→ N3 → N2→N1

b) PA → PA→ PA → PA→ PA→ PA → PTT→PG

N1→ N2→ N3→ PT → M

c) PA → PG → PA → PG → PA → PG → PTT→PA

N1 → N2 → N3 → PT → M

d) PG → PA → PG → PA → PG → PA→ PTT → PA

N1 → N2 → N3 → PT → M

e) PA → PA → PG → PA → PA → PA → PTT → PG

N1 → N2 → N3 → PT →M

2) Entre un PG neuronal y un PTT hay muchas similitudes, pero también diferencias. Señale la línea con las respuestas correctas.

	sumación	**todo o nada**	**electrotónico**
a)	PG	PTT	PG y PTT
b)	PG y PTT	PTT	PG
c)	PTT	PG	PG y PTT
d)	PG	PTT y PG	PG
e)	PG y PTT	PG	PG y PTT

3) La idea de que la sinapsis nueromuscular del músculo esquelético puede ser tanto excitatoria como inhibitoria es:

a) Cierta, ya que los receptores muscarínicos de la PT responden a la acetilcolina con $gK^+ > gNa^+$ y los nicitínicos con $gNa^+ = gK^+$

b) Falsa, ya que los receptores muscarínicos de la PT responden a la acetilcolina con gK+ = gNa+ y los nicotínicos con gNa+ > gK+.

c) Falsa, ya que hay sólo receptores muscarínicos que responden a la acetilcolina con gNa+ > gK+.

d)) Falsa, ya que hay sólo receptores nicotínicos que responden a la acetilcolina con gNa+ = gK+

.

e) Cierta, ya que hay receptores que responden a GABA con un aumento de la gCl^- y receptores nicotínicos que responden a la acetilcolina con gNa+ < gK+

.

4) En una preparación de ciático-gastrocnemio de sapo, con una fase de contracción de 50 ms y una fase de relajación de 150 ms, se empieza a ver sumación cuando la frecuencia de los pulsos repetitivos se encuentra entre:

a) 1 y 2 pps.

b) 2 y 4 pps.

c) 4 y 6 pps.

d) 6 y 8 pps.

e) mayor de 8 pps.

5) En el músculo, el Ca++ permite que la actina se una a la miosina, debido a que:

a) Se une a TNC lo que hace que la unión entre TNI y actina se afloje, lo que hace que la troponina descubra los sitios de unión de la actina.

b) Se une a TNC lo que hace que la unión entre TNC y miosina se afloje, lo que hace que la tropomiosina descubra los sitios de unión de la miosina.

c) Se une a TNI lo que hace que la unión entre TNC y actina se afloje, lo que hace que la tropomiosina descubra los sitios de unión de la actina

d) Se une a TNC lo que hace que la unión entre TNI y actina se afloje, lo que hace que la tropomiosina descubra los sitios de unión de la actina.

e) Se une a TNC lo que hace que la unión entre TNI y actina se afloje, lo que hace que la miosina descubra los sitios de unión de la actina.

6) La fuerza de la contracción muscular cardíaca puede aumentar (efecto inotrópico positivo) por.

a) Disminución del intercambio Na+/Ca++

b) Disminución de la concentración de Ca++ intracelular.

c) Aumento de la concentración extracelular de Na+.

d) Aumentio de la actividad de la Na+/K+ ATPasa

e) Aumento de la actividad de la Na+/K+ ATPasa

7) De acuerdo a la convención establecida por Einthoven, el **positivo** del galvanómetro debe conectarse en:

	D1	**D2**	**D3**
a)	BI	BD	PI
b)	BD	BI	PI
c)	BI	PI	PI
d)	PI	BI	BD
e)	BD	PI	PI

8) Hodgkin y Huxley señalaron con la letra **m** a la compuerta de activación del canal de Na+ de una célula excitable y con la letra **h** a la compuerta de inactivación (no le busque significado a las letras: son sólo símbolos de las ecuaciones). Los estados de las compuertas se relacionan con las fases del PA de una fibra muscular del siguiente modo:

	Potencial de reposo	**Inicio de la desplarización**	**Comienzo de la repolarización**
a)	m: cerrada h: abierta	m: abiertah: h: cerrada	m: abierta h:abierta
b)	m: cerrada h: abierta	m: abierta h: abierta	m: cerrada h: abierta
c)	m: abierta h: cerrada	m: cerrada h: cerrada	m: cerrada h: abierta
d)	m: abierta h: abierta	m: abierta h: abierta	m: abierta h: abierta
e)	m: cerrada h: abierta	m: abierta h: abierta	m: abierta h: cerrada

9) Una de las siguientes NO es una característica de los calcio-antagonistas:

a) Producir relajación del músculo liso vascular.

b) Disminuir la amplitud de los PA de las células cardíacas de respuesta lenta.

c) Disminuir la frecuencia cardíaca (cronotrópico negativo).

d) Aumentar la contractilidad (inotrópico positivo).

e) Imitar el efecto de una solución libre de Ca" en el medio extracelular.

10) Sobre la Vmax de una curva postcarga (POS) - velocidad de acortamiento puede decirse:

a) Se obtiene cuando la POS es máxima y no hay acortamiento.

b) Varía con el valor de la precarga (PRE).

c) Se obtiene cuando POS = 0.

d) Varía en relación inversa con la POS

e) No tiene valor para medir la contractilidad

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DEL TEXTO (Parte 1 - Pág 12)

No hay posibilidad de **sumación espacial** en una fibra muscular. Cada fibra recibe a un solo axón y está aislada de las otras fibras por la membrana basal. Aunque habría posibilidades de una **sumación temporal** en una placa motora, ésta no ocurre por el factor de seguridad que introduce la relación 10:1 de la acetilcolina. Con **un** potencial de acción en el axón **siempre** aparece **un** potencial de acción en el músculo. De ese modo no hay sumación posible. Se podría ver sumación temporal agregando a la sinapsis una cantidad de curare que no bloquee todos los receptores. En ese caso, la magnitud del PPT disminuiría y habría que enviar varios PA axonales seguidos para que, sumados, generen un PPT capaz de producir un PA muscular.

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE LA DISCUSION

1) En el músculo esquelético no hay células marcapaso y el sistema nervioso inicia la contracción mientras que en el corazón la regula.

2) No, una sinapsis se establece entre una terminal nerviosa y un órgano efector. Aquí son todas células musculares comunicadas por uniones de baja resistencia.

3 a) Sí, los potenciales miniatura son tina forma de facilitación;

3 b) No, el cambio en la concentración de Ca++ en respuesta a un PA o muchos PA es siempre la misma. Es un mecanismo todo o nada u on-off. Lo que cambia es el tiempo durante el cual la concentración de Ca++ permanece elevada.

4 a) La diferencia está en la duración del PA, sus períodos refractarios y su relación con la contracción. El PA del músculo esquelético es muy corto con respecto a la duración de la contracción y permite sumación, mientras que en el músculo cardíaco el es largo,

ocupa todo el tiempo de la contracción-relajación y no puede haber sumación. b) Sí, el Ca++ participa de dos maneras: la corriente lenta de Ca++ interviene en la meseta del PA de músculo cardíaco y, durante la contracción tetánica de un músculo esquelético, el calcio permanece elevado en el intracelular el tiempo que dure la contracción: c) Por supuesto que no, ya que eso impediría que el corazón funcionara como bomba.

5 a) Las células de los nódulos sinusal y auriculoventricular presenten despolarización diastólica espontánea (prepotencial), mientras que el Vm de la fase 4 en las células del músculo cardíaco es estable. Fisiológicamente las primeras actúan como marcapasos; b) Sí. Una célula de respuesta rápida puede convertirse en célula marcapaso por anoxia, como ocurre en el infarto de miocardio. En ese caso pueden aparecer focos ectópicos ventriculares con extrasístoles (latidos fuera de lugar) ventriculares. Una célula de respuesta lenta difícilmente puede convertirse en una de respuesta rápida, ya que la lenta no tiene el número de canales de Na+ voltaje-dependiente necesario para lograr una fase 0 suficientemente empinada. c) Son los mecanismos mostrados en la Fig. 12.xx, con los cambios en el prepotencial. Los estímulos adrenérgicos son los mas importantes en este sentido.

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS
DE AUTOEVALUACION

1) d 2) a 3) d 4) c 5) d 6) a 7) c 8) e 9) d 10) c

LECTURAS RECOMENDADAS

***-- Un clásico**:* Muscle. J.W. Woodbury, A. M. Gordon, J.T. Conrad. En: Physiology and Biophysics. Editores: T.C. Ruch y FI.D. Patton. W.B. Sounders. 1965 (hay otra ediciones y traducciones)

- Physiology of the Heart. Arnold M. Katz. Lippimcott Willans & Wilkins. 2000.
- Bases fisológicas de la práctica médica. Best & Taylor. Editorea: MA Dvorkin – DP Cardinalli. !3ra. Ed, Editorial Mádica Panamericana. 2003

FIN DEL CAPITUO 12 DEL MANUAL DE FISIOLOGIA Y BIOFISICA PARA ESTUDAINTE DE MEDICINA