

Metabolismo y regulación endocrina

Temas principales

- La glucosa es la fuente principal de suministro diario de energía para el cuerpo.
- La insulina es necesaria para que la glucosa llegue a las células.
- La energía puede convertirse en materia, y la materia puede convertirse en energía.
- Los alimentos sólo pueden hacer su trabajo y generar calor o convertirse en tejido.
- Las enzimas facilitan todas las vías de generación de energía y calor a partir de la materia de los alimentos.
- Las hormonas regulan la actividad de los tejidos y glándulas.

Objetivos del capítulo

Generación de energía 591

1. Utilizando esquemas, seguir el trayecto de los átomos de carbono desde una molécula de glucosa a través de las etapas de la glucólisis, la generación de acetyl-CoA y el ciclo del ácido cítrico.
2. Para cada una de las cuatro etapas de la generación de trifosfato de adenosina (ATP), describir los sustratos iniciales, el producto final y el número aproximado de moléculas de ATP, NADH y/o FADH₂ que se producen.

3. Explicar las funciones de la NADH/FADH₂, el oxígeno, los complejos de enzimas respiratorios, el hidrógeno, la ATP sintetasa y las proteínas de desacoplamiento en la fosforilación oxidativa.

Funciones del hígado en el metabolismo 598

4. Utilizar algoritmos para explicar la forma en que el hígado procesa la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos.
5. En el algoritmo preparado para el objetivo 4, mostrar qué vías están activas en una persona hambrienta y cuáles están activas en una persona que ha comido.

Equilibrio energético 602

6. Dibujar los circuitos de retroalimentación describiendo la síntesis y acción de la leptina, la ghrelina y los péptidos YY.

Regulación de la temperatura corporal 606

7. Explicar cómo puede limitarse la pérdida de calor en climas fríos, y cómo se aprovecha al máximo la pérdida de calor cuando hace calor. Comentar en la respuesta los cuatro métodos de transferencia de calor.

Páncreas endocrino 609

8. Comparar y diferenciar la regulación y los efectos de la insulina y el glucagón.

Cetoacidosis diabética: el caso de Santo G. 612

9. A partir del caso práctico, explicar de qué forma la resistencia a la insulina da lugar a altas concentraciones de glucosa en sangre.

Hipotálamo e hipófisis 614

10. Explicar las relaciones estructurales y funcionales entre el hipotálamo y los dos lóbulos de la hipófisis.
11. Preparar una tabla que resuma el lugar de producción, la regulación, los efectos y las enfermedades producidas por la hiposecreción y la hipersecreción de vasopresina, oxitocina y prolactina. Hay que tener en cuenta que es posible que no se disponga de información para cada categoría.

Glándulas suprarrenales 616

12. Añadir las siguientes hormonas a la tabla preparada para el punto 11: hormonas de la médula suprarrenal, aldosterona, cortisol y andrógenos suprarrenales.
13. Utilizando un circuito de retroalimentación, explicar por qué el hipercortisolismo (síndrome de Cushing) puede estar asociado a una elevada producción de ACTH o a una reducción de la producción de ACTH.

Glándula tiroides 620

14. Añadir las hormonas tiroideas a la tabla preparada para el objetivo 11.
15. Ilustrar con un esquema la síntesis de hormonas tiroideas y su regulación.

Somatotropina 623

16. Agregar la somatotropina a la tabla preparada para el objetivo 11.
17. Describir la relación entre la somatotropina y el factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I (IGF-I), diferenciando las funciones endocrinas del IGF-I y sus acciones paracrinas.

Metabolismo del calcio 626

18. Añadir la paratirina a la tabla preparada para el objetivo 11.

Caso práctico: «Está teniendo uno de esos ataques de ácido»

Mientras lee el siguiente caso práctico, haga una lista de los términos y conceptos que debe aprender para comprender el caso de Santo.

Anamnesis: Santo G., un hombre hispano de 47 años con una larga historia de obesidad y diabetes de tipo 2 de reciente aparición, precisaba inyecciones diarias de insulina. Su esposa lo llevó a urgencias a primera hora de la mañana porque presentaba confusión, respiración rápida y tenía que orinar con mucha más frecuencia de lo normal. «Está teniendo uno de esos ataques de ácido», dijo ella, «de cuando todo está descompensado». La esposa dijo también que no había tenido cuidado con la dieta; la noche anterior se había hartado de pizza y helado y había consumido de 8 a 10 botellas de cerveza, llegando a estar tan ebrio que se fue a dormir sin ponerse la insulina.

Exploración física y otros datos: las constantes vitales incluían una temperatura de 39 °C, una frecuencia cardíaca de 96 lat/min (normal, 72) y una presión arterial de 90/60 mm Hg (normal, 120/80). La frecuencia respiratoria no se registró, y el aliento de Santo presentaba un olor inusual a «zumo de manzana». El paciente mide 1,75 m y pesa 130 kg. Estaba somnoliento y con desorientación espaciotemporal.



Conocimientos necesarios

Antes de adentrarse por primera vez en este capítulo, es importante comprender los siguientes términos y conceptos.

- Metabolismo, anabolismo y catabolismo, retroalimentación negativa ◀ (cap. 1)
- Las partes del átomo; las subunidades de las grasas, las proteínas y los lípidos; estructura del ATP ◀ (cap. 2)
- Gradientes químicos y eléctricos, difusión facilitada, transporte activo ◀ (cap. 3)
- Señales químicas ◀ (cap. 4)
- ATP como combustible para la contracción muscular ◀ (cap. 7)
- Los nutrientes; anatomía del hígado ◀ (cap. 14)

Las pruebas de laboratorio mostraron una concentración demasiado elevada de glucosa en sangre y un pH sanguíneo muy bajo (ácido). La orina también era muy ácida y contenía grandes cantidades de glucosa y cuerpos cetónicos, ninguno de los cuales debería estar presente normalmente.

Evolución clínica: el médico de urgencias diagnosticó cetoacidosis diabética e indicó el ingreso de Santo en el hospital. Se le administraron inyecciones de insulina y grandes volúmenes de solución intravenosa con electrolitos que contenían bicarbonato. En las pruebas adicionales no se encontraron infecciones ni ninguna otra causa de la fiebre.

A las 24 h, la presión arterial de Santo había vuelto a la normalidad y estaba completamente despierto y orientado. Su glucosa en sangre había disminuido, pero todavía no estaba en el intervalo normal. También habían vuelto a la normalidad el pH, el bicarbonato y la PCO_2 de la sangre. La analítica de orina mostró un color amarillo más fuerte, un pH menos ácido, una glucosa ligeramente positiva y cuerpos cetónicos negativos.

El paciente recibió el alta al tercer día de hospitalización.

En el ◀ capítulo 14 presentamos una introducción de los nutrientes de los alimentos como un prelude al tema del aparato digestivo y sus funciones. En este capítulo se analiza lo que sucede con los nutrientes después de ser absorbidos por el cuerpo. Como todos experimentamos pero pocos de nosotros entendemos, los nutrientes de los alimentos sólo tienen dos destinos posibles: a) pueden convertirse en energía, que también produce calor, o b) pueden convertirse en materia, es decir, componentes de moléculas, células o tejidos nuevos.

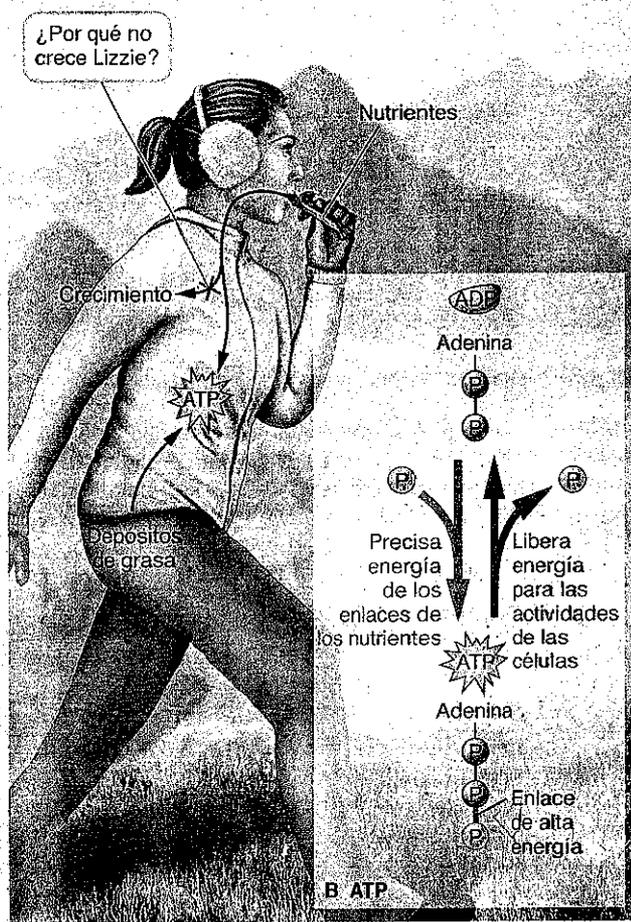
Para una mejor comprensión de estos dos destinos, imagine la siguiente situación. Lizzie, de 13 años, viaja en el mes de julio con sus padres desde Seattle a Chile para una excursión por la cordillera de los Andes. En América del Sur es invierno, por lo que hace frío y Lizzie tiene escalofríos cada mañana hasta que el esfuerzo calienta su cuerpo y la luz del sol calienta el camino. Lizzie está experimentando el estirón de la adolescencia, y se encuentra lejos de sus comidas favoritas, por lo que toma menos calorías por día. Tras 6 semanas, Lizzie y su familia regresan a Seattle. Ahora, el estirón de Lizzie parece haber llegado a un punto muerto. Ha perdido 2,5 kg y no ha ganado nada de altura. ¿Qué ha ocurrido? Vamos a analizar esta situación y averiguarlo (fig. 15-1 A).

- La actividad física de Lizzie (locomoción) consume energía.
- La temperatura ambiente fría hace que su cuerpo utilice más energía para generar calor.
- La reducción de la ingesta de calorías le deja con una cantidad insuficiente de energía.
- A medida que su cuerpo utiliza los alimentos que consume para satisfacer el aumento de sus necesidades de energía, se le priva de los nutrientes necesarios para la producción de nuevas moléculas, células y tejidos, por lo que su crecimiento se detiene. De hecho, su cuerpo descompone (cataboliza) sus reservas de grasa y pierde peso.

La historia de Lizzie es un ejemplo simplificado de la interrelación entre metabolismo y la regulación endocrina. La cuestión es en realidad mucho más compleja, como veremos en este capítulo.

Perso
A mi
George
Su carn

Gene
En nues
los nutr
ducción
sus activ
el mante
lar, la tra
liquido c
definitiv
energía c
los carbó
este apar
erentes



A Equilibrio energético

Figura 15-1. El destino de los nutrientes. A) Las elevadas necesidades de energía de Lizzie desvían toda la energía de los nutrientes que se destinaban a su crecimiento a la producción de ATP. B) La síntesis de ATP utiliza la energía de los enlaces de los nutrientes; la degradación del ATP libera la energía para el uso de las células. Si Lizzie dejara de comer por completo, ¿dejaría de producir ATP?

Personalmente, paso de los alimentos naturales.

A mi edad necesito todos los conservantes que pueda conseguir

George Burns (1896-1996), inexpresivo comediante, escritor y actor fumador de puros, famoso desde 1920 hasta 1950. Su carrera renació a los 80 años, y aún estaba haciendo reír al público cuando murió, a la edad de 100 años.

Generación de energía

En nuestro ejemplo anterior, recuerde que la mayoría de los nutrientes que Lizzie toma se destinan hacia la producción de energía en vez de hacia el crecimiento. Todas sus actividades precisan energía: la contracción muscular, el mantenimiento de la polaridad de la membrana celular, la transmisión de las señales nerviosas, la secreción de líquido de las glándulas, la síntesis de hormonas, etc.; en definitiva, la vida misma requiere energía. Obtenemos la energía de los macronutrientes que ingerimos, es decir, de los carbohidratos, grasas y proteínas. Antes de comenzar este apartado, es posible que quiera volver a revisar los diferentes tipos de energía en el capítulo 2, cuadro 2-1.

La energía de los nutrientes se encuentra en los enlaces que unen los átomos, específicamente en los electrones que forman el enlace. Sin embargo, al igual que una tienda que sólo acepta una moneda en particular, las células sólo aceptan un tipo particular de energía. La moneda de la energía de las células es el trifosfato de adenosina (ATP). El ATP se forma a partir del difosfato de adenosina (ADP) mediante la adición de un tercer fosfato, una reacción que utiliza la energía de los enlaces de los nutrientes (fig. 15-1 B, flecha hacia abajo). La energía para las actividades de las células se libera cuando una enzima rompe el enlace del ATP que conecta el tercer grupo fosfato con el resto de la molécula (fig. 15-1 B, flecha hacia arriba). La energía contenida en uno de estos enlaces de ATP, por

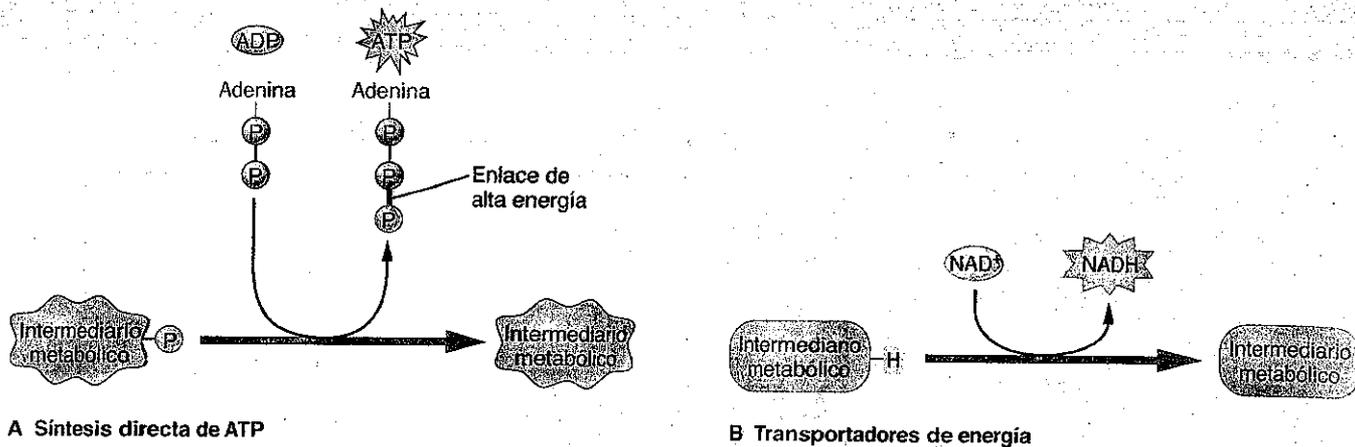


Figura 15-2. Vías de generación de energía del ATP. A) Pueden transferirse los grupos fosfato de alta energía directamente desde un intermediario metabólico a una molécula de difosfato de adenosina (ADP), generando ATP. B) Los electrones de alta energía (parte de un átomo de hidrógeno) pueden transferirse de un intermediario metabólico a una molécula de NAD^+ , generando NADH. A continuación, las mitocondrias utilizan NADH para generar ATP. ¿Qué molécula tiene más energía, NAD^+ o NADH?

ejemplo, proporciona la energía necesaria para un solo ciclo de puentes cruzados en una fibra muscular durante la contracción muscular (cap. 7), o un ciclo de transporte activo de la Na^+/K^+ -ATPasa (cap. 3).

Sin embargo, la generación de ATP sólo es el paso final de un complejo proceso que convierte la energía almacenada en los enlaces de los nutrientes en la moneda universal de energía: el ATP. Durante este proceso, los nutrientes se convierten en una sucesión de otras moléculas diferentes denominadas **intermediarios metabólicos**. Una cadena en particular de reacciones, desde la molécula de nutrientes a los residuos, constituye una **vía metabólica**. Estas vías comienzan en los diferentes nutrientes (carbohidratos, grasas o proteínas) y se ramifican y funden en una red compleja, como las rutas en un mapa de carreteras. Parte de la energía fluye por cada una de ellas, pero todas terminan en el mismo destino: el ATP.

El ATP es el combustible molecular de la vida

La energía de los nutrientes se aprovecha desde un producto intermedio del metabolismo a una molécula de ATP mediante dos métodos diferentes. Lo primero es bastante directo, algunos intermediarios metabólicos tienen un fosfato disponible que puede utilizarse para producir ATP sin pasos adicionales. Es decir, la energía contenida en un enlace fosfato se utiliza para convertir directamente ADP en ATP. En la figura 15-2 A se muestra esta reacción.

El segundo método representa la mayor generación de ATP, pero precisa más pasos. Utiliza la energía de los enlaces de los nutrientes para añadir un átomo de hidrógeno a una molécula especializada llamada **transportador de electrones**. El nombre de *transportador de electrones* refleja el hecho de que la energía del *electrón* del átomo de hidrógeno al final será utilizada por las mitocondrias para convertir ADP en ATP. Aquí vamos a comentar dos trans-

portadores de electrones, ambos derivados de vitaminas del grupo B: **NAD** (o NAD^+ , *nicotinamida adenina dinucleótido*), una forma de niacina, también llamada vitamina B_3 , y **FAD** (o FAD^+ , *flavina adenina dinucleótido*), una forma de riboflavina, también llamada vitamina B_2 . En la figura 15-2 B se muestra un ejemplo en el que se transfiere un átomo de hidrógeno de un intermediario metabólico a una molécula de NAD^+ para producir NADH.

Un resumen general de este segundo método de metabolismo de la energía es el siguiente: de los nutrientes se extraen los átomos de hidrógeno con sus electrones, son retenidos durante un tiempo por un transportador de electrones y utilizados después por las mitocondrias para convertir ADP en ATP. Al final, los protones de hidrógeno y sus electrones son aceptados por el oxígeno para crear H_2O .

Si el hidrógeno es el jugador estrella en la generación de la energía que necesitamos para sobrevivir, entonces ¿por qué sólo podemos vivir unos pocos minutos sin oxígeno? La respuesta es que, si no hay oxígeno que acepte los átomos de hidrógeno y sus electrones (para fabricar H_2O), se detiene el flujo de electrones, al igual que las reacciones químicas necesarias para mantener la vida.

¡Recuerde! Los nutrientes proporcionan la energía para convertir ADP en ATP. Habitualmente esta energía se transmite a través de los átomos de hidrógeno y sus electrones.

Apuntes sobre el caso

15-1 Santo tomó una gran cantidad de pizza y helado. ¿Utiliza su organismo esta energía de los alimentos para añadir un átomo de hidrógeno al NAD^+ o para extraer un átomo de hidrógeno del NADH?

La

ha:

Tod

vers

de e

ener

nan

La

ses s

• Fa

• Fa

• Fa

• Fa

La

ro la

ment

de la

Adi

15-2

de gh

pizza

verer

carbo

gener.

Figura 1
este mo
represe

La generación de ATP sigue hasta cuatro pasos

Todos los nutrientes pueden descomponerse siguiendo diversas rutas metabólicas. En el capítulo 7 hablamos de estas rutas de generación de energía para proporcionar energía a las células del músculo; de hecho, proporcionan energía a todas las células.

La generación de ATP precisa un máximo de cuatro fases secuenciales:

- Fase 1: glucólisis (sólo carbohidratos).
- Fase 2: síntesis de acetil coenzima A (acetil-CoA; la mayoría de los nutrientes).
- Fase 3: ciclo del ácido cítrico (todos los nutrientes).
- Fase 4: fosforilación oxidativa (todos los nutrientes).

La primera fase tiene lugar en el citosol de la célula, pero las otras tres fases se producen en la mitocondria. Comentaremos sucesivamente cada una de estas fases a partir de la glucólisis.

Apuntes sobre el caso

15-2 La sangre de Santo contiene grandes cantidades de glucosa proveniente de los helados, la cerveza y la pizza consumidos la noche anterior. Sin embargo, como veremos, sus células musculares no pueden utilizar los carbohidratos para obtener energía. ¿Qué paso de la generación de ATP no se produce en estas células?

La glucólisis es la primera fase del metabolismo de los carbohidratos

Los carbohidratos (pero no los otros nutrientes) comienzan su ruta metabólica con la **glucólisis**, una serie de reacciones en el citosol de la célula que descompone la molécula de seis carbonos glucosa en dos moléculas de tres carbonos llamada **piruvato** (fig. 15-3, fase 1). A continuación el piruvato entra en la segunda fase de generación de energía, que se produce en la mitocondria (fase 2).

La conversión de glucosa en piruvato rompe ciertos enlaces químicos, y la energía de esos enlaces da lugar a la producción de dos nuevas moléculas de ATP. Además, se transfieren dos átomos de hidrógeno al NAD^+ para crear dos $NADH$, donde los átomos de hidrógeno y sus preciados electrones se «almacenan» temporalmente para su posterior utilización en la producción de energía. Como veremos, las mitocondrias convierten de nuevo estas moléculas de $NADH$ a NAD^+ con la ayuda del oxígeno, lo que generará varias moléculas de ATP en el proceso.

Como ya comentamos en el capítulo 7, a veces las mitocondrias simplemente no pueden mantener al día la demanda de energía, el ritmo de la glucólisis excede la velocidad a la que la mitocondria puede aceptar piruvato. En estas condiciones, el piruvato se acumula debido a que las mitocondrias no pueden convertir de nuevo el $NADH$ en NAD^+ . Sin suficientes moléculas de NAD^+ , la glucólisis podría, en teoría, detenerse. Afortunadamente, el piruvato que no puede entrar en la mitocondria se convierte en ácido láctico, que toma el hidrógeno del $NADH$ y regenera NAD^+

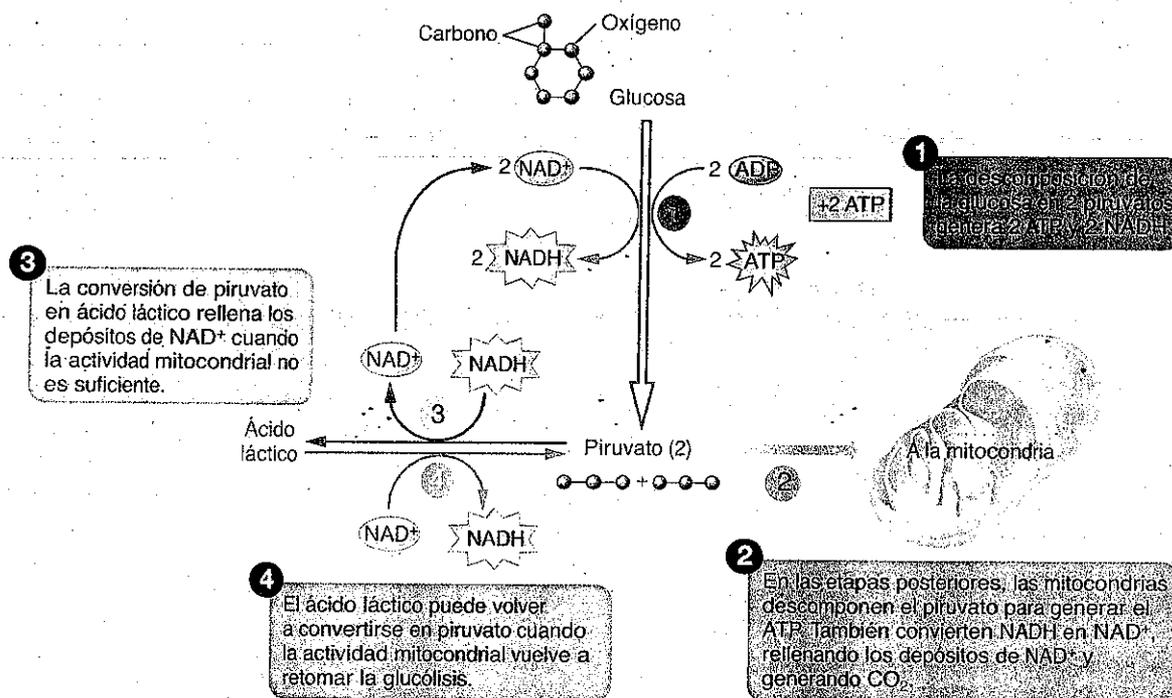


Figura 15-3. Glucólisis. Este proceso genera dos piruvatos por cada molécula de glucosa, generando ATP y $NADH$ y lo hace de este modo. El piruvato puede ser metabolizado por las mitocondrias o convertido temporalmente en ácido láctico. Cada círculo gris representa un átomo de carbono. ¿Qué sucede con la molécula NAD^+ generada cuando se convierte el piruvato en ácido láctico?

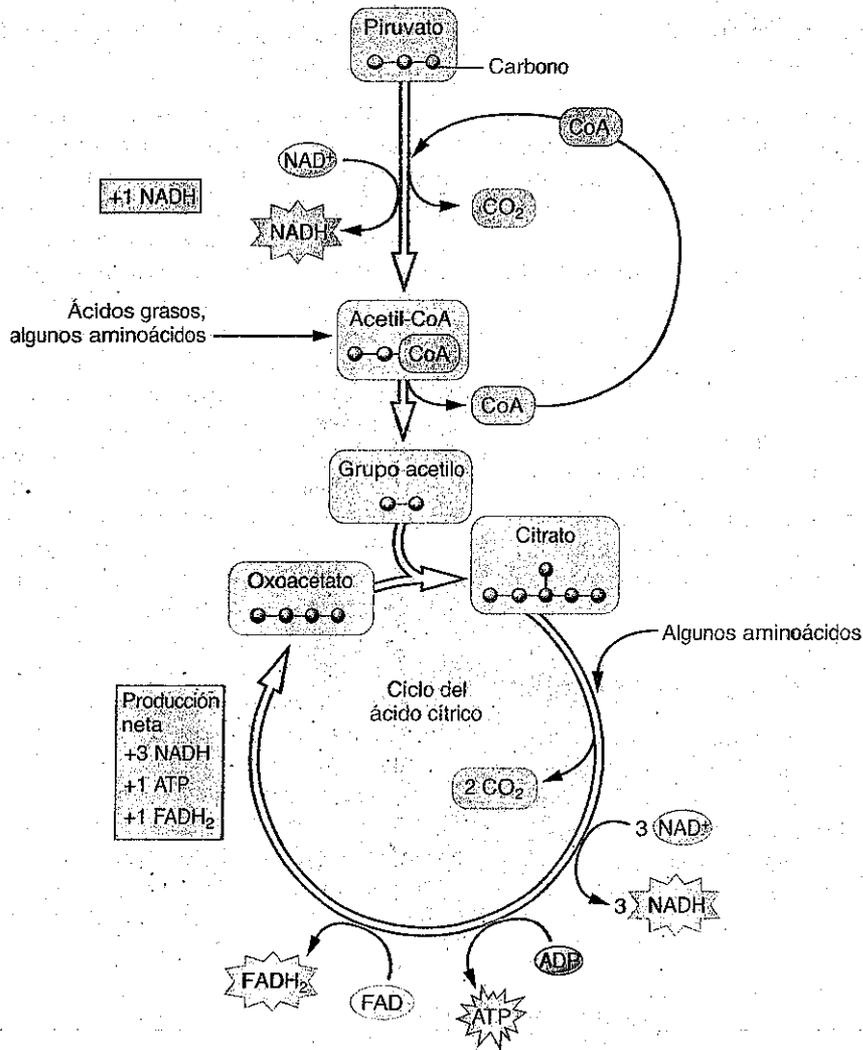


Figura 15-4. Síntesis de acetil-CoA y ciclo del ácido cítrico. El piruvato, los ácidos grasos o algunos aminoácidos se convierten en acetil-CoA. El grupo acetilo entra en el ciclo del ácido cítrico para la fusión con oxoacetato y formar así citrato. Numerosas reacciones catalizadas por enzimas procesan el citrato en otras moléculas, generando ATP, NADH, FADH_2 y dióxido de carbono en el proceso. Recuerde que cada molécula de glucosa genera dos piruvatos. Por tanto, ¿cuántas moléculas de NADH, FADH_2 y ATP se generan a partir de una sola molécula de glucosa sólo en el ciclo del ácido cítrico?

(fase 3). El NAD^+ restaurado puede participar en otra tanda de glucólisis. Cuando el ritmo de la glucólisis disminuye o la actividad mitocondrial se acelera, la reacción puede ir de nuevo hacia la derecha y puede convertirse nuevamente el ácido láctico en piruvato. De forma alternativa, el ácido láctico puede exportarse a otras células musculares con una mayor capacidad mitocondrial, o (con menos frecuencia) hacia el hígado para su conversión en glucosa.

Apuntes sobre el caso

15-3 Las células del cerebro de Santo pueden utilizar la glucosa para obtener energía. Cuando una célula cerebral convierte una molécula de glucosa en dos moléculas de piruvato, ¿cuántas moléculas de ATP netas se generan directamente?

La mayoría de los nutrientes pueden generar acetil-CoA

El escenario se dirige ahora desde el citosol a las *mitocondrias celulares* (cap. 3), orgánulos complejos formados por dos conjuntos de membranas. La membrana mitocondrial interna está hacia dentro y contiene un caldo viscoso de enzimas, ADN y ribosomas denominado *matriz mitocondrial*. La membrana mitocondrial externa está en contacto con el citosol. El espacio entre las dos membranas es el *espacio intermembranoso*.

El piruvato (CH_3COCOOH) generado a partir de la glucosa entra en la matriz mitocondrial. Allí el piruvato pierde un átomo de carbono y dos átomos de oxígeno en forma de CO_2 , que difunde hacia el torrente circulatorio y es exhalado por los pulmones. En el mismo proceso se extrae de los restos de la molécula de piruvato un átomo de hidrógeno

cor
ran
oxí
ra 1
a la
do p
ace
la m
E
que
sim
gru
no y
lo, la
L
grup
cont
ener
sos; c
de ac
cidos
lante

15-4
tener
¿Podr
Si es a

El ac
del á

Las m
trico (c
cas qu
comen
lo de o
bono q
ciclo si
bonos
de seis
no se n
trato a
carbon
de resis
reaccio
de ener
lécula d
cada glu
dos gras
tienen b
hidrógen
nos amil
en difer
de ATP:

con su electrón y se agrega a una molécula de NAD^+ , generando NADH . Esto deja tres hidrógenos, dos carbonos y un oxígeno para formar un *grupo acetilo* (CH_3CO^+). En la figura 15-4 se resumen estas reacciones. El grupo acetil se une a la CoA , un producto del metabolismo la vitamina B_5 (ácido pantoténico), para crear *acetil-CoA*. A continuación el acetil-CoA pasa al ciclo del ácido cítrico, donde se produce la mayor rentabilidad de energía.

Es importante entender en los comentarios siguientes que la CoA es una *molécula de transporte reutilizable* que simplemente sirve para transportar los grupos acetilo. Los grupos acetilo almacenan la energía en átomos de hidrógeno y enlaces químicos. Después de entregar un grupo acetilo, la CoA toma otro y el ciclo comienza de nuevo.

Los carbohidratos (glucosa) no son la única fuente de grupos acetilo para formar acetil-CoA; también pueden contribuir las grasas y las proteínas. La mayor parte de la energía de la grasa está contenida dentro de sus ácidos grasos; cada ácido graso puede producir múltiples moléculas de acetil-CoA. También pueden utilizarse algunos aminoácidos para generar acetil-CoA, como se comenta más adelante.

Apuntes sobre el caso

15-4 Recuerde que las células musculares de Santo tienen dificultad para utilizar la glucosa como energía. ¿Podrán generar sus células musculares acetil-CoA? Si es así, ¿cómo?

El acetil-CoA entra en el ciclo del ácido cítrico

Las moléculas de acetil-CoA entran el ciclo del ácido cítrico (de Krebs), una serie circular de reacciones químicas que, al igual que un tiovivo, siempre termina donde comenzó (fig. 15-4). La reacción se inicia con un acúmulo de *oxoacetato*, una molécula de cuatro átomos de carbono que se consume, es regenerada y reutilizada en un ciclo sin fin. El oxoacetato se combina con los dos carbonos del acetil-CoA para formar *cittrato*, una molécula de seis átomos de carbono. Más de siete reacciones (que no se muestran en la fig. 15-4) convierten *de nuevo* el citrato a oxoacetato, durante las cuales los dos átomos de carbono derivados del acetil-CoA se pierden en forma de residuos de dióxido de carbono. En el proceso, estas reacciones generan una gran cantidad de intermediarios de energía: un ATP, tres NADH y un FADH_2 por cada molécula de acetil-CoA que entra en el ciclo (y recuerde que cada glucosa genera dos moléculas de acetil-CoA y los ácidos grasos generan muchas). El NADH y el FADH_2 mantienen temporalmente la energía (en forma de átomos de hidrógeno), que se aprovecharán en la próxima fase. Algunos aminoácidos pueden entrar en el ciclo del ácido cítrico en diferentes puntos, lo que genera una cantidad variable de ATP, NADH y FADH_2 .

¡Recuerde! La conversión de piruvato en acetil-CoA y las reacciones del ciclo del ácido cítrico generan el dióxido de carbono que hace trabajar al sistema respiratorio para eliminarlo.

Sin embargo, vale la pena señalar que el ciclo del ácido cítrico es completamente dependiente de la oferta de oxoacetato; el tiovivo se detendría sin él. Y, ¿de dónde sacamos el oxoacetato? A partir de la glucosa. Así que, aunque podemos generar una gran cantidad de energía a partir de las grasas y las proteínas dándoles una vuelta por el ciclo del ácido cítrico, nada sucede si la glucosa no proporciona el suministro inicial de oxoacetato. Por esta razón, puede decirse de forma justa «las grasas y proteínas arden en una llama de carbohidratos».

Apuntes sobre el caso

15-5 Si las células del músculo de Santo generan ocho moléculas de acetil-CoA a partir de una molécula de ácido graso, ¿cuántas moléculas de NADH se generan a partir de esas ocho moléculas de acetil-CoA?

La fosforilación oxidativa genera la mayor cantidad de energía

Para mantener la contabilidad de la energía producida hasta ahora a partir de una molécula de glucosa, tenemos contabilizados sólo cuatro ATP: la conversión de glucosa en dos piruvatos genera dos ATP y la posterior metabolización de los dos piruvatos genera dos ATP más. La mayor parte de la generación de ATP se produce por *fosforilación oxidativa* en la membrana mitocondrial interna.

La *fosforilación oxidativa* produce ATP utilizando energía de los iones H^+ del NADH y FADH_2 generados durante la glucólisis, la producción de acetil-CoA y el ciclo del ácido cítrico. La parte «oxidativa» del nombre deriva del hecho de que los iones H^+ al final reaccionan con el oxígeno para producir agua. La parte «fosforilación» del nombre hace referencia al hecho de que la energía liberada por las reacciones de $\text{NADH}/\text{FADH}_2$ se utiliza para añadir un fosfato al ADP, convirtiéndolo en ATP.

En la primera fase, **complejos de enzimas respiratorias** especializados del interior de la membrana mitocondrial utilizan NADH y FADH_2 para generar un gradiente de hidrógeno. Recuerde que los FAD y NAD^+ estaban «energizados» por la adición de un átomo de hidrógeno para crear FADH_2 y NADH , y que cada átomo de hidrógeno está formado por un protón, que puede considerarse como un ión de hidrógeno (H^+) y un electrón. Uno de los complejos enzimáticos respiratorios divide cada átomo de hidrógeno en su protón y su electrón (fig. 15-5). Los electrones extraídos de los átomos de hidrógeno pasan de un complejo de enzimas respiratorias a otro, entregando energía a medida que avanzan. La energía liberada por los electrones se utiliza para

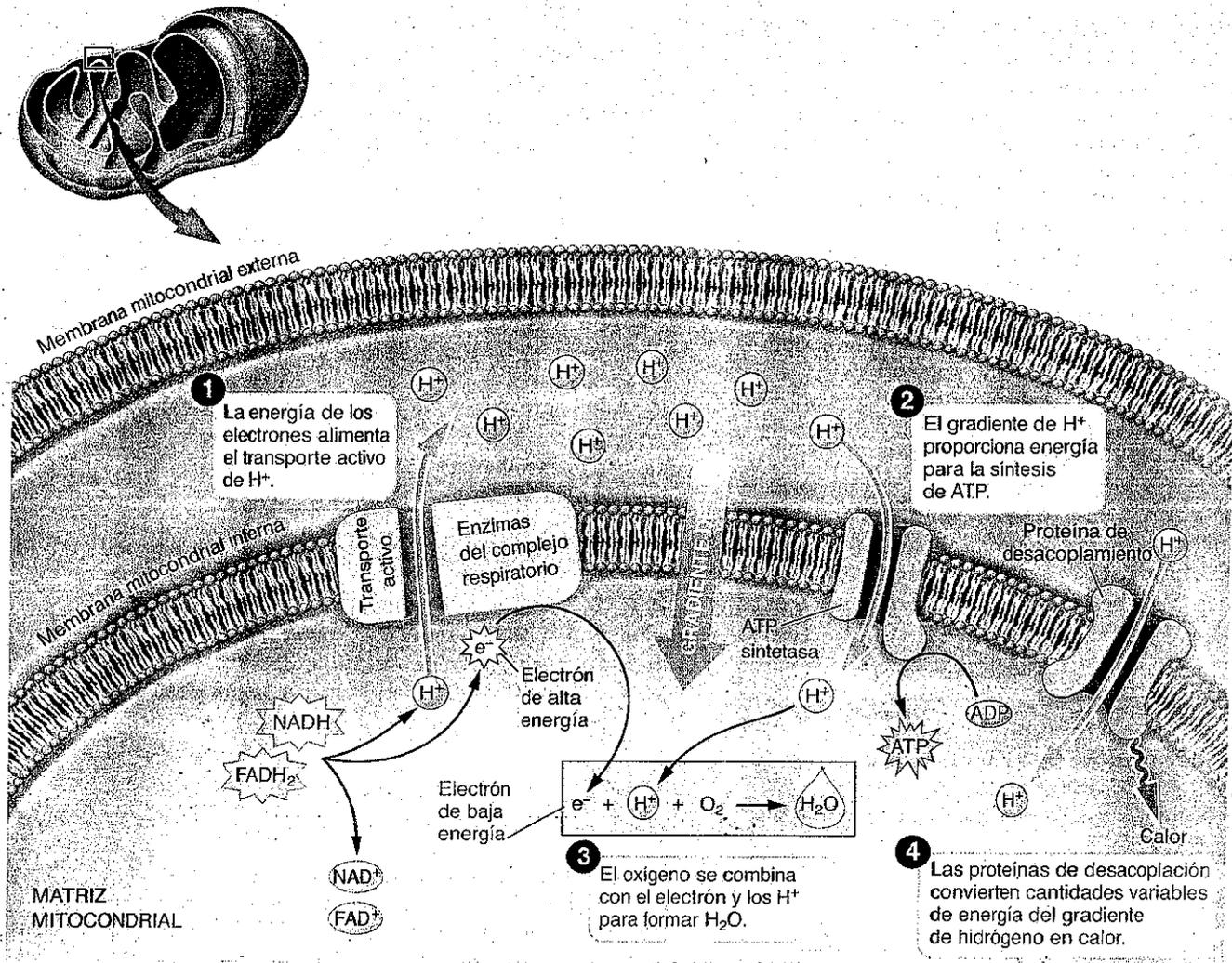


Figura 15-5. Fosforilación oxidativa. NADH y FADH₂ entregan electrones. Los complejos de enzimas respiratorias utilizan la energía de los electrones para impulsar el transporte activo de iones de hidrógeno. La ATP sintetasa utiliza el gradiente de hidrógeno para proporcionar energía para la síntesis de ATP. ¿Que proteína transporta iones de hidrógeno por difusión facilitada, la ATP sintetasa o los complejos de enzimas respiratorias?

bombear los protones (H⁺) desde la matriz mitocondrial al espacio intermembranoso, creando así un gradiente de H⁺ entre el interior y exterior de la membrana interna (fase 1). El resultado neto de estas reacciones es que la energía química de FADH₂ y NADH se ha intercambiado por la energía de un gradiente de H⁺ través de la membrana mitocondrial interna.

El segundo paso utiliza este gradiente para generar ATP. Una proteína especializada de la membrana interna, la ATP-sintetasa, contiene un canal de iones de hidrógeno que permite a los iones H⁺ moverse por su gradiente para volver a la matriz mitocondrial. A medida que los iones de hidrógeno difunden a través del canal y de su gradiente, la ATP sintetasa utiliza la energía de este paso para sintetizar ATP a partir del ADP.

El tercer paso dispone de los jugadores en la fosforilación oxidativa, los electrones pobres en energía y los iones de hidrógeno muy transitados. Estos se combinan con el

oxígeno gaseoso para formar agua. Este paso final es fundamental. Cuando el oxígeno no está presente, el sistema retrocede y no puede producirse la fosforilación oxidativa.

El gradiente de hidrógeno contribuye no sólo a la producción de ATP, sino también de calor. Como cualquier deportista sudoroso sabe, el aumento de la producción de ATP inevitablemente aumenta la producción de calor. Unos canales especializados en la membrana mitocondrial, llamados proteínas de desacoplamiento, permiten que el hidrógeno fugue por su gradiente sin la producción simultánea de una molécula de ATP (fase 4). En vez de ello, la energía del gradiente se «pierde» en forma de calor. Aumentar el número de proteínas de desacoplamiento de la membrana aumenta la producción de calor, pero también disminuye el grado de eficiencia de la producción de ATP. Es decir, el metabolismo de una molécula de glucosa produciría menos ATP, pero más calor.

C
S
A
C
ác
To
ge
de
mi
*Rec
cac
NA
fost
¡R
dec
pro
el o
dur
con
oxi

Re
cada
cacia
altern
utiliza
nera 1
de 2,5
partir

Los
y los
gene
En la f
neran
el ciclo
tocond
la mem

1. Los
dos
tarde
2. Las
FAD

Tabla 15-1

	Glucosa* (produce 2 acetil-CoA)	Acidos grasos (ácido palmítico; produce 8 acetil-CoA)
Glucólisis	2 ATP 2 NADH → 5 ATP	No aplicable
Síntesis de Acetil-CoA	2 NADH → 5 ATP	7 FADH ₂ → 10,5 ATP 7 NADH → 17,5 ATP
Ciclo del ácido cítrico	2 ATP 2 FADH ₂ → 3 ATP 6 NADH → 15 ATP	8 ATP 8 FADH ₂ → 12 ATP 24 NADH → 60 ATP
Total generado de ATP por molécula	32 ATP	108 ATP

* Recuerde que la glucólisis produce dos moléculas de piruvato, cada una de ellas genera una molécula de acetil-CoA. Todo el NADH y FADH₂ se utiliza para la producción de ATP por fosforilación oxidativa.

¡Recuerde! Aunque lo más conveniente es decir que el metabolismo celular utiliza oxígeno y produce dióxido de carbono, en realidad sucede en el orden contrario, el CO₂ se produce antes y durante el ciclo del ácido cítrico, y el O₂ no se consume hasta más tarde, al final de la fosforilación oxidativa, en la mitocondria.

Resulta difícil predecir cuántos ATP se generarán por cada molécula energizada de FADH₂ y NADH porque la eficacia de las mitocondrias es variable y existen algunas vías alternativas que los electrones pueden tomar. La fórmula utilizada generalmente es que cada molécula de FADH₂ genera 1,5 ATP, mientras que cada NADH produce alrededor de 2,5 ATP. La tabla 15-1 cuantifica la generación de ATP a partir de diferentes rutas metabólicas.

Los carbohidratos, los ácidos grasos y los aminoácidos pueden generar energía

En la figura 15-6 se resumen las diferentes vías que generan ATP: la glucólisis, que se produce en el citoplasma; el ciclo del ácido cítrico, que se produce en la matriz mitocondrial, y la fosforilación oxidativa, en la que participa la membrana mitocondrial interna. Tenga en cuenta que:

1. Los carbohidratos sólo participan en la glucólisis; los ácidos grasos y la mayoría de los aminoácidos entran más tarde, por lo general justo antes del ciclo del ácido cítrico.
2. Las moléculas portadoras de electrones (NADH y FADH₂) generadas por la glucólisis y el ciclo del ácido

cítrico se utilizan para generar ATP durante la fosforilación oxidativa.

3. El CO₂ se produce justo antes y durante el ciclo del ácido cítrico, pero no se consume oxígeno hasta la fase final de la fosforilación oxidativa.

Examen sorpresa

15-1 Corregir el término subrayado para que esta afirmación sea verdadera: el NAD⁺ toma un fosfato de los intermediarios metabólicos y lo lleva a la mitocondria.

15-2 ¿Cuál de los siguientes tipos de nutrientes participa en la glucólisis: carbohidratos, proteínas o grasas?

15-3 ¿Puede utilizarse el ácido láctico en la célula muscular que lo produce? Si es así, ¿cómo?

15-4 ¿Entra la parte de la coenzima A de una molécula de acetil-CoA en el ciclo del ácido cítrico?

15-5 ¿Qué proceso genera el mayor número de moléculas de NADH y FADH₂, la glucólisis, el ciclo del ácido cítrico o la fosforilación oxidativa?

15-6 ¿Por qué es necesario el oxígeno para la fosforilación oxidativa?

15-7 Verdadero o falso: todas las moléculas de ATP generadas por degradación de la glucosa se producen durante la fosforilación oxidativa.

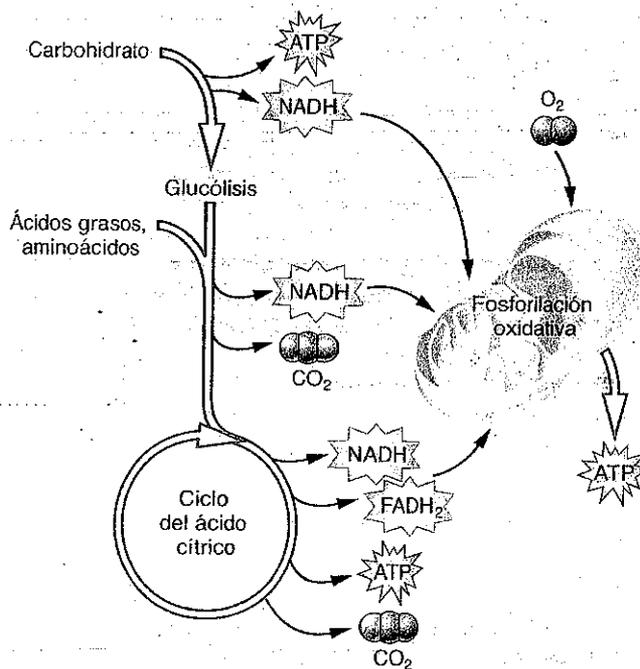


Figura 15-6. Resumen de la generación de ATP. La glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos se introducen en las vías de generación de ATP en diferentes puntos. ¿Verdadero o falso? El ciclo del ácido cítrico genera directamente un ATP por ciclo.

Funciones del hígado en el metabolismo

El hígado se ha denominado el «rey del metabolismo» debido a la variedad de las tareas que realiza y al volumen de productos que procesa. Descompone algunas moléculas (catabolismo), fabrica otras nuevas (anabolismo) y convierte algunos productos en otros. Pero antes de entrar en los detalles metabólicos, revisemos un poco la anatomía y fisiología hepática.

Toda la sangre venosa que sale del intestino se recoge en una red de venas denominada *sistema portal hepático*, que se ramifica en una segunda red de capilares que filtran la sangre a través del hígado, poniéndola en contacto con los hepatocitos. Esta anatomía garantiza que pasen por el hígado todos los carbohidratos y proteínas absorbidos. La grasa procedente del intestino sigue un camino más largo, ya que es absorbida por los vasos linfáticos del intestino que no pasan por el hígado y drena en la circulación sistémica. Así, la grasa es diluida en la sangre sistémica antes de llegar al hígado a través de la arteria hepática. Si es preciso, el hígado descompone las moléculas de los nutrientes, y utiliza los fragmentos para fabricar productos nuevos.

Al pensar en la complejidad del metabolismo hepático de los nutrientes, es importante darse cuenta de que cada nutriente tiene una *forma de almacenamiento* y una *forma utilizable*. Por ejemplo, el hígado y el músculo almacenan carbohidratos en forma de glucógeno, pero la forma utilizable de los carbohidratos es la glucosa. En el caso del metabolismo de la grasa, la forma de almacenamiento son los triglicéridos, que se depositan en el tejido adiposo o en los órganos, pero la forma utilizable son principalmente los ácidos grasos y el glicerol de los triglicéridos, con cantidades menores de colesterol. En el caso de las proteínas, la forma de almacenamiento son proteínas enteras (fibras musculares, albúmina plasmática, enzimas, etc.) y la forma utilizable son los aminoácidos componentes de las proteínas.

Por último, en cierta medida, el hígado puede convertir algunos nutrientes en otros. Por ejemplo, puede convertir aminoácidos en glucosa y glucosa en ácidos grasos.

Apuntes sobre el caso

15-6 Las células musculares de Santo tienen dificultad para almacenar carbohidratos. ¿Cuál es la forma de almacenamiento de los carbohidratos?

El hígado metaboliza las grasas

Recuerde del capítulo 2 que los lípidos son un grupo diverso de macromoléculas. La grasa animal, por ejemplo, la grasa de alrededor de un jugoso corte de carne de vacuno, está formada por triglicéridos (tres ácidos grasos unidos a una molécula de glicerol), por lo que no debería sorprender que la grasa del tejido adiposo humano también esté formada por triglicéridos. La mayoría de las células del cuer-

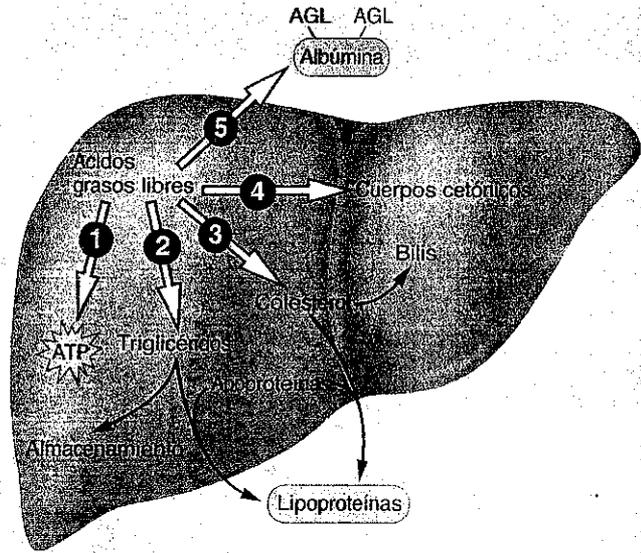


Figura 15-7. Funciones del hígado en el metabolismo lipídico. Los diferentes destinos de los ácidos grasos libres (AGL). Los números hacen referencia al texto. El glicerol (no mostrado) puede utilizarse para generar glucosa o triglicéridos. ¿Cómo viajan los ácidos grasos libres en la sangre?

po pueden metabolizar los triglicéridos, por lo general para obtener energía, y el tejido adiposo almacena y procesa triglicéridos. Sin embargo, el lugar principal de metabolismo de las grasas es el hígado.

Los hepatocitos descomponen los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos libres (AGL). El destino de estas moléculas depende de las necesidades del cuerpo. El glicerol por lo general se reincorpora a los triglicéridos o se convierte en glucosa. En cambio, los ácidos grasos libres puede tener cualquiera de los siguientes cinco destinos (los números corresponden a los de la fig. 15-7). Los AGL pueden ser:

1. Metabolizados por completo para proporcionar ATP a los hepatocitos.
2. Incorporados a los triglicéridos para el almacenamiento en el hígado o la exportación de tejido adiposo y otros tejidos. La síntesis de triglicéridos desde glicerol y ácidos grasos libres se denomina **lipogenia**. Como ya comentamos en el capítulo 14, los lípidos circulan en la sangre dentro de grandes complejos de proteína y lípidos llamados **lipoproteínas**. Las proteínas de transporte especializadas incorporadas en las lipoproteínas se llaman **apoproteínas**.
3. Sintetizados en **colesterol**, que pueden excretarse en la bilis o exportarse a otros tejidos.
4. Convertido en **cuerpos cetónicos**, que son ácidos grasos parcialmente metabolizados, que pueden ser utilizados por el cerebro y el corazón para obtener energía cuando las reservas de glucosa son suficientes.
5. Exportados a otros tejidos en forma de ácidos grasos unidos a la albúmina.

Al igual que la mayoría de las células del cuerpo pueden metabolizar los triglicéridos, también pueden usar áci-

dos g
cardí
ra ge
ácido
gluco
nible

Apu

15-7
cuerp
a parti

El hí
los c

Los ca
fundan
gia del
tos de
El inte
fructos
y fluye

convier
Una
bolism
de la gl
gado ca
la gluco
ción. El
en sang
namient
(paso 2a
la gluco
y, en el c
nando gl

cena glu
el contr
un límite
músculo:
el exceso
a partir c
hacia la s
se muestr
Por el c
gre (gluci
los desco
proceso d
Las nuev
cia la san
(paso 4).

¡Recu
la gluco
en glucó
de la gh

dos grasos libres para la energía. Por ejemplo, el músculo cardíaco y esquelético puede usar ácidos grasos libres para generar ATP. El cerebro, por el contrario, *no puede* usar ácidos grasos libres para obtener energía; depende de la glucosa o de los cuerpos cetónicos cuando no está disponible la glucosa.

Apuntes sobre el caso

15-7 Hay que recordar que la sangre de Santo contenía cuerpos cetónicos. ¿Se generan los cuerpos cetónicos a partir de los carbohidratos o de las grasas?

El hígado metaboliza los carbohidratos

Los carbohidratos de la dieta desempeñan una función fundamental para cumplir con las necesidades de la energía del cuerpo, aproximadamente el 90% de carbohidratos de la dieta se utilizan para la producción de energía. El intestino convierte todos los carbohidratos en glucosa, fructosa y galactosa, que entran en la vena porta hepática y fluyen hacia el hígado, donde la fructosa y galactosa se convierten en glucosa (fig. 15-8, paso 1).

Una de las principales funciones del hígado en el metabolismo energético es la de actuar como un amortiguador de la glucosa. Cuando aumenta la glucosa en sangre, el hígado capta la glucosa de la circulación. Cuando disminuye la glucosa en la sangre, el hígado la devuelve a la circulación. El hígado disminuye las concentraciones de glucosa en sangre mediante la conversión a una forma de almacenamiento, el *glucógeno*, a través del proceso de **glucogenia** (paso 2a, flecha verde). Otros tejidos también disminuyen la glucosa en sangre utilizándola como fuente de energía y, en el caso del músculo esquelético, fabricando y almacenando glucógeno (paso 2b). El músculo, sin embargo, almacena glucógeno para sus fines propios de energía, no para el control homeostático de la glucosa en la sangre. Existe un límite de la cantidad de glucógeno que el hígado y los músculos pueden almacenar o el cuerpo puede utilizar, y el exceso se almacena como grasa: el acetil-CoA producido a partir de la degradación de la glucosa se puede desviar hacia la síntesis de ácidos grasos (paso 3). En la figura 15-7 se muestra el destino de estos ácidos grasos.

Por el contrario, una disminución de la glucosa en la sangre (glucemia) estimula la reacción opuesta; los hepatocitos descomponen el glucógeno almacenado en glucosa, un proceso denominado **glucogenólisis** (paso 2a, flecha roja). Las nuevas moléculas de glucosa formadas se liberan hacia la sangre para restaurar la homeostasis de la glucemia (paso 4).

¡Recuerde! Tenga cuidado de no confundir la *glucogenólisis*, la descomposición de glucógeno en glucosa, con la *glucólisis*, la descomposición de la glucosa.

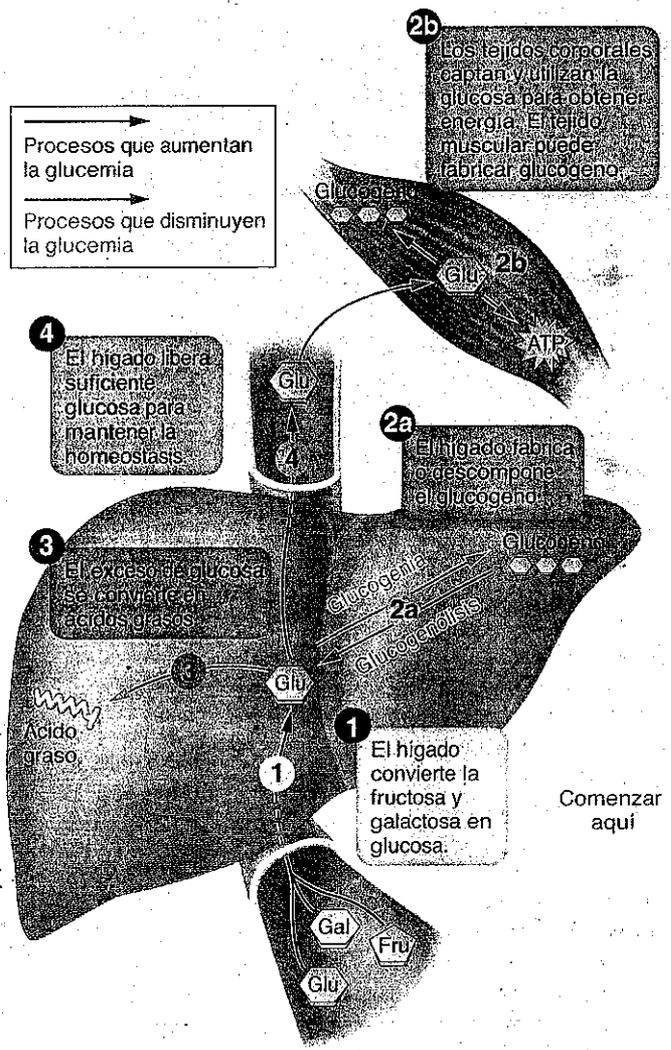


Figura 15-8. El papel del hígado en el metabolismo de los carbohidratos. El hígado almacena el exceso de glucosa en forma de glucógeno o ácidos grasos y la libera al torrente sanguíneo en forma de glucosa cuando la concentración de glucosa en la sangre disminuye. La *glucogenólisis*, ¿aumenta o disminuye las concentraciones de glucosa en la sangre?

Las personas con insuficiencia hepática tienen un mal control de la glucemia. Por ejemplo, después de una comida rica en carbohidratos, la glucemia puede elevarse a cifras diabéticas, ya que el hígado es incapaz de convertir la glucosa en glucógeno y almacenarlo. Por el contrario, después de un ayuno prolongado, la glucemia puede caer a cifras muy bajas porque el hígado no puede convertir el glucógeno en glucosa con la suficiente rapidez.

Apuntes sobre el caso

15-8 La diabetes se asocia a un aumento de la degradación del glucógeno y a una reducción de la síntesis de glucógeno. ¿Qué términos científicos se utilizan para identificar estos dos procesos?

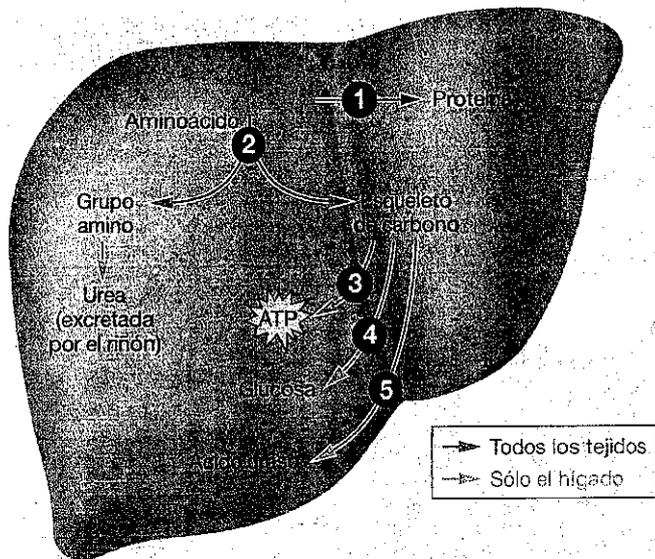


Figura 15-9. Función del hígado en el metabolismo de las proteínas. Los aminoácidos de las proteínas pueden utilizarse para generar nuevas proteínas. De forma alternativa, se convierten en otros tipos de nutrientes para el almacenamiento o energía, o se usan directamente para generar ATP. ¿Cuál es el destino del grupo amino de los aminoácidos?

El hígado metaboliza las proteínas

Hay que recordar que las proteínas son polipéptidos especialmente grandes, largas cadenas de aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos. Casi todas las proteínas de la dieta son digeridas en el intestino a aminoácidos antes de entrar en la sangre portal; sin embargo, unos pocos polipéptidos permanecen, por lo que el hígado finaliza el trabajo descomponiéndolos en aminoácidos. Los tejidos utilizan los aminoácidos de dos formas diferentes: en las reacciones anabólicas que fabrican las proteínas y en las reacciones catabólicas que generan ATP u otros nutrientes (fig. 15-9).

El anabolismo de los aminoácidos genera proteínas

Todos los tejidos utilizan los aminoácidos para construir proteínas (fig. 15-9, 1). Consideremos, por ejemplo, las grandes cantidades de proteínas necesarias para fabricar el tejido muscular. El hígado sintetiza proteínas que se denominan colectivamente como **proteínas hepáticas**. Entre ellas están:

- Albúmina.
- Proteínas de transporte como la transferrina, que transporta el hierro.
- Apoproteínas, que transportan el colesterol, los triglicéridos y los fosfolípidos en paquetes de lipoproteínas.
- Factores de coagulación, como el fibrinógeno.

El hígado tiene que sintetizar cada día una gran cantidad de proteínas porque la semivida de las proteínas plas-

máticas es variable; el fibrinógeno y otros factores de la coagulación es de unos días, la de la albúmina, de aproximadamente una semana. Cuando la función hepática está muy alterada por enfermedades hepáticas como la cirrosis (cap. 14), las cifras de proteínas plasmáticas disminuyen rápidamente. Por ejemplo, la mayor parte de la presión osmótica del plasma está constituida por la albúmina, por lo que las concentraciones bajas de albúmina plasmática permiten que escape líquido de los vasos sanguíneos hacia los tejidos (produciendo edema) o hacia los espacios corporales (causando ascitis). Además, las cifras bajas de factores de coagulación se asocian a hemorragias (p. ej., hematomas o sangrado intestinal).

El catabolismo de los aminoácidos genera ATP y otros nutrientes

Otros tejidos diferentes al cerebro y el corazón pueden metabolizar aminoácidos para obtener energía; los aminoácidos suministran alrededor del 10% al 15% de nuestras necesidades diarias de energía. El primer paso en la degradación (catabolismo) de los aminoácidos es la **desaminación**: la eliminación del grupo amino-NH₂, dejando un esqueleto de carbono (fig. 15-9, 2). Los hepatocitos metabolizan el grupo amino en urea para su excreción por los riñones. El esqueleto de carbono puede ser utilizado para generar ATP entrando en el ciclo del ácido cítrico (3).

El hígado también puede convertir el esqueleto de carbono en otros nutrientes. Particularmente importante es la conversión de los esqueletos de carbono en moléculas de glucosa (4). Este proceso se denomina **gluconeogénesis**, ya que crea (-genia) nuevas (neo-) moléculas de glucosa. Estas moléculas de glucosa pueden utilizarse para reforzar las concentraciones de glucosa en la sangre durante los períodos de ayuno o ser convertidas en glucógeno y almacenadas en el hígado. Por último, el hígado también puede convertir los aminoácidos en ácidos grasos, que pueden ser almacenados como grasa, ya sea en el hígado o en el tejido adiposo (5).

Es importante destacar que el exceso de aminoácidos no puede almacenarse en forma de proteínas. Por ello, consumir más proteínas de las que necesitamos no ayudará a fabricar más músculo: la síntesis de proteínas en el músculo está controlada por la tensión que se ejerce sobre el músculo. Dicho esto, nuestras necesidades de aminoácidos esenciales deben ser proporcionadas por la dieta porque el cuerpo no puede producirlos. Una dieta deficiente en cualquier aminoácido esencial inhibe la síntesis de proteínas. Por ejemplo, en muchas dietas existe un déficit de leucina y se ha demostrado que el consumo de leucina aumenta la síntesis de proteínas musculares.

Agujetas sobre el caso

15-9 La enfermedad de Santo produjo un aumento de la gluconeogénesis. ¿Qué parte de los aminoácidos se utiliza para sintetizar moléculas de glucosa, el esqueleto de carbono o el grupo amino?

Tabl

Estac

Toda:
paraToda:
las prEl híg
destrirEl híg
hasta

El híg

El híg
para fEl híg
otrasMás al
lismo e
realizaEn p
sustan
más all
minas,
hierro
los dep
hígado,
ra el al
ósea paEn s
ga lista
median
es esen
bién sir
procesa
do excr
de dese
hormon
extrae e
de ácido
res son
ces y traEn re
q) es un
y propo
tejidos a
fabricac
vía a tra
ciclaje q

Tabla 15-2. Los estados posprandial y de ayuno

Estado posprandial	Estado de ayuno
Todas las células captan y utilizan glucosa para obtener energía	El cerebro y el corazón captan y utilizan la glucosa para obtener energía; otros tejidos (como el músculo) utilizan ácidos grasos (o aminoácidos) en su lugar
Todos los tejidos utilizan aminoácidos para sintetizar las proteínas necesarias	En el ayuno prolongado, los tejidos descomponen proteínas para generar aminoácidos
El hígado convierte el exceso de aminoácidos en glucosa destinada al almacenamiento	El hígado convierte los aminoácidos en glucosa destinada a los tejidos
El hígado y los músculos convierten la glucosa en glucógeno hasta que se llenan los depósitos de glucógeno	El hígado y los músculos descomponen el glucógeno en glucosa
El hígado convierte el exceso de glucosa en ácidos grasos	El tejido adiposo y el hígado convierten los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol
El hígado y el tejido adiposo unen ácidos grasos (y glicerol) para formar triglicéridos	El hígado convierte los ácidos grasos en cetonas para su uso por el cerebro y el corazón

El hígado tiene otras funciones metabólicas

Más allá de su papel fundamental y diverso en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, el hígado realiza otras funciones.

En primer lugar, es un almacén de una gran variedad de sustancias. Almacena el exceso de carbohidratos y lípidos más allá de su propia necesidad de energía; almacena vitaminas, especialmente vitaminas A, D, E, K y B₁₂, y también hierro en forma de ferritina (cap. 10). La mayoría de los depósitos de reserva corporales de hierro están en el hígado, que añade hierro a la circulación o lo extrae para el almacenamiento según las necesidades de la médula ósea para sintetizar la hemoglobina.

En segundo lugar, el hígado elimina del cuerpo una larga lista de desechos corporales, medicamentos y toxinas mediante su inclusión en la bilis. Recordemos que la bilis es esencial para la digestión normal de la grasa, y que también sirve como un vehículo para la excreción de sustancias procesadas por el hígado en las heces. Por ejemplo, el hígado excreta por la bilis la bilirrubina en sangre (el producto de desecho de la hemoglobina de los eritrocitos muertos), hormonas esteroideas e incluso calcio. Además, el hígado extrae el colesterol de la sangre y lo utiliza para la síntesis de ácidos biliares. Aunque la mayoría de estos ácidos biliares son reabsorbidos por el intestino, otros pasan a las heces y transportan el colesterol hacia el exterior del cuerpo.

En resumen, el hígado tiene tres funciones principales: a) es un centro de información que procesa los nutrientes y proporciona cantidades adecuadas de cada uno a otros tejidos a través del torrente sanguíneo; b) es una planta de fabricación que sintetiza sustancias importantes y las envía a través del torrente sanguíneo, y c) es un centro de reciclaje que recoge los residuos y los desecha.

El hígado dirige el metabolismo de las grasas y los estados de ayuno

Es fácil pensar que cada tipo de nutriente tiene un trabajo determinado: que las proteínas fabrican el músculo, la grasa se almacena como tejido adiposo o que la glucosa es el único combustible que quema el cuerpo. Sin embargo, si la discusión anterior demuestra algo, es que la nutrición es un proceso metabólico muy integrado. El flujo de nutrientes hacia o desde los depósitos y qué nutrientes se metabolizan activamente para obtener energía dependen por completo de una cosa: de si hemos comido o no.

Si ha comido recientemente, se dice que está en **estado posprandial**, en el que los procesos metabólicos trabajan en conjunto para reducir el aumento de la glucemia y para fabricar tejidos. Después del consumo de una comida normal, las moléculas de los nutrientes, aminoácidos, glucosa y ácidos grasos inundan el torrente sanguíneo. En el estado posprandial, las células utilizan los nutrientes que necesitan y almacenan el exceso. Se fabrican tejidos (anabolismo): se forman las membranas celulares y fibras musculares y se satisfacen otros usos no energéticos. Más allá de estas necesidades, el resto se almacena como glucógeno o triglicéridos. Para más detalles, vea la columna izquierda de la tabla 15-2.

¡Recuerde! ¡La síntesis de proteínas para desarrollar músculos más grandes no sólo necesita los nutrientes del estado posprandial, sino también hacer ejercicio! Todos los nutrientes en exceso con el tiempo se convierten en grasa.

Cuando se abstiene de comer entra en **estado de ayunas**, en el que ocurre todo lo contrario: el hígado (especialmente) y otros tejidos trabajan en conjunto para elevar la glucemia. Entre las comidas, los nutrientes dejan de entrar en la sangre desde el sistema digestivo y se produce un descenso en la concentración en sangre de ácidos grasos, aminoácidos y glucosa. La caída de los ácidos grasos y aminoácidos no es especialmente problemática. La glucosa, en cambio, es otra cuestión: el cuerpo satisface sus necesidades energéticas *inmediatas* con la glucosa. El cerebro es especialmente vulnerable debido a que no puede quemar ácidos grasos ni aminoácidos. Cuando la glucosa en sangre es insuficiente, el hígado acelera la conversión de los ácidos grasos en cuerpos cetónicos, que el cerebro utiliza para obtener energía. El cerebro puede satisfacer dos tercios de sus necesidades de energía a partir de cuerpos cetónicos pero, como comentamos en el tema de la diabetes, los cuerpos cetónicos acidifican la sangre y pueden producir problemas. Por tanto, sobre todo en la defensa del cerebro, todos los cambios metabólicos del estado de ayuno trabajan juntos para elevar la glucemia. Si el ayuno se convierte en inanición, el cuerpo en sentido figurado quemará la *casa* (proteína) para proporcionar suficientes aminoácidos para la síntesis de glucosa.

Apuntes sobre el caso

15-10 El hígado de Santo está tratando de aumentar las concentraciones de glucosa en sangre. ¿Esto indica que el hígado está en estado de ayuno o en estado posprandial?

Examen sorpresa

15-8 Indicar la forma principal de almacenamiento de las grasas.

15-9 ¿Qué vaso sanguíneo transporta sangre rica en nutrientes absorbidos directamente al hígado?

15-10 ¿Qué nutriente se convierte directamente en colesterol, la glucosa o los ácidos grasos?

15-11 ¿Cuál es la diferencia entre la glucólisis y glucogenólisis?

15-12 Verdadero o falso: demasiados carbohidratos o proteínas pueden convertirse en ácidos grasos y, finalmente, almacenarse como grasa.

15-13 ¿Dónde se sintetiza la albúmina?

15-14 ¿Qué proceso se vería favorecido en alguien que acaba de comer una comida opípara: la síntesis de glucosa o la síntesis de ácidos grasos?

15-15 En una persona en ayunas, ¿qué fuente de nutrientes prefieren utilizar las células musculares para obtener energía, la glucosa o los ácidos grasos?

15-16 Indicar el proceso que sintetiza nuevas moléculas de glucosa a partir de aminoácidos.

Equilibrio energético

La fisiología humana no ha cambiado mucho al menos en los últimos 100 000 años. En aquel entonces no se conocía la agricultura ni los animales domésticos, y los seres humanos pasaban la mayor parte del día erguidos, caminando hacia los ríos y arroyos para obtener agua, recolectando plantas comestibles y al acecho de las presas. El consumo de carne era escaso y podían pasar varios días entre una comida y otra. Por lo tanto, no debería sorprender que el cuerpo humano haya desarrollado la capacidad de utilizar la energía eficientemente y de acumular todo el exceso de nutrientes ingeridos.

¿Y hoy en día? En los países desarrollados la obesidad se ha convertido en una epidemia; la comida es barata, abundante y sabrosa, y la tecnología ha eliminado la mayor parte del esfuerzo físico del trabajo. En lugar de preocuparnos por dónde encontraremos los próximos puñados de bayas, la persona media se preocupa por el exceso de peso.

No nos imaginaríamos que Einstein aparecería en esta discusión, pero su visión sobre la materia y la energía es importante. Recordemos que Einstein demostró que la materia y la energía no son más que expresiones diferentes de una misma cosa: la energía se puede convertir en materia (lo que ocurre cuando ganamos peso) y la materia se puede convertir en energía (es por lo que el ejercicio «quema» peso). Y cuando se gasta, se producen sólo dos resultados: trabajo y calor. La siguiente ecuación expresa esta idea:

$$\text{Aporte de nutrientes (materia convertible en energía)} = \text{producción de energía (trabajo + calor)} + \text{materia nueva (carbohidratos, grasas y proteínas de las células y tejidos)}$$

La producción de energía (trabajo y calor) nos mantiene vivos, y el exceso se metaboliza en materia nueva: células y tejidos de todo tipo. Si ingerimos más energía de la que gastamos en trabajo y calor, ganamos masa (peso). Si gastamos más energía en trabajo y calor de lo que ingerimos, entonces, como Lizzie en nuestro caso del comienzo de este capítulo, perdemos masa (peso). En resumen, para mantener el equilibrio energético es necesario igualar las entradas con las salidas.

Recordemos que la fosforilación oxidativa produce ATP y calor. El equilibrio entre la producción de ATP y de calor no es constante. Por ejemplo, ciertos tejidos pueden alterar la actividad mitocondrial para producir *menos* ATP y *más* calor por nutriente. Este cambio se describe como la *disminución* de la eficiencia de la producción de ATP, debido a que la mayor parte de la energía contenida en el enlace químico original del nutriente se «pierde» en forma de calor. Sin embargo, como veremos más adelante, este calor residual tiene un papel fundamental en el mantenimiento de una temperatura corporal constante.

Apuntes sobre el caso

15-11 Recordemos que Santo es muy obeso y sigue aumentando de peso. ¿Qué es mayor, su ingreso o su gasto de energía?

El
la
uti
El g
que
gía
y co
(mov

La i
mid
en r
Nues
repo:
Esta
sal
(
ayun
calien
tado

* La
ma
est
gra
* Gé
bre
las
* Ed
sof
ma
* Ge
AT
de ;
bol
má:
que
* Hor
tiro
ATI
sis
* Hac
ción
el m
de e
pro
mer

Apun

15-12
basal d
y edad.
cuerpo
grasa q
obesida

El metabolismo, la digestión y la locomoción utilizan energía

El gasto de energía incluye la *cantidad basal* de energía que el cuerpo gasta para mantenerse con vida, la energía consumida por la *digestión* (sí, la digestión es trabajo y consume energía) y la cantidad gastada en la *locomoción* (movimiento).

La tasa metabólica basal mide las necesidades de energía en reposo

Nuestra tasa de consumo de energía es menor durante el reposo, cuando hay poca actividad aparte de la respiración. Esta tasa es lo que se conoce como la **tasa metabólica basal** (TMB) y se determina en un individuo despierto, en ayunas, en decúbito supino en una habitación templada (no caliente). El metabolismo basal de una persona se ve afectado por varios factores, tales como:

- **La masa corporal magra:** los músculos en reposo queman más energía que la grasa en reposo. Incluso cuando están inactivos, las personas con más músculo y menos grasa tienen un metabolismo basal más elevado.
- **Género:** la TMB es generalmente más alta en los hombres (debido a su mayor masa magra corporal) que en las mujeres.
- **Edad:** las tasas metabólicas disminuyen con la edad, sobre todo debido a la reducción de la masa muscular magra.
- **Genética:** el «grado de eficiencia» de la producción de ATP está controlado por combinaciones específicas de genes. Las personas delgadas suelen tener un metabolismo menos eficaz, produciendo proporcionalmente más calor y menos ATP por cada molécula de nutrientes que las personas gordas.
- **Hormonas:** como se explica más adelante, las hormonas tiroideas modifican la TMB al acelerar la utilización de ATP pero disminuyendo también la eficacia de la síntesis de ATP.
- **Hacer dieta:** hacer régimen supone un grado de inanición lenta. El cuerpo lo reconoce como tal y disminuye el metabolismo basal con el fin de preservar las reservas de energía para su uso futuro. Lo que significa que, tan pronto como se inicia la dieta, se comienzan a quemar menos calorías en el estado basal.

Apuntes sobre el caso

15-12 Los estudios muestran que la tasa metabólica basal de Santo es extremadamente baja para su peso y edad. Teniendo en cuenta sólo el hecho de que el cuerpo del paciente contiene proporcionalmente más grasa que la de una persona más delgada ¿cree que su obesidad tiene influencia en su baja TMB?

La digestión consume energía

Recuerde del capítulo 14 los diversos procesos que son necesarios para digerir los alimentos y absorber los nutrientes. Estos procesos consumen cantidades importantes de energía, en general alrededor de tanto como el 10% de la tasa metabólica basal del individuo.

La locomoción puede controlarse voluntariamente

La *locomoción*, el movimiento del cuerpo, es la única manera en la que podemos influir conscientemente en el balance de energía. Cualquier actividad, ya sea caminar, nadar, conducir un coche o aspirar el suelo, aumentará la tasa metabólica y quemará más nutrientes. La locomoción también incluye movimientos relativamente involuntarios, tales como los movimientos nerviosos o el ritmo al caminar, que también queman calorías.

Existen muchos factores que influyen en la entrada de energía

El hambre que sentimos tras estar sin alimento por un tiempo tiene valor para la supervivencia, pero el hambre no justifica todas nuestras decisiones para comer. De los factores que regulan la ingestión de alimentos, muchos son socioculturales o psicológicos, y no fisiológicos. Considere el exceso de comida que habitualmente consumimos durante una cena social, como la de Navidad, o los alimentos que comemos para «sentirnos bien» durante ciertos períodos de estrés. Aquí, limitaremos nuestro análisis a algunas de las señales fisiológicas que regulan la ingestión de energía, centrándonos en las que los fisiólogos han adquirido más experiencia en los últimos años. Éstas son: la *ghrelina*, la *leptina*, la *colecistocinina*, y la *familia de péptidos YY* (fig. 15-10).

¿Por qué empezamos a comer? La señal más importante parece ser la **ghrelina**, una hormona peptídica producida principalmente por células especializadas en la mucosa del fundus gástrico. El estómago vacío produce una gran cantidad de ghrelina, que circula por la sangre y estimula el hipotálamo que, a su vez, envía señales a la corteza cerebral con una sensación de hambre (fig. 15-10 A). La ghrelina, por lo tanto, es un «iniciador de comer».

¿Por qué dejamos de comer? Un factor es la distensión gástrica, que transmite señales vegetativas sensoriales al cerebro como sensación de plenitud. Otro factor es la *colecistocinina* (CCK), comentada en el capítulo 14. La entrada de alimentos en el duodeno estimula la liberación de CCK por el epitelio intestinal, que entra en el torrente sanguíneo y entre otras cosas, estimula al páncreas para que secrete sus enzimas digestivas. La CCK también actúa sobre el hipotálamo para que disminuya las señales de hambre enviadas a la corteza (fig. 15-10 B). Un tercer factor involucrado cuando dejamos de lado nuestros platos es una hormona llamada *péptido YY* (PYY). Los alimentos en el intestino estimulan la liberación de PYY por la mucosa intestinal, que ejerce una serie de efectos en el intestino y

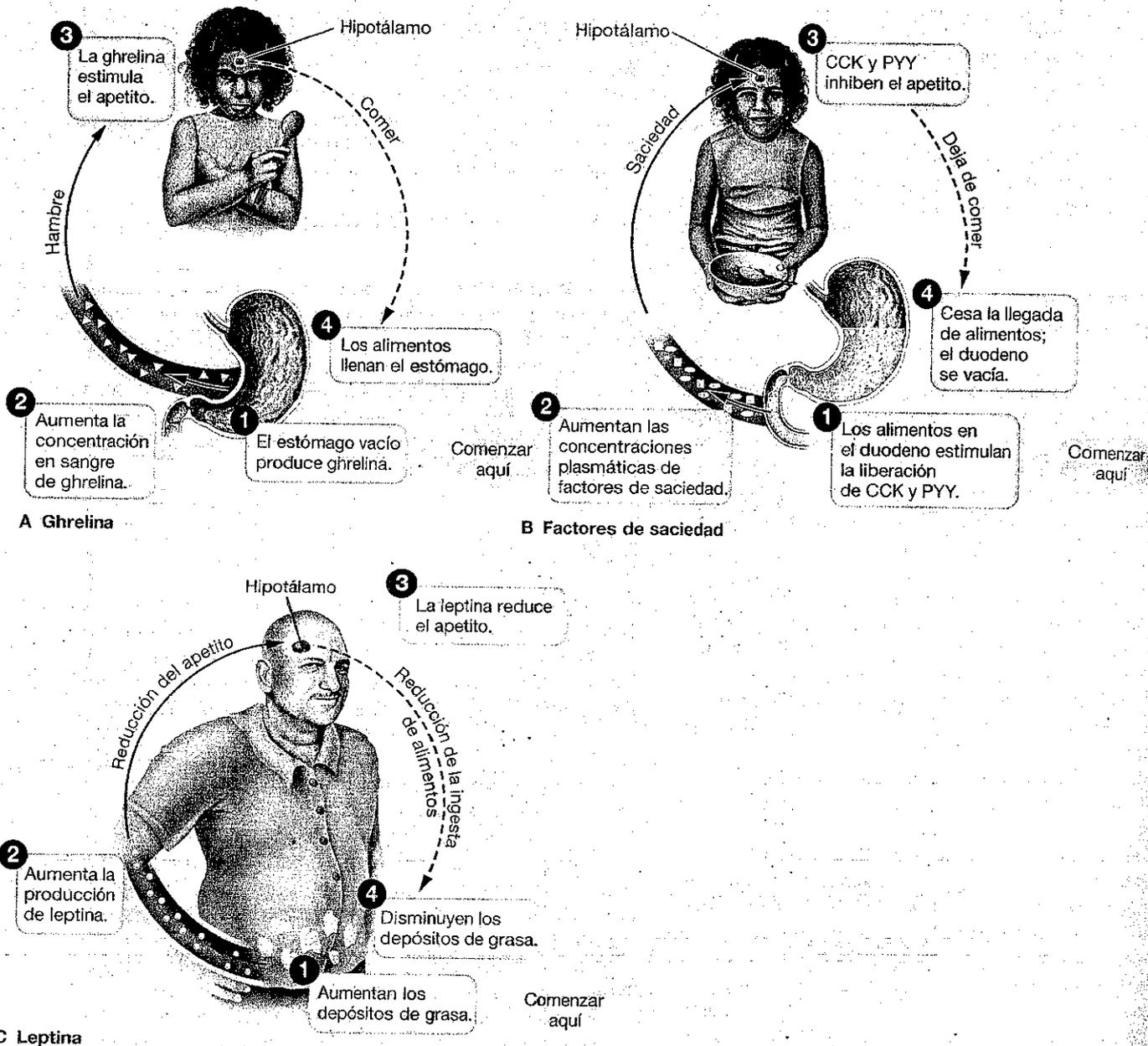


Figura 15-10. Regulación de la ingesta de alimentos. A) La ghrelina activa la sensación de hambre. B) La colecistocinina (CCK) y la hormona péptido YY (PYY) inhiben el hambre. C) La leptina regula el apetito a largo plazo. ¿Cuál de los siguientes se produciría más cuando tenemos hambre, la ghrelina o la CCK?

también inhibe las señales hipotalámicas de hambre. Otros péptidos intestinales y pancreáticos también inducen saciedad en respuesta a la plenitud del sistema digestivo.

¿Qué ocurre con la regulación a largo plazo del apetito, especialmente en relación con la obesidad? Los mecanismos subyacentes no se comprenden del todo, pero es útil imaginar como si el hipotálamo tuviese un «termostato de grasa» ajustado para mantener una cierta cantidad de energía almacenada en forma de grasa. Cuando cambia la cantidad de grasa almacenada, se puede modificar el hambre y el gasto energético. Uno de los indicadores más importantes de los depósitos de grasa son los nive-

les circulantes de leptina, una hormona producida por el tejido adiposo. La leptina actúa sobre el hipotálamo para disminuir las señales de hambre (fig. 15-10 C). Teóricamente, cuanto mayores son los depósitos de grasa, mayor es la concentración en sangre de leptina y menos hambre sentimos. Supongamos, por ejemplo, que usted era una persona sin problemas de peso y se fue de crucero, comió sin precaución, con muy poca actividad física y ha ganado 2,5 kg, la mayor parte de grasa. El aumento de la secreción de leptina por la grasa nueva disminuirá las señales de hambre enviadas por hipotálamo a la corteza y se sentirá menos inclinado a comer hasta que sus reservas de

Ciruj

La ciruj
baros =
son mu
riesgo
aliviarl
cirugía
para la
benefic
segund
mayoría
estadou
sobrep

1. Deriv
(parte
el est
contit
distal
nuev
el duc
de los

2. Dismi
se pue
del es
banda
hacia
encim
resulta
de alin
señal c

Tal vez
reduce el
intestinale
bariátrica
que aún n.
Los reci
procedim
de la band
mínimame
que se intr
abdominal.
laparoscop
skopein = «
laparoscópi

Una ciruj
buen estad
permanente
frecuentes,
nutricionale
(cap. 14



INSTANTÁNEA CLÍNICA

Cirugía para perder peso

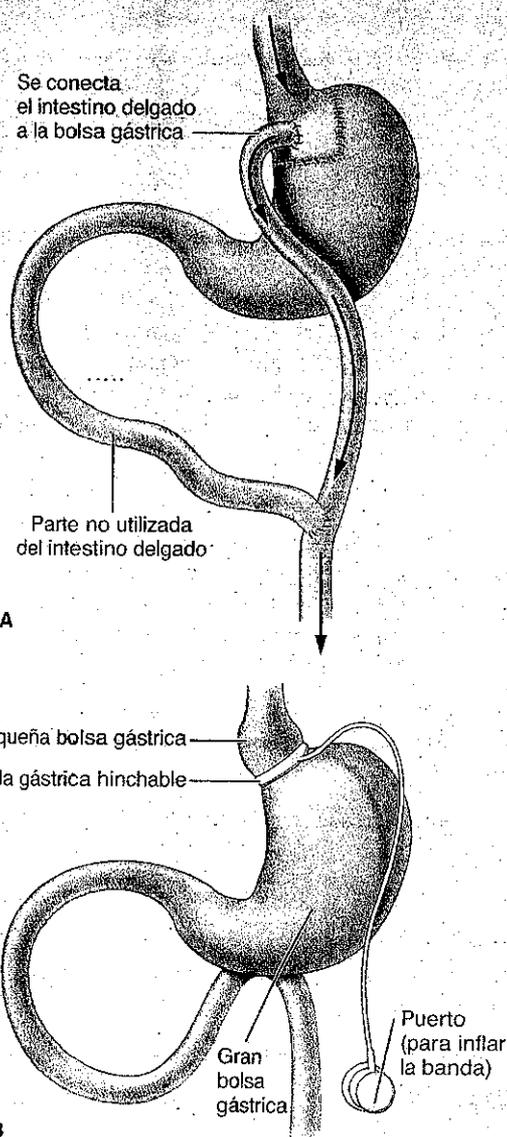
La cirugía para perder peso (*cirugía bariátrica*, del griego *baros* = «peso») es un asunto muy serio porque los riesgos son muy altos: la obesidad es un importante factor de riesgo de muerte prematura, sin embargo, la cirugía para aliviarla también está llena de peligros. No obstante, la cirugía bariátrica es un tratamiento cada vez más común para la obesidad grave por dos razones: en primer lugar, el beneficio por lo general supera los riesgos y la obesidad, en segundo lugar, es una epidemia en Estados Unidos y la mayoría de las sociedades industrializadas: un 25% de los estadounidenses son francamente obesos y otro 33% tiene sobrepeso. La cirugía puede ayudar de dos formas básicas:

1. *Derivando la comida de una parte del intestino delgado* (parte a). En este procedimiento, en primer lugar se cierra el estómago proximal en una pequeña bolsa; a continuación, se secciona el intestino delgado y la parte distal se sutura en la parte lateral de la bolsa gástrica de nueva creación. Esto tiene el efecto de evitar el paso por el duodeno, lo que disminuye la posibilidad de absorción de los alimentos y permite que pasen calorías a las heces.
2. *Disminuyendo el tamaño del estómago* (parte b). Esto se puede hacer de diversas formas, desde extirpar parte del estómago a colocar una especie de cordón (una banda) alrededor de la parte superior que se aprieta hacia abajo, de forma que la parte del estómago por encima de la constricción sea muy pequeña. El resultado es que se necesita una cantidad mucho menor de alimentos para distender el estómago y enviar una señal de «estoy lleno» a la corteza cerebral.

Tal vez el beneficio más importante de la cirugía es que reduce el apetito. Recordemos que los péptidos intestinales como la ghrelina inducen el hambre. La cirugía bariátrica reduce la producción de ghrelina, por razones que aún no comprendemos bien.

Los recientes avances tecnológicos permiten que estos procedimientos, en especial el procedimiento de colocación de la banda (*banding*), puedan realizarse como «cirugía mínimamente invasiva» a través de tubos largos y delgados que se introducen por pequeñas incisiones en la pared abdominal. El término técnico para este enfoque es la *laparoscopia*, que deriva del griego *lapara* = «flanco» y *skopein* = «mirar a». De ahí que el término *banding* laparoscópico haya entrado en nuestro lenguaje.

Una cirugía bariátrica satisfactoria no es garantía de un buen estado de salud o incluso de una pérdida de peso permanente. Las complicaciones postoperatorias son frecuentes, y van desde infecciones a los problemas nutricionales relacionados con el síndrome de dumping (cap. 14). Es más, algunos pacientes no consiguen



Cirugía bariátrica. La cirugía bariátrica es una forma aceptada de tratamiento de la obesidad mórbida.

restringir su ingesta de alimentos de una forma apropiada. Algunos comen muchas comidas pequeñas, tantas que no pueden perder peso o pueden recuperar el peso perdido inicialmente. Otros pueden llenar la pequeña bolsa de tal manera que se distienda, lo que les permite comer con una comodidad cada vez mayor. Con el tiempo, muchos pacientes recuperan el peso que perdieron inicialmente.

grasa y la leptina regresen a su estado anterior. Paradójicamente, muchas personas obesas tienen altas concentraciones sanguíneas de leptina pero siguen comiendo, lo que sugiere que, de alguna manera, son resistentes al efecto de la leptina.

Apuntes sobre el caso

15-13 ¿Cuál de los siguientes ayudaría teóricamente a tratar la obesidad de Santo: un bloqueador de la leptina o una hormona que aumente la respuesta celular a la leptina?

Las vías que regulan el apetito y el peso corporal son complejas y redundantes; sólo hemos tocado ligeramente el tema. Esta complejidad hace que el tratamiento de la obesidad sea muy difícil. Un método probado pero un tanto arriesgado de perder de forma rápida y permanente grandes cantidades de grasa corporal es la cirugía bariátrica, que se comenta en la Instantánea clínica titulada «Cirugía para perder peso».

Examen sorpresa

15-17 Si se acaba de comer una naranja, parte de la energía contenida en la misma se utiliza para el trabajo o se almacena como materia. ¿Para qué se utilizaría el resto de la energía?

15-18 Si medimos la tasa metabólica de una mujer acostada en un cuarto frío, ¿estamos midiendo la tasa de metabolismo basal?

15-19 ¿De qué forma altera la tasa metabólica basal hacer dieta?

15-20 ¿Qué parte de nuestra producción diaria de energía es necesaria para digerir los alimentos?

15-21 ¿Qué hormona estimula la ingesta de alimentos, la ghrelina o la leptina?

15-22 ¿Qué hormonas libera el tejido adiposo, la leptina, la ghrelina o los PYY?

Regulación de la temperatura corporal

La temperatura corporal está regulada en un intervalo limitado, por lo general alrededor de 37 °C, más o menos un grado, para un funcionamiento celular óptimo. Por debajo de 35 °C o por encima de 40 °C, las células comienzan a funcionar significativamente tan mal que puede bastar para causar enfermedad o la muerte. Mantener la temperatura corporal dentro de este intervalo normal tan limitado es responsabilidad del hipotálamo, que contiene un centro de regulación de temperatura que actúa como un termostato de ambiente con un punto de ajuste determinado. Los sen-

sores locales de temperatura del hipotálamo detectan las variaciones de este punto de ajuste en la temperatura de la sangre; también reciben señales nerviosas de los sensores de temperatura de la piel y las estructuras más profundas del cuerpo. A continuación, transmiten las señales homeostáticas a los músculos y otros efectores que aumentan o disminuyen la generación o la pérdida de calor.

Este mecanismo de retroalimentación negativa permite al hipotálamo mantener el punto de ajuste normal de la temperatura en ambientes muy calientes o muy fríos. De hecho, a pesar de los restringidos límites para la función celular, el cuerpo en conjunto puede sobrevivir cómodamente a una temperatura ambiente en un intervalo desde -35 °C a 44 °C o incluso en niveles más extremos, siempre que se lleve la vestimenta adecuada y se tomen las precauciones apropiadas. Antes de comentar la homeostasis de la temperatura, exponemos cómo se mueve el calor entre el cuerpo y el medio ambiente.

La transferencia de calor se realiza mediante cuatro procesos

El calor es una forma de energía atribuible al movimiento de todas las moléculas de una sustancia. Las moléculas del agua caliente o del aire caliente están moviéndose mucho más rápidamente que las del frío. Como todo lo demás, el calor se mueve por un gradiente de caliente (mayor concentración de calor) a frío (menor concentración). El calor puede transferirse de una zona caliente a una fría de cuatro formas (fig. 15-11).

El primero es la transferencia de calor por radiación, es decir, por ondas electromagnéticas como la luz. Pasee en un día frío y soleado y gire su rostro hacia el sol. El calor que se siente se produce cuando los rayos de luz del sol inciden sobre la piel, transfiriendo su energía térmica a la misma. El cuerpo también pierde calor por radiación, pero estas ondas electromagnéticas pertenecen al espectro infrarrojo,

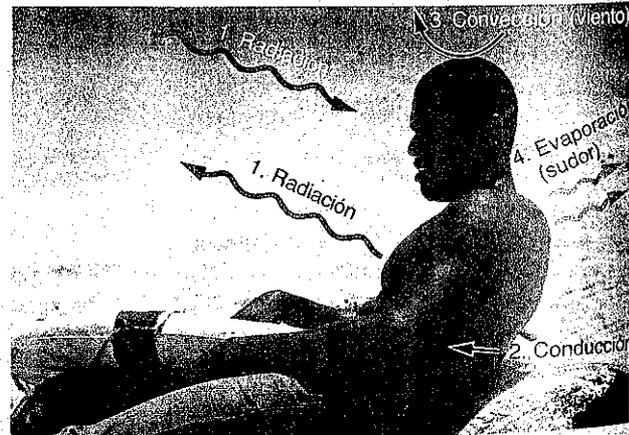


Figura 15-11. Transferencia de calor. Transferencia de calor entre el ambiente y el cuerpo por cuatro mecanismos diferentes. En esta figura, ¿cuál de los mecanismos de transferencia de calor están añadiendo calor al cuerpo?

por
si n
los
osc
quie
E
por
activ
mole
Si no
tra p
E.
por
En la
un g
calor
re ca
y es
el air
fierte
Po
ce po
culas
en va
energ
porar
ción d
por la
de la t
por la
ración
de cal
yor es
(satura
refresc
lumen
cuerpo
el aire,
paso, e
cluso e
500 ml
poració
ción de
El ca
el ambi
ejemplo
trabaje
sangre y
puede p
ción, co

Apun

15-14 A
Santo su
con un p
Argumer

por lo que no son apreciables a simple vista. Sin embargo, si nos ponemos unas gafas de visión nocturna sensibles a los infrarrojos, aparecerán seres humanos brillantes en la oscuridad. La transferencia de calor por radiación no requiere contacto entre el origen y el receptor.

En segundo lugar se encuentra la transferencia de calor por **conducción**, lo que se consigue cuando las moléculas activas de alta energía de un objeto caliente chocan con las moléculas más lentas de un objeto más frío y las aceleran. Si nos tumbamos sobre una roca calentada por el sol, nuestra piel se calentará por conducción.

En tercer lugar se encuentra la transferencia de calor por **convección**, una forma modificada de la conducción. En la convección, una estructura sólida pierde calor hacia un gas o líquido, que a continuación se aleja, llevándose el calor de dicha estructura. Por ejemplo, el músculo transfiere calor a la sangre por convección, que continúa fluyendo y es sustituida por sangre nueva más fría. La piel calienta el aire adyacente, a continuación una brisa aleja el aire caliente y lo sustituye por aire más frío.

Por último, la transferencia de calor también se produce por **evaporación**, un proceso mediante el cual las moléculas de agua líquida pasan hacia el aire para convertirse en vapor. Un ejemplo es el sudor: al igual que se necesita energía para hervir el agua, se necesita energía para evaporar el sudor, y el calor que se consume en la evaporación del agua hace que se enfríe la piel. La pérdida de calor por la sudoración es una parte muy importante del control de la temperatura corporal. La pérdida potencial de calor por la evaporación es considerable. Sin embargo, la evaporación precisa gradientes de agua al igual que gradientes de calor; cuanto más caliente y más seco está el aire, mayor es la evaporación. Cuando el aire ambiental es húmedo (saturado con vapor de agua), nuestros cuerpos no pueden refrescarse de forma eficiente, independientemente del volumen de sudor que produzcamos, porque sólo enfría el cuerpo el sudor que se *evapora*, y cuanto más húmedo está el aire, más lentamente se evapora el sudor. Dicho sea de paso, el sudor es sólo un mecanismo de evaporación; incluso en las condiciones más frías, perdemos alrededor de 500 ml de agua todos los días a través de la piel por la evaporación de la transpiración insensible y por la evaporación de vapor de agua por el aliento.

El calor se transfiere desde el interior del cuerpo hacia el ambiente por una combinación de estos procesos. Por ejemplo, considere el calor producido por un músculo que trabaje duro, como el corazón. Este calor se transfiere a la sangre por conducción, va hacia la piel por convección y se puede perder en el medio ambiente por radiación, conducción, convección o evaporación.

Apuntes sobre el caso

15-14 Al igual que la mayoría de las personas obesas, Santo suda mucho y siempre está limpiándose la cara con un pañuelo. ¿Enfría el cuerpo limpiar el sudor? Argumente su respuesta.



A Situaciones de frío



B Situaciones de calor

Figura 15-12. Termorregulación. A) En condiciones de frío, las respuestas fisiológicas y conductuales limitan la pérdida de calor y generan calor metabólico adicional. B) En condiciones de calor, la sudoración y la vasodilatación periférica ayudan al cuerpo a eliminar tanto calor metabólico como el calor absorbido de la radiación solar. ¿Cómo se enfría el cuerpo con el sudor, por conducción o por evaporación?

Los ambientes fríos estimulan la retención de calor

Los ambientes fríos producen respuestas fisiológicas y conductuales para limitar la pérdida de calor (fig. 15-12 A). Cubrir la superficie del cuerpo con ropa de aislamiento limita

la pérdida de calor por radiación, conducción y convección. La ropa aislante de plumón o polifibra o vestir con múltiples capas proporciona el mejor aislamiento, ya que queda aire atrapado entre las plumas o las capas de ropa. El aire conduce muy mal el calor, así que el calor nunca escapa al ambiente.

Las respuestas fisiológicas limitan la pérdida de calor y, en cierta medida, estimulan la producción de calor. En el ambiente frío, el hipotálamo envía señales a la piel y vasos sanguíneos para que se contraigan, lo que limita el flujo sanguíneo de la piel y la posibilidad de que la sangre pierda calor por la piel. Pero la piel está diseñada para funcionar a bajas temperaturas, y no sufre ningún efecto nocivo hasta que se expone por determinado tiempo a temperaturas del aire próximas a la congelación. Cuando el flujo sanguíneo no puede mantener la temperatura de los tejidos por encima de 0 °C, se produce la congelación de los tejidos. Se congela el citoplasma de la célula, los cristales de hielo rompen las membranas celulares y se produce la muerte celular. Cuando hay viento fuerte, que maximiza la convección, y la ropa está húmeda, que maximiza la evaporación, aumenta el riesgo de congelación.

Cuando las respuestas conductuales y vasculares no consiguen mantener la temperatura corporal, el hipotálamo estimula otras respuestas homeostáticas para tratar de aumentar al máximo la generación de calor (*termogenia*). Los *escalofríos* son contracciones musculares involuntarias sin dirección, y por tanto no eficientes mecánicamente; generan calor a partir de la actividad muscular. Las hormonas tiroideas y las señales del sistema nervioso simpático pueden aumentar la termogénesis sin escalofríos, sobre todo en los recién nacidos. La *termogénesis sin escalofríos* se basa en la respiración mitocondrial para generar calor, pero no utiliza contracciones musculares. En cambio, la cadena transportadora de electrones de la fosforilación oxidativa mitocondrial se modifica ligeramente para producir menos calor y más ATP por cada transferencia de electrones de alta energía.

Los ambientes calurosos estimulan la pérdida de calor

El tiempo cálido plantea desafíos especiales para la regulación del calor. El cuerpo debe disipar el calor obtenido de la radiación solar y las reacciones metabólicas. Sin embargo, el aumento de la temperatura ambiente minimiza o incluso invierte el gradiente de temperatura entre el cuerpo y la atmósfera, reduciendo la eficacia de todos los modos de pérdida de calor (fig. 15-12 B). Entonces, ¿cómo nos mantenemos fríos?

Podemos recordar los principales mecanismos de pérdida de calor imaginando personas que hacen ejercicio en un ambiente caluroso; estarán rojas y sudorosas. El enrojecimiento refleja pérdida de calor. A medida que aumenta la temperatura de la sangre (del cuerpo), el hipotálamo envía señales vegetativas para dilatar los vasos sanguíneos de la piel. Fluye más sangre a la piel, desde donde puede perderse calor hacia el ambiente por radiación y convección. La sudoración permite la pérdida de calor por evapo-

ración. Cuando no se evapora el sudor porque el ambiente es demasiado húmedo, o si gotea del cuerpo o se seca con una toalla, el cuerpo pierde agua pero se mantiene caliente.

Cuando el cuerpo no pierde calor con la misma velocidad que se genera, la temperatura corporal se eleva. En el *agotamiento por calor*, la temperatura corporal supera los 39,5 °C en ausencia de otra enfermedad o infección. Las personas que lo sufren sudan profusamente pero con un coste, pierden líquido, lo que da lugar a una volemia y una presión arterial bajas. El *golpe de calor* consiste en una temperatura corporal de más de 41 °C en ausencia de una enfermedad subyacente. La deshidratación se vuelve tan grave que el sudor se ralentiza o se detiene, cesa la pérdida de calor por evaporación, el hipotálamo deja de funcionar de forma adecuada y la temperatura corporal se eleva fuera de control. Si no se trata, el golpe de calor es invariablemente mortal. Incluso cuando se trata correctamente, la tasa de mortalidad está cerca del 50%.

Vestir ropa adecuada puede ayudar a los esfuerzos de enfriamiento del cuerpo. La piel absorbe grandes cantidades de calor radiante del sol; por tanto, la ropa blanca reflectante reduce considerablemente la ganancia de calor por radiación. La ropa holgada permite que las corrientes de aire entren en contacto con la superficie de la piel, permitiendo la pérdida de calor por convección y la pérdida de calor por evaporación. La frecuencia relativa de muerte por golpe de calor entre los jugadores de fútbol en partidos de exhibición durante el verano pone de relieve la importancia de la ropa adecuada al hacer ejercicio en ambientes calurosos. Los uniformes de fútbol son voluminosos, ajustados y están hechos de poliéster no transpirable. Esta combinación retarda el movimiento del aire y atrapa el calor y la humedad, creando una capa de aire caliente y húmedo sobre la piel. Se reduce la pérdida de calor por radiación, evaporación y convección. En esas circunstancias, con una temperatura ambiente de 32 °C, la temperatura central de un jugador de fútbol haciendo ejercicio con el uniforme completo puede elevarse desde lo normal a 39 °C en 30 min.

Hipertermia

La hipertermia es un aumento de la temperatura corporal por encima del intervalo normal, pero el concepto de «normal» varía más de lo que pueda pensarse. Puesto que son profundos y realizan una gran cantidad de trabajo, los órganos centrales del cuerpo como el hígado y los músculos mantienen una temperatura ligeramente superior a la temperatura de órganos más superficiales como, por ejemplo, la piel. Es más, la temperatura en el recto, que es donde se suele medir la temperatura en los niños pequeños, es aproximadamente 1 °C superior a la temperatura oral. Por último, la temperatura normal del cuerpo varía de una persona a otra. Aun así, una definición útil de *hipertermia* es una temperatura corporal superior a 38 °C.

Sólo hay dos razones fundamentales para la hipertermia:

1. *El cuerpo es incapaz de disipar el calor tan rápido como se genera.* En este caso, la situación habitual es un clima cálido y húmedo, deshidratación y trabajo duro.

2.

EX SOL

de fo
¿Qué
15-25
15-26
15-27
es má
por ca

Pán

El rest
crinas
sangre
La p
porción
14 que
masa d
tos que
pancre:
de tejid
Langerl
hormon
El pá
tábolica
creático
informa
gre (fig.
minan n
del para
control
vez sean
la vida. I
relevante
Las cé
predo

2. El punto regulador hipotalámico se mueve a un punto más alto. En este caso, alguna patología hace que el termostato hipotalámico se reajuste a una temperatura demasiado alta, una afección conocida como **fiebre**. La causa más frecuente es la lesión de los tejidos, la inflamación o ambas, que producen la liberación de moléculas de señalización de las células lesionadas o muertas que restablecen el punto de ajuste hipotalámico. Sin embargo, algunos patógenos, ciertas bacterias en particular, contienen moléculas similares y las liberan durante la infección. Finalmente, las patologías tóxicas del cerebro pueden causar disfunción hipotalámica.

Examen sorpresa

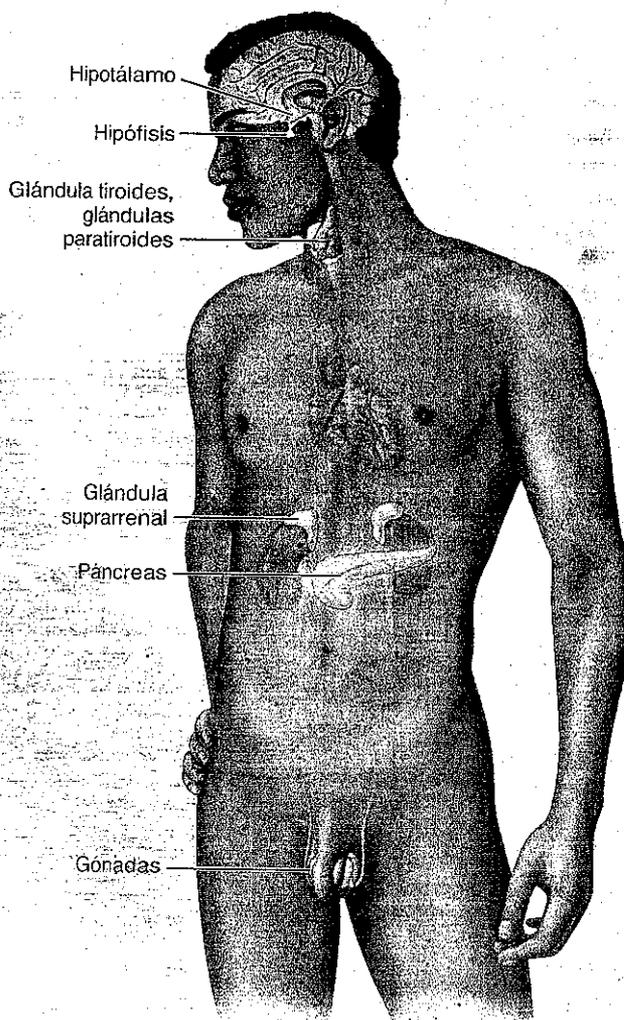
15-23 ¿Qué forma de transferencia de calor se produce entre un sólido y un líquido o un sólido y un gas?

15-24 Las personas mayores no sudan de forma tan eficaz como las personas jóvenes. ¿Qué modo de transferencia de calor se verá afectada?

15-25 ¿Calienta o enfría el cuerpo la termogenia?

15-26 Una persona está roja y sudorosa. ¿Por qué?

15-27 ¿Qué trastorno relacionado con el calor es más grave, el golpe de calor o el agotamiento por calor?



Páncreas endocrino

El resto de este capítulo se centra en las **glándulas endocrinas**: órganos diferenciados que secretan hormonas en la sangre. Se muestran en la figura 15-13.

La primera glándula endocrina que se comentará es la porción endocrina del páncreas. Recuerde del capítulo 14 que el páncreas exocrino, aproximadamente el 99 % de la masa del páncreas, secreta los jugos digestivos en conductos que drenan en el intestino. El 1 % restante de la masa pancreática consiste en pequeñas agrupaciones dispersas de tejido endocrino llamadas *islotas del páncreas* (*islotas de Langerhans*). Los islotas pancreáticos sintetizan y secretan hormonas directamente en la sangre.

El páncreas endocrino regula muchas de las rutas metabólicas comentadas en este capítulo. Los islotas pancreáticos tienen una rica vascularización, lo que les lleva información sobre las concentraciones de glucosa en sangre (fig. 15-14 A). Además, en las células de los islotas terminan neuronas tanto del sistema nervioso simpático como del parasimpático, lo que permite un nivel adicional de control nervioso. Los islotas pancreáticos endocrinos tal vez sean pequeños, pero son poderosos y necesarios para la vida. Dos tipos de células de los islotas pancreáticos son relevantes en este caso (fig. 15-14 B):

* Las células β , que liberan *insulina*, una hormona que predomina en el estado posprandial.

Figura 15-13. Sistema endocrino. Los órganos del sistema endocrino son glándulas que liberan sus secreciones directamente al torrente sanguíneo. ¿Cómo se denominan las secreciones de las glándulas endocrinas?

Las células α , que liberan *glucagón*, una hormona que predomina en el estado de ayuno.

Estas dos hormonas interactúan de forma antagonista para mantener casi constante las concentraciones de glucosa en sangre (70-110 mg/dl de sangre). Es importante destacar que el páncreas produce glucagón e insulina de forma continua. Es la proporción de la producción de estas dos hormonas la que regula el metabolismo de los nutrientes.

La insulina predomina en el estado posprandial

La **insulina** es la hormona de la glucosa en la abundancia; en efecto, su mensaje a las células del cuerpo es «usar la glucosa para el gasto energético y almacenar todo lo demás».

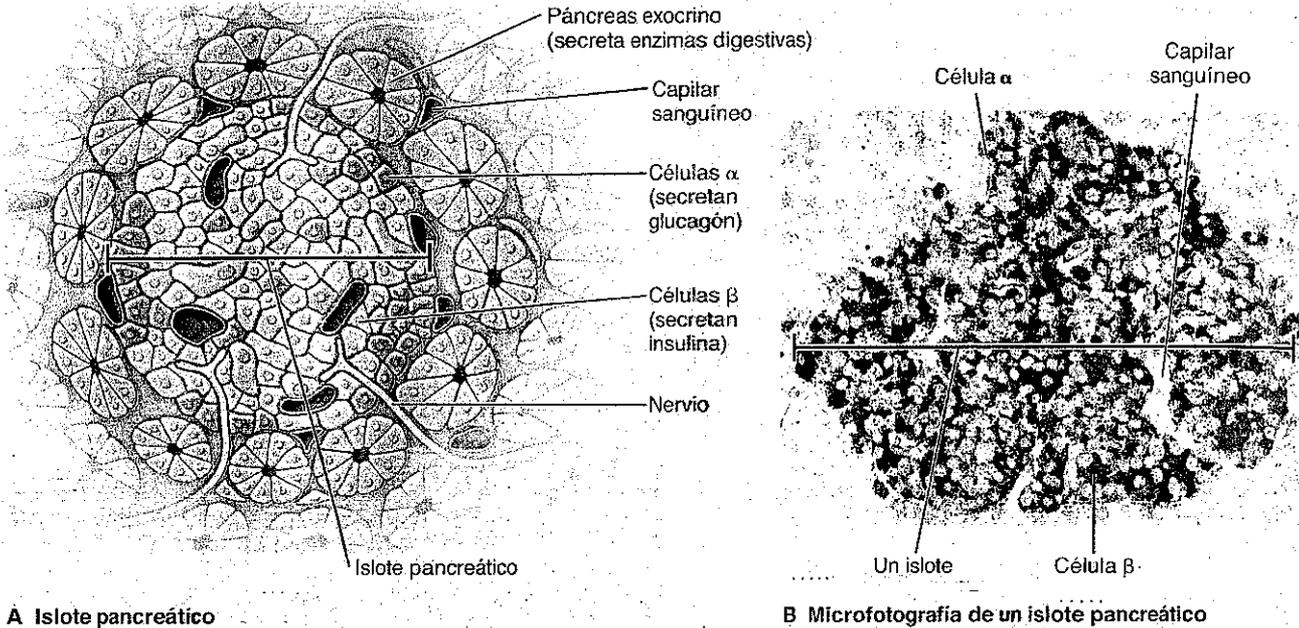


Figura 15-14. Páncreas endocrino. A) Cada islote pancreático contiene células α y β . B) Esta microfotografía de los islotes pancreáticos muestra las células α de color rosado-violáceo y las células β de color marrón rojizo. ¿Qué hormona secreta las células β ?

La abundancia de nutrientes estimula la secreción de insulina

La producción y liberación de insulina aumenta en respuesta a las señales que indican abundancia de nutrientes. Estas señales son las siguientes (fig. 15-15, izquierda):

- **Hormonas intestinales**, como el péptido inhibidor gástrico (GIP, *gastric inhibitory peptide*). Estas hormonas se secretan cuando la comida está en el intestino, incluso antes de que se produzca la absorción de nutrientes. Estas hormonas intestinales son responsables de aproximadamente el 50% de la producción de insulina posprandial.
- **Alta concentración de glucosa en sangre** como consecuencia de los nutrientes absorbidos. En el apartado siguiente, observe que las acciones de la insulina reducen las concentraciones de glucosa en sangre, lo que inhibe la secreción de insulina en un circuito de retroalimentación negativo clásico.

La insulina favorece el uso y almacenamiento de nutrientes.

La insulina, a su vez, actúa sobre varios órganos del cuerpo para estimular la captación, el uso y almacenamiento de nutrientes. Estas acciones incluyen (fig. 15-15, izquierda):

1. **La insulina estimula la captación de glucosa por las células grasas y las células musculares.** En ausencia de insulina, las células de estos tejidos no pueden extraer la glucosa de la sangre porque sus transportadores de glucosa están encerrados en el interior de la célula. La insulina estimula el movimiento de estos transportadores hacia la membrana celular, donde permiten que la glucosa entre en las células. La captación de glucosa en

el músculo en ejercicio no es insulino-dependiente: los cambios en las células del músculo en ejercicio favorecen el movimiento de los transportadores de glucosa desde el interior de la célula a la membrana celular. El hígado, el cerebro y los riñones son igualmente expertos en la importación de glucosa, con independencia del estado de la insulina.

2. **La insulina estimula la utilización de la glucosa.** La insulina activa las enzimas que participan en la degradación de la glucosa para obtener energía (glucólisis) y en el almacenamiento de glucosa como glucógeno (glucogenia). También inhibe las enzimas que aumentan la producción de glucosa a partir de aminoácidos (gluconeogenia) y/o de glucógeno (glucogenólisis).
3. **La insulina estimula la síntesis de grasa e inhibe el catabolismo de las grasas.** La insulina «asume» que el cuerpo ha absorbido suficiente glucosa para satisfacer las necesidades de energía, por lo que favorece el almacenamiento de grasa mediante la inhibición de la degradación de los triglicéridos en ácidos grasos libres y el uso de ácidos grasos para obtener energía. Del mismo modo, favorece la conversión de glucosa y aminoácidos en ácidos grasos, y también la síntesis de triglicéridos a partir de ácidos grasos y glicerol.
4. **La insulina promueve la síntesis de proteínas.** La presencia de la insulina estimula a las células, especialmente del hígado y músculo, para fabricar cualquier proteína que necesiten a partir de la reserva de aminoácidos. El exceso de aminoácidos se convierte en ácidos grasos y se incorpora a las grasas.

Las acciones 1 y 2 promueven el uso de glucosa y glucógeno para producir energía, evitando así quemar tejidos.

Figura 1.
anabolis
¿Qué ho

Las acci
tanto, el
tinuació
glucosa

El glu
en el

El gluc
las célul
las activ
nes de g
tante, las
que las d
mo de m
bolismo.
como la r
sencia de
efecto, el

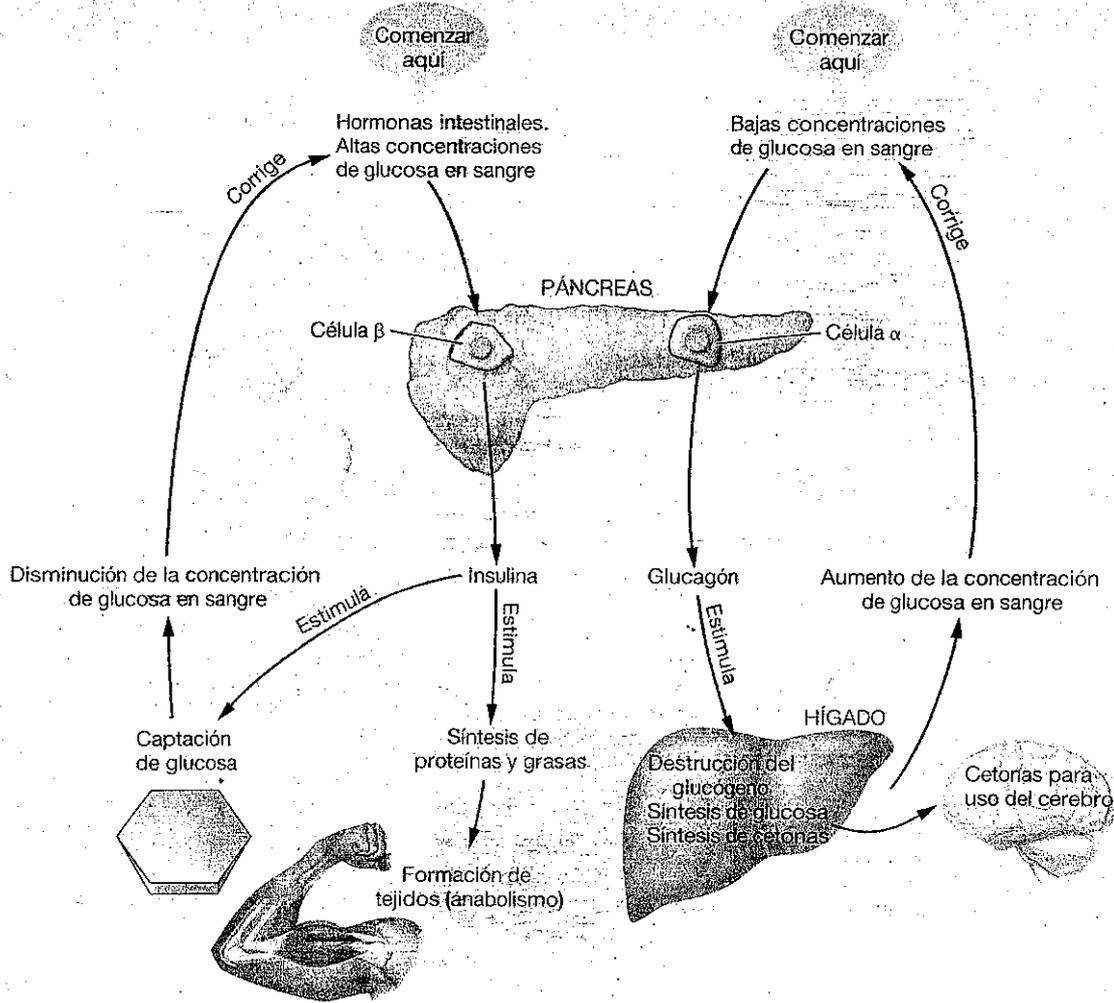


Figura 15-15. Insulina y glucagón. La insulina y el glucagón regulan la homeostasis de la glucosa. La insulina también favorece el anabolismo (construcción de tejido), pero el glucagón no promueve el catabolismo (destrucción del tejido) en la misma medida. ¿Qué hormona estimula la síntesis de glucosa, el glucagón o la insulina?

Las acciones 3 y 4 favorecen la fabricación de tejidos. Por tanto, el efecto neto es *anabólico*. Como se muestra a continuación, cuando la insulina está ausente o no es eficaz, la glucosa en sangre se eleva demasiado.

El glucagón predomina en el estado de ayuno

El **glucagón** es el contrario de la insulina; se libera por las células α del páncreas entre las comidas, y promueve las actividades celulares que aumentan las concentraciones de glucosa en la sangre (fig. 15-15, derecha). No obstante, las acciones del glucagón son mucho más limitadas que las de la insulina; el glucagón no favorece el catabolismo de manera tan eficaz como la insulina promueve el anabolismo. Muchas de las características del estado de ayuno, como la reducción de la síntesis de proteínas, reflejan la ausencia de insulina en lugar de la presencia de glucagón. En efecto, el mensaje de glucagón a las células del cuerpo es

«guardad los nutrientes para el cerebro si podéis, pero no es una emergencia».

El ayuno estimula la producción de glucagón

La secreción de glucagón aumenta en respuesta al déficit de nutrientes. El detonante más importante para el aumento de la secreción de glucagón en las células α es una caída en la concentración de glucosa en sangre por debajo de 100 mg/dl.

El glucagón favorece la síntesis de glucosa y de cuerpos cetónicos

A diferencia de los efectos generalizados de la insulina, las acciones del glucagón están en gran parte limitadas al hígado. En el hígado, el glucagón estimula:

1. La *degradación del glucógeno en glucosa* (glucogenólisis) a partir de las reservas de glucógeno hepático.

Tabla 15-3. Comparación de los tipos de diabetes 1 y 2

Criterio	Tipo 1	Tipo 2
Edad de inicio	Generalmente adolescencia	Generalmente adultos, pero prevalencia creciente en niños
Rapidez e intensidad en el inicio	Rápida, grave	Lenta, sutil
Peso corporal	Normal o disminuido	Generalmente sobrepeso u obesidad
Influencia genética	Menos del 20% de los pacientes	Más del 60% de los pacientes
Causa subyacente	Déficit de insulina; destrucción autoinmunitaria de las células pancreáticas	Resistencia de los tejidos al efecto de la insulina; relacionada con aumento de los depósitos adiposos
Concentración plasmática de insulina	Disminución acusada	Inicialmente aumentada; disminuye en la diabetes de tipo 2 avanzada
Episodios de cetoacidosis	Periódicos	Poco frecuentes
Tratamiento	Insulina, dieta, ejercicio	Inicialmente, pérdida de peso (dieta y ejercicio) Secundario: fármacos hipoglucemiantes orales Final: insulina
Prevalencia	10% de todos los diabéticos	90% de todos los diabéticos

2. *La creación de glucosa a partir de aminoácidos (gluconeogénesis).*

Los pasos 1 y 2 aumentan la concentración sanguínea de glucosa.

3. *Producción de cuerpos cetónicos a partir de los ácidos grasos (cetogénesis).* La cetogénesis se inicia sólo después de aproximadamente 8 h de ayuno. El cerebro utiliza los cuerpos cetónicos producidos para obtener energía.

Durante el estado de ayuno, la secreción de insulina disminuye de forma significativa. Sin insulina que estimule los procesos anabólicos, la disponibilidad de aminoácidos y ácidos grasos aumenta. El glucagón favorece la conversión de los aminoácidos y ácidos grasos disponibles en glucosa y cuerpos cetónicos, respectivamente. Sin embargo, el glucagón no altera de forma directa la síntesis o la degradación de las grasas o las proteínas.

El déficit de insulina da lugar a la diabetes mellitus

La **diabetes mellitus** es el resultado de un déficit de la *producción* o de la *acción* de la insulina. Como consecuencia, la glucosa en sangre se eleva demasiado.

El nombre *diabetes mellitus* deriva de uno de sus signos más importantes: la producción de grandes volúmenes de orina dulce. Diabetes deriva del griego *diabainein*, que significa «pasar por», y del latín *mellitus*, que significa «dulce»; por lo que «la dulzura que pasa por» es un nombre muy adecuado. La orina diabética es dulce porque la glucosa en sangre se eleva a una concentración muy elevada,

más alta de lo que el riñón puede manejar, y parte de ella se vierte en la orina.

La destrucción autoinmunitaria (cap. 12) de las células β del páncreas representa el 10% de los casos y se denomina **diabetes de tipo 1**. Generalmente se desarrolla en la infancia o en la edad adulta temprana. Mucho más frecuente (90%) es la **diabetes de tipo 2**, que refleja una resistencia de las células diana al efecto de la insulina. Es decir, las células diana no responden a la insulina debido a un problema con los receptores de insulina o con las vías de señalización. La obesidad es una causa de la diabetes de tipo 2, pero no de tipo 1. En la tabla 15-2 se presenta una comparación de los dos tipos.

Estudio del caso

Cetoacidosis diabética: el caso de Santo G.



Santo tiene diabetes de tipo 2 como resultado de una susceptibilidad genética junto con el exceso de grasa corporal. Las células de Santo no son muy sensibles a la insulina, por lo que se necesita una dosis de insulina demasiado elevada para que sus células respondan. Si Santo no se pone inyecciones de suplementos de insulina, muchas de las células de su cuerpo (especialmente las células musculares) no pueden captar y quemar la glucosa (fig. 15-16). Su cerebro y su corazón todavía pueden usar la glucosa y no se morirán de hambre.

Figura 15-16
Casos 6a, 1
para fabric

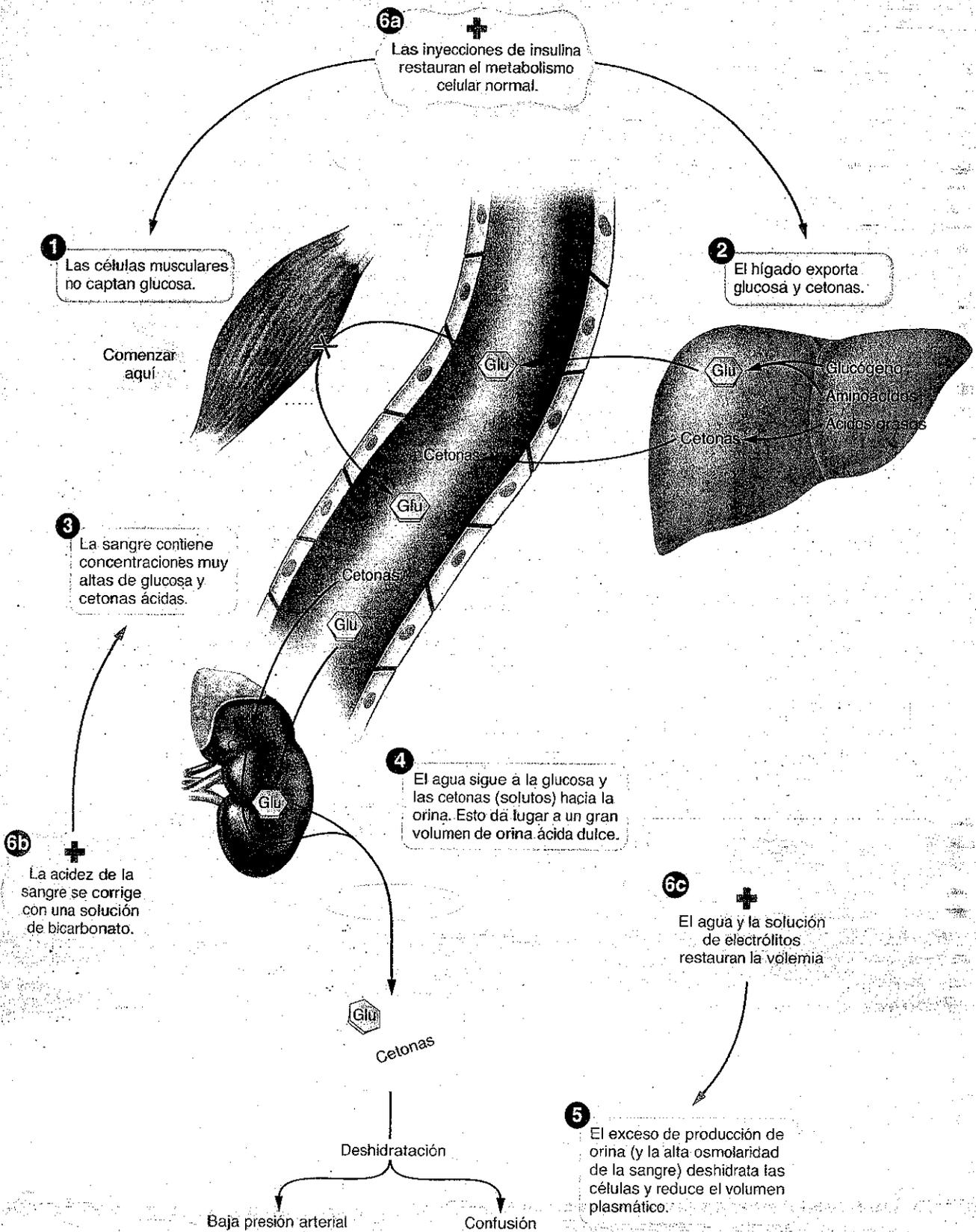


Figura 15-16. El caso de Santo G. Los pasos 1 al 5 muestran los problemas derivados de una acción inadecuada de insulina. Los pasos 6a, 6b y 6c ilustran cómo corrige estos problemas el tratamiento médico de Santo. ¿Qué materias primas utiliza el hígado para fabricar glucosa?

pero la mayor parte de la glucosa de la pizza y el helado se quedan en la sangre, provocando unas concentraciones elevadas de glucosa o *hiperglucemia*.

Es más, el cuerpo depende de las señales de la insulina para saber cuándo cambiar de estado de ayuno a estado de saciedad. Sin las señales de la insulina, el hígado de Santo cambia a metabolismo de ayunas (2), lo que causa la producción de más glucosa a partir de aminoácidos y glucógeno, y la síntesis de cuerpos cetónicos a partir de los ácidos grasos (2). Como resultado de la alteración de la captación de glucosa y el aumento de la producción hepática de glucosa y cetonas, la sangre de Santo contiene cantidades demasiado elevadas de glucosa y de cetonas ácidas (3).

Las concentraciones elevadas de glucosa y de cetonas también afectan a la función renal. Como se muestra en el capítulo 16, la concentración de glucosa en sangre suele ser lo suficientemente baja para que no se «vierta» glucosa en la orina. Pero a medida que la glucosa aumenta a alrededor de 180 mg/dl y más, comienza a aparecer en la orina en cantidades cada vez mayores. Si se añaden los cuerpos cetónicos a la mezcla, la orina contiene más soluto de lo normal. Este aumento de la carga de solutos «atrapa» agua en la orina, agua que, de otro modo, el riñón recuperaría y devolvería a la sangre. El resultado es un flujo de orina que hace que Santo se deshidrate (4, 5).

Ahora, con todos estos hechos en mente, vamos a revisar el caso de Santo G. punto por punto. Tenga en cuenta que muchos de los efectos nocivos de la diabetes mellitus no se deben a la ausencia de insulina *per se*, sino a la elevada concentración de glucosa en sangre que se deriva de ella.

- Santo estaba confuso. Su estado mental puede explicarse por la acidosis y la deshidratación.
- Su aliento tenía un olor inusual a zumo de manzana. Algunos cuerpos cetónicos son volátiles y pueden ser expulsados en el aire exhalado. Eso explica el olor peculiar de su aliento.
- Orinaba con mucha más frecuencia de lo normal. La glucosa en la sangre se elimina en la orina. El agua es retenida en la orina por el poder osmótico de la glucosa, lo que se traduce en un gran volumen de orina.
- La temperatura corporal de Santo era de 39 °C. En ausencia de indicios de daño a tejidos o de infección, debemos asumir que el termostato de su hipotálamo se vio afectado por la acidosis y la deshidratación de los tejidos y se reajustó a un nivel superior.
- La frecuencia cardíaca era de 96 lat/min (alta) y su presión arterial de 90/60 mmHg (baja). La falta de bebida debido a su situación de estupor y la pérdida de líquido por la orina le llevaron a deshidratación y se redujo su volemia. El corazón aumentó la frecuencia para aumentar el gasto cardíaco y la presión arterial, pero no fue suficiente; la presión arterial se mantuvo baja.

El tratamiento fue sencillo. Las inyecciones de insulina permitieron que sus células metabolizaran la glucosa (6a). Esto redujo la concentración de glucosa en la sangre y disminuyó la quema de triglicéridos. La acidez de la sangre se corrigió con una solución de bicarbonato (6b). La ad-

ministración de agua y electrolitos rehidrató los tejidos y expandió la volemia (6c). Una vez que todos estos cambios básicos estaban de vuelta a su sitio, todo lo demás volvió a la normalidad: la función cerebral y la temperatura corporal.

Si Santo no es más cuidadoso, puede empezar a sufrir las enfermedades crónicas que afectan a las personas con diabetes. Las moléculas de glucosa adicionales en la sangre se unen a las proteínas de todo tipo para crear glucoproteínas anómalas. Con los años, estas glucoproteínas dañan las paredes de los vasos sanguíneos y los nervios, produciendo multitud de enfermedades vasculares, renales, oculares y del corazón. La buena noticia es que las modificaciones del estilo de vida reducen la gravedad de la diabetes de tipo 2. Si Santo logra reducir su masa de tejido adiposo, la sensibilidad a la insulina de todas sus células mejorará, y él quizá pueda dejar de ponerse suplementos de insulina.

Examen sorpresa

15-28 ¿Qué tipo de célula secreta la insulina?

15-29 Indicar los dos principales estímulos para la secreción de insulina.

15-30 ¿Estimula la insulina la descomposición de algún nutriente?

15-31 Enumere dos formas en que el glucagón aumenta las concentraciones en sangre de glucosa.

Hipotálamo e hipófisis

Hasta ahora, hemos aprendido mucho sobre cómo el hipotálamo controla la temperatura corporal y el sistema nervioso vegetativo. Sin embargo, también produce hormonas y, por tanto, es un órgano endocrino. El hipotálamo está relacionado anatómicamente con la **glándula pituitaria (hipófisis)**, que es semejante a una judía que cuelga por debajo del **tallo hipofisario**. La glándula en sí está ubicada en una depresión del hueso esfenoides llamada **silla turca** (fig. 15-17). Está formada por dos partes diferentes: una más pequeña, la **hipófisis posterior**, y una mayor, la **hipófisis anterior**.

La hipófisis posterior secreta las hormonas del hipotálamo

La **hipófisis posterior** es en realidad una extensión del hipotálamo: es tejido cerebral formado por las terminaciones axónicas de las neuronas hipotalámicas. Estas neuronas tienen tres estructuras: sus somas neuronales se encuentran en el hipotálamo, sus axones descienden por el tallo hipofisario y sus terminaciones axónicas forman la hipófisis posterior (fig. 15-18). Las hormonas hipotalámicas se

Figura
tejido
Indica

Figura 15
nulos qu

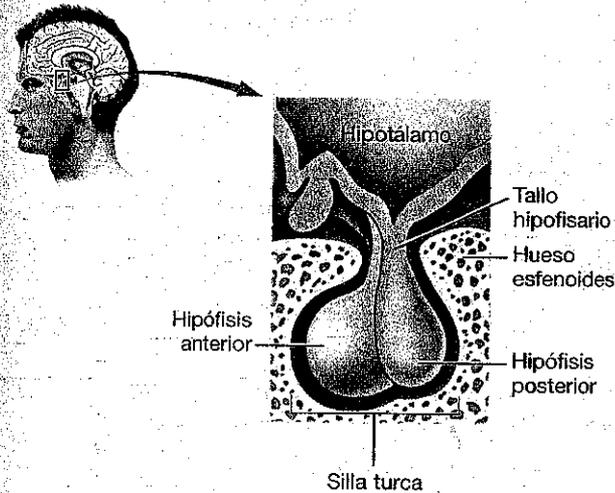


Figura 15-17. Hipófisis. La hipófisis posterior está formada por tejido neural; la hipófisis anterior por tejido endocrino epitelial. Indicar la estructura que conecta el hipotálamo con la hipófisis.

sintetizan y se empaquetan en vesículas secretoras en el soma neuronal situado en el hipotálamo, viajan a través de los axones por el tallo hipofisario y se almacenan en las terminaciones de los axones en la hipófisis posterior, donde esperan su liberación en la sangre.

Las hormonas de la hipófisis posterior incluyen la *vasopresina* (ADH) y la *oxitocina*, cada una de las cuales se sintetiza en una población separada de neuronas hipotalámicas bajo la influencia de las señales neurales o hematogénicas. La ADH promueve la retención de agua por el riñón (cap. 16). La oxitocina facilita el parto y la bajada de la leche materna (cap. 17).

Apuntes sobre el caso

15-15 Recordemos que Santo está deshidratado. Teniendo en cuenta la acción de la ADH en el riñón, ¿cree que la deshidratación estimula o inhibe la secreción de vasopresina?

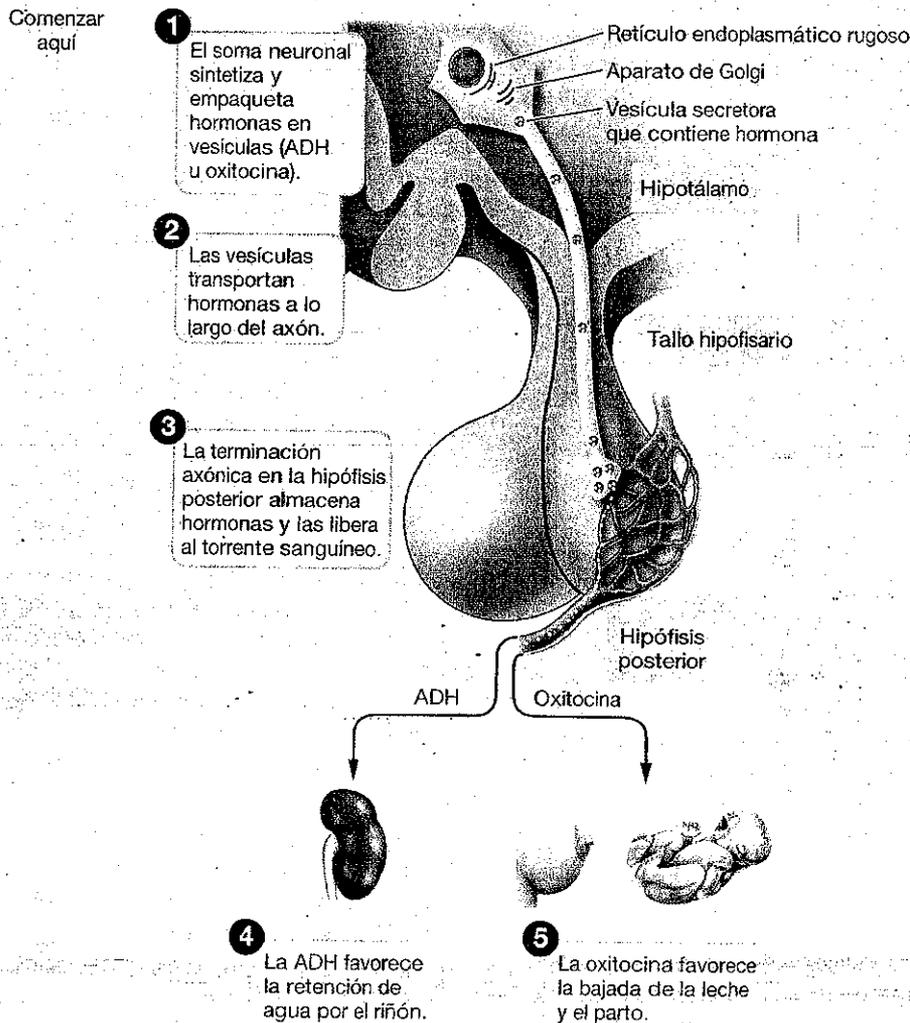


Figura 15-18. Hipófisis posterior. Esta glándula almacena y libera hormonas fabricadas en el hipotálamo. En función de los órganos que participan, ¿las hormonas de la hipófisis anterior son proteínas o esteroides?

La hipófisis anterior está regulada por las hormonas hipotalámicas

En contraste con el hipotálamo y la hipófisis posterior, la **hipófisis anterior** no es tejido neural, sino una glándula epitelial como el páncreas. Está regulada por la liberación de hormonas secretadas por las neuronas hipotalámicas. Al igual que el hígado es alimentado por un sistema venoso portal, también lo es la hipófisis anterior: libera las hormonas secretadas en una red capilar en el tallo hipofisario que viaja directamente a un segundo lecho capilar en la hipófisis anterior. Por lo tanto, esta glándula recibe las hormonas liberadoras que no se diluyen en la circulación general. Esto acelera la respuesta del sistema hipotálamo-hipófisis anterior y reduce la cantidad de hormonas liberadoras que debe producir (fig. 15-19).

Las hormonas hipofisarias (de la hipófisis anterior) son hormonas tróficas que estimulan el crecimiento y la actividad de sus glándulas diana. En la mayoría de los casos, la glándula diana produce una o más hormonas en respuesta a la estimulación de la hipófisis. Hay cinco clases principales de hormonas de la hipófisis anterior:

1. Las **gonadotropinas** regulan las gónadas (ovarios y testículos).
2. La **prolactina** regula las glándulas mamarias (mamas).
3. La **corticotropina** (ACTH) regula la corteza de las glándulas suprarrenales.
4. La **tirotropina** (TSH) regula la glándula tiroides.
5. La **somatotropina** (GH) regula el crecimiento y el metabolismo de los tejidos en general.

Un grupo distinto de hormonas liberadoras del hipotálamo regula cada una de estas hormonas hipofisarias. A continuación, comentaremos cada una de estas hormonas hipofisarias y sus glándulas diana.

¡Recuerde! La hipófisis posterior no sintetiza las hormonas que secreta.

Las gonadotropinas regulan las gónadas

La hipófisis anterior produce **gonadotropinas** (folitropina, FSH, y lutropina, LH) que actúan sobre las gónadas. Las gonadotropinas regulan la producción de gametos (espermatozoides u óvulos) y de esteroides gonadales (testosterona, estrógenos, progesterona). En el capítulo 17 se comentan con detalle las gonadotropinas.

La prolactina regula la síntesis de leche

La prolactina estimula la síntesis de leche en las glándulas mamarias en las mamas de una mujer que amamanta. El principal regulador, la dopamina hipotalámica, inhibe la secreción de prolactina. Por lo tanto, los factores desencadenantes de la síntesis de leche (como la succión del bebé)

estimulan la secreción de prolactina, *inhibiendo* la secreción de dopamina hipotalámica. Las funciones de la prolactina en los hombres y las mujeres no lactantes son menos claras, pero puede tener influencia tanto en la fertilidad como en la actividad sexual.

Examen sorpresa

15-32 ¿Qué lóbulo de la hipófisis sintetiza la hormona que secreta?

15-33 Verdadero o falso: la sangre que sale de la hipófisis anterior pasa a través de un lecho capilar único.

15-34 Verdadero o falso: la hipófisis anterior responde a las hormonas liberadoras y el hipotálamo las secreta.

15-35 ¿Qué hormona de la hipófisis anterior regula las gónadas?

15-36 Indicar la glándula diana de la corticotropina (ACTH).

Glándulas suprarrenales

Las **glándulas suprarrenales** (*ad-* = «sobre», *renal* = «riñón») son un par de órganos en forma de cúpula del tamaño del pulgar, cada uno de los cuales se posa encima de cada riñón (fig. 15-20). Son dos glándulas en una; tiene una corteza externa que secreta hormonas en respuesta a señales químicas en la sangre y una **médula** interna regida por el sistema nervioso vegetativo.

La **médula suprarrenal** es tejido nervioso y una extensión del sistema nervioso vegetativo. Se trata de una masa nodular de neuronas posganglionares simpáticas especializadas en secretar **adrenalina** y **noradrenalina** (caps. 8 y 11) en la sangre bajo las órdenes del sistema nervioso simpático. Estas hormonas, llamadas colectivamente **hormonas suprarrenales**, mejoran la respuesta de «lucha o huida» al estrés: aumentan la velocidad y la fuerza de contracción del corazón, aumentan la presión arterial sistémica y el flujo sanguíneo al corazón, el hígado y el músculo esquelético, dilatan las vías respiratorias y aumentan las concentraciones sanguíneas de glucosa y de ácidos grasos.

La corteza suprarrenal secreta tres tipos de hormonas esteroides, dos de los cuales están bajo el control de ACTH. Estas tres hormonas se conocen como **hormonas corticostuprarrenales**:

- Los **glucocorticoides** son una familia de hormonas que regulan el metabolismo de glucosa y de las proteínas, las reacciones inflamatorias y el sistema inmunitario. La ACTH de la hipófisis anterior estimula la secreción de glucocorticoides. Los glucocorticoides se comentan en detalle más adelante.
- Los **andrógenos** son una familia de hormonas que influyen en las características sexuales, incluidos el deseo sexual, el desarrollo del vello facial en los hombres, y otros

Hon
hipo

Órga

Figura 15
hipotalár
lariza la l

aspec
hipofi
el cap
Los m
princi

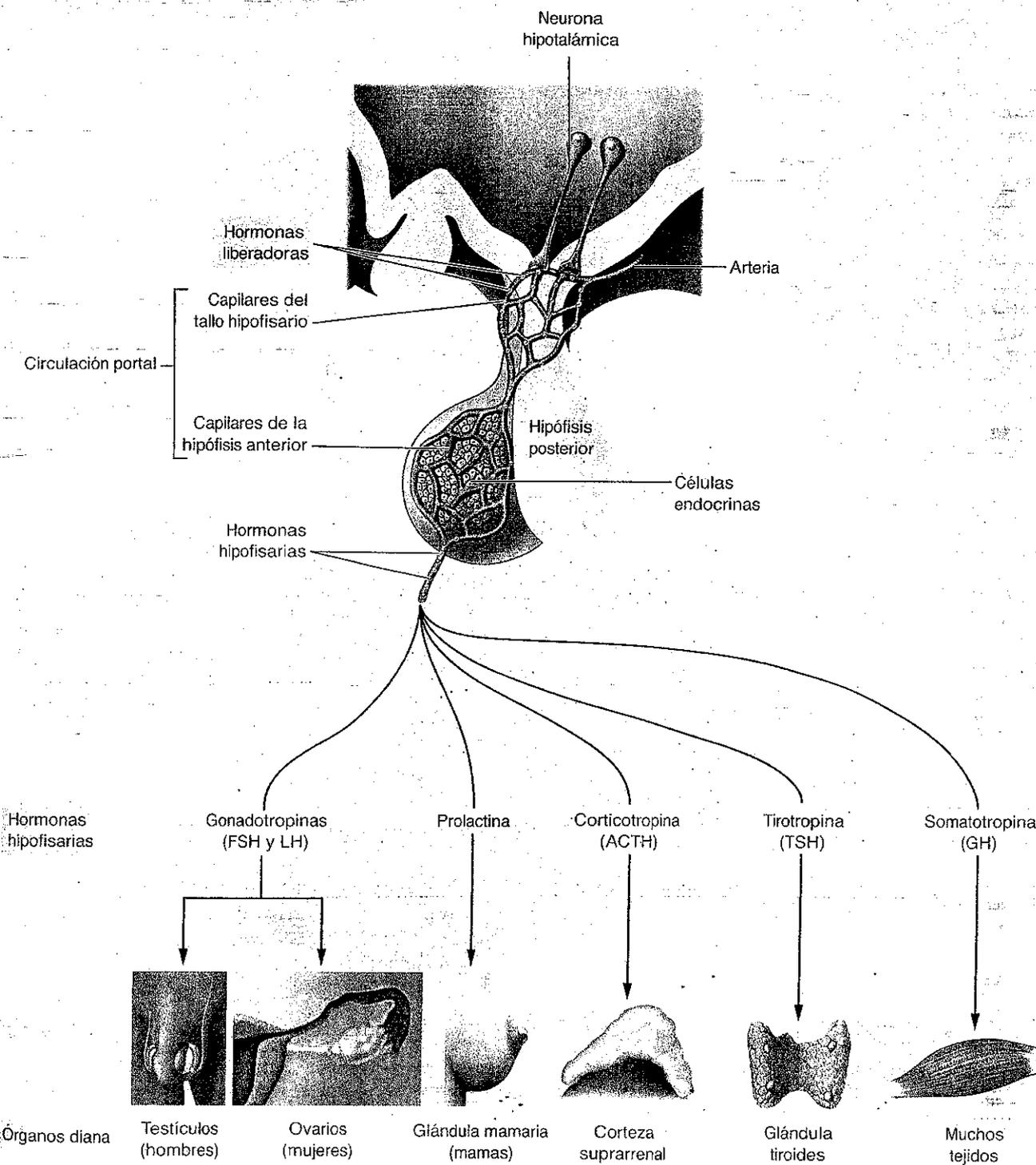


Figura 15-19. Hipófisis anterior. Esta glándula secreta sus hormonas (hipofisarias) bajo la influencia de las hormonas liberadoras hipotálamicas. Las cinco clases de hormonas hipofisarias regulan diferentes glándulas diana. ¿Qué tipo de vaso sanguíneo vasculariza la hipófisis anterior?

aspectos. También se secretan en respuesta a la ACTH hipofisaria. Los andrógenos se tratan con más detalle en el capítulo 17.

Los **mineralocorticoides** son una familia de hormonas, principalmente la *aldosterona*, que influye en el manejo

de sodio y potasio de los riñones. La secreción de mineralocorticoides es en gran medida independiente de la ACTH. En cambio, los electrolitos plasmáticos y otras hormonas regulan su secreción, como se comenta en el capítulo 16.

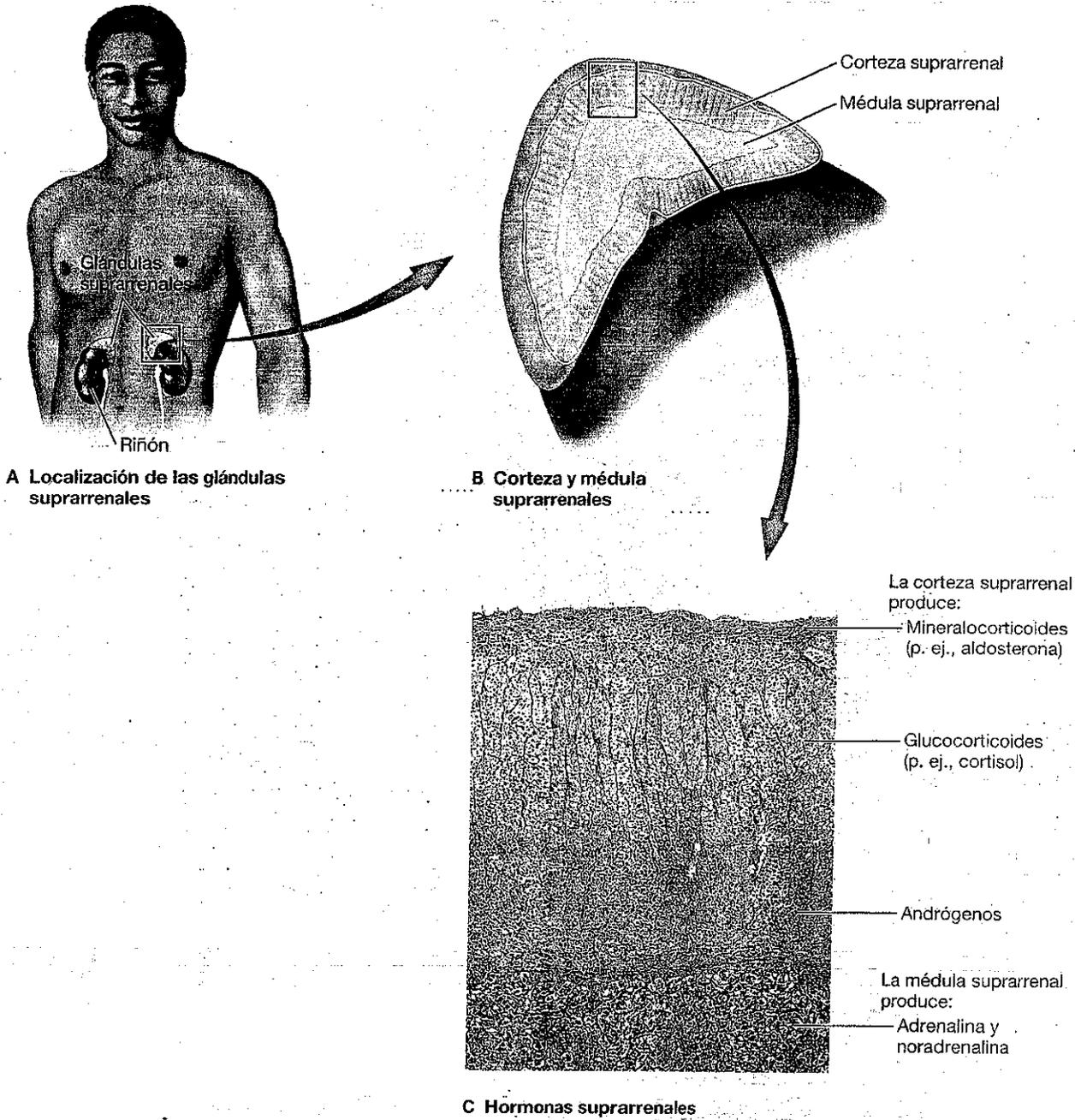


Figura 15-20. Glándulas suprarrenales. A) Las glándulas suprarrenales están situadas sobre el polo superior de los riñones. B) La corteza suprarrenal rodea la médula suprarrenal interna. C) Las tres regiones de la corteza suprarrenal secretan tres tipos diferentes de hormonas esteroideas. ¿Qué hormona secreta la región más cercana a la médula?

La corticoliberina y la corticotropina regulan la secreción de cortisol

La liberación de glucocorticoides (el cortisol es el principal de ellos) aumenta cuando el cuerpo es sometido a ayuno, lesión o trauma (fig. 15-21). Incluso el menor estrés de una noche de ayuno aumenta la secreción de cortisol. El hipotálamo secreta una mayor cantidad de corticoliberina (CRH) en respuesta al estrés (1), que estimula a la hipófisis a pro-

ducir ACTH (2), lo que a su vez aumenta la liberación de cortisol de la glándula suprarrenal (3).

El cortisol influye en el metabolismo de la glucosa y la inflamación.

El cortisol coopera con el sistema nervioso simpático mediante la respuesta al estrés, pero sus efectos son más lentos y de mayor duración. En resumen, el cortisol inhibe la formación de tejidos y estimula la descomposición del te-

Aument
destru
de tej

Figura
general
en la sar
lo que e
disponit
cortisol

ido, lo c
trientes.
ayuno o
El cor
to a p
glucor
de cue
El cor
mas pi
desco

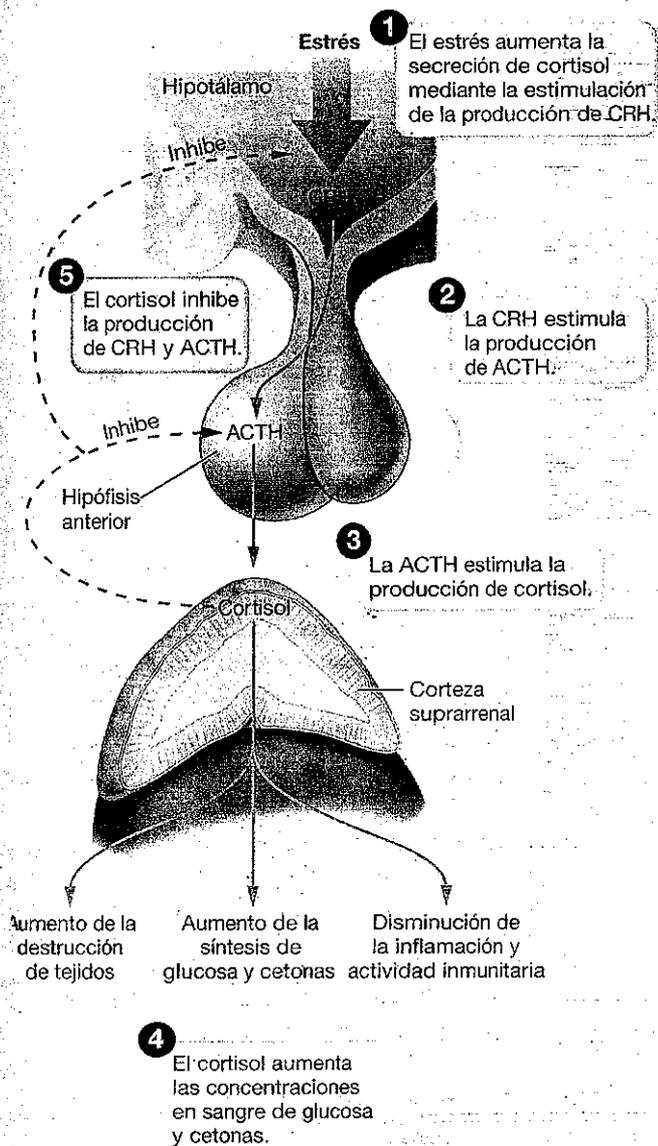


Figura 15-21. Cortisol. La retroalimentación negativa por lo general evita las variaciones de las concentraciones de cortisol en la sangre. El estrés incrementa la producción de CRH y ACTH, lo que estimula la secreción de cortisol. El cortisol aumenta la disponibilidad de glucosa y cetonas en momentos de estrés. El cortisol ¿estimula o inhibe la secreción de ACTH?

ido, lo que garantiza que el cuerpo tenga suficientes nutrientes para alimentar los procesos básicos en tiempos de ayuno o enfermedad. En resumen (4):

- El cortisol estimula la síntesis hepática de glucosa (tanto a partir de la degradación del glucógeno como de la gluconeogénesis) y, al mismo tiempo, estimula la síntesis de cuerpos cetónicos.
- El cortisol aumenta la disponibilidad de materias primas para la síntesis de glucosa y cetonas estimulando la descomposición de tejidos. Las proteínas musculares y

del tejido conectivo se catabolizan en aminoácidos y las grasas almacenadas en el tejido adiposo se catabolizan en glicerol y ácidos grasos.

- El cortisol también inhibe la actividad del sistema inmunitario e inhibe las reacciones inflamatorias. Aunque esta acción puede parecer contraproducente para hacer frente a una lesión o enfermedad, recuerde que el exceso de actividad inmunitaria produce daños. El cortisol, por tanto, favorece la supervivencia al evitar el exceso de actividad inmunitaria. Esta característica justifica el uso generalizado de cortisol para suprimir la intervención del sistema inmunitario en las enfermedades autoinmunitarias (p. ej., artritis reumatoide) o para suprimir otros tipos de inflamación (p. ej., la inflamación que estrecha los bronquiolos en el asma).

En un clásico circuito homeostático de retroalimentación negativa, el aumento del cortisol en la sangre inhibe la producción de CRH hipotalámica y de ACTH hipofisaria (5). Tenga en cuenta que ni los andrógenos suprarrenales ni la aldosterona inhiben la CRH ni la producción de ACTH.

Apuntes sobre el caso

15-16 Una inyección de cortisol ¿mejoraría o empeoraría el aumento de la glucemia de Santo?

El exceso de cortisol produce la aparición del síndrome de Cushing

El exceso de producción de cortisol da lugar a un conjunto de signos y síntomas clínicos conocidos como **síndrome de Cushing** (fig. 15-22). Puede ser producido por una de estas tres situaciones:

- Con poca frecuencia, hiperplasia o tumor de la hipófisis que secreta ACTH en exceso, lo que estimula la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal.
- Con más frecuencia, la propia hiperplasia o tumor de la corteza suprarrenal secreta el cortisol.
- Con mayor frecuencia, la causa es el tratamiento médico con el cortisol y otros medicamentos relacionados, por lo general en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide. El tratamiento con corticoesteroides tiene que ser cuidadosamente monitorizado, y lo ideal sería su uso por períodos cortos, debido al peligro de desarrollar el síndrome de Cushing.

Los efectos del exceso de cortisol son:

- Obesidad y depósitos anómalos de grasa en la cara, hombros y espalda; el cortisol aumenta el apetito y altera la producción de otras hormonas metabólicas.
- Aparición fácil de hematomas y estrías en la piel; el cortisol estimula la degradación del tejido conectivo para generar aminoácidos.

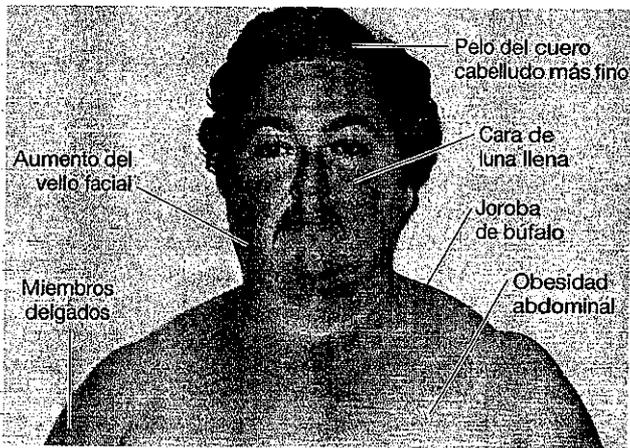


Figura 15-22. Hiper cortisolismo (síndrome de Cushing). La producción de un exceso de cortisol produce muchos signos clínicos visibles, como se muestra en esta mujer con hiper cortisolismo. ¿Cómo se llama el gran acúmulo de grasa en la parte superior de la espalda?

- Diabetes mellitus; el cortisol disminuye la capacidad de los tejidos para responder a la insulina.
- Retención de líquidos (edema) e hipertensión arterial; las concentraciones muy altas de cortisol pueden activar los receptores mineralocorticoides, que estimulan la retención de sodio (y, por lo tanto, de agua).
- Infecciones frecuentes; el cortisol suprime el sistema inmunitario.
- Exceso de vello (hirsutismo); la corteza suprarrenal por lo general también produce un exceso de andrógenos.

La insuficiencia suprarrenal se denomina enfermedad de Addison

La insuficiencia de hormonas suprarrenales se conoce como **enfermedad de Addison**. La causa más común es la destrucción autoinmunitaria de la glándula suprarrenal. La destrucción de la médula es intrascendente porque el sistema nervioso simpático compensa su pérdida, pero la vida no puede continuar por mucho tiempo sin hormonas suprarrenales. La pérdida de mineralocorticoides es más peligrosa; la incapacidad de retener sodio debido a la pérdida de sodio por la orina reduce la volemia y la presión arterial (cap. 11) hasta que se producen el colapso vascular y la muerte. La pérdida de los glucocorticoides se suma a la agresión producida por la reducción de la glucemia, que causa debilidad muscular esquelética y cardíaca y un bajo gasto cardíaco. La pérdida de los andrógenos importa poco en estas circunstancias.

En la actualidad se da por cierta la historia de que el presidente John F. Kennedy padecía la enfermedad de Addison desde joven y precisaba dosis diarias de hormonas suprarrenales para seguir con vida.

Examen sorpresa

15-37 ¿Qué hormona suprarrenal inhibe la secreción de ACTH de forma significativa?

15-38 ¿Qué hormona estimula el catabolismo proteico, el cortisol o el glucagón?

15-39 ¿Qué hormona estimula la síntesis de cetonas, el cortisol o el glucagón?

15-40 Verdadero o falso: la obesidad abdominal es un signo de exceso de secreción de cortisol.

15-41 Verdadero o falso: la deficiencia de andrógenos suprarrenales es el problema más grave de la enfermedad de Addison.

Glándula tiroides

La **glándula tiroides** es una glándula bilobulada en forma de mariposa que secreta las *hormonas tiroideas*. Se encuentra inmediatamente por debajo de la piel de la parte anterior de la parte baja del cuello, inferior a la laringe (fig. 15-23 A). Los extremos inferiores de los lóbulos están unidos por un pequeño puente de tejido de la tiroides, el *istmo*. En la superficie posterior de la tiroides, se encuentran varias diminutas *glándulas paratiroides* (fig. 15-23 B). El tejido tiroideo es carnoso, de color café rojizo y está compuesto por *foliculos* microscópicos (fig. 15-23 C), cada uno de los cuales consta de una sola capa de células foliculares que encierran un líquido viscoso llamado *coloide*. Como se analiza más adelante, las hormonas tiroideas se sintetizan en el coloide, no dentro de las células foliculares.

La tiro liberina y la tiro tropina regulan la producción de hormonas tiroideas

El hipotálamo y la hipófisis anterior regulan la síntesis de hormonas tiroideas (fig. 15-24). La actividad de la glándula tiroides aumenta en respuesta al frío (especialmente en recién nacidos) y disminuye en respuesta al estrés, ya que el frío estimula la secreción de la tiro liberina (TRH) del hipotálamo, pero el estrés la inhibe (1). A su vez, la TRH estimula la liberación en la hipófisis anterior de tiro tropina (TSH) (2), y la TSH estimula el crecimiento del tiroides y la síntesis de hormona tiroidea (3).

Las hormonas tiroideas se sintetizan a partir de aminoácidos

Las hormonas tiroideas no son proteínas ni esteroides; cada hormona tiroidea está formada por dos moléculas del aminoácido *tirosina*, a la que se añaden tres o cuatro átomos de yodo. Hay dos hormonas tiroideas principales, idénticas en todos los sentidos menos en uno: la tiroxina (T_4)

15-23.
célula

tiene
ne tre

La

se pr

licula

impor

na de

de las

cretar

cercar

ra fab

secre

recien

cretan

La

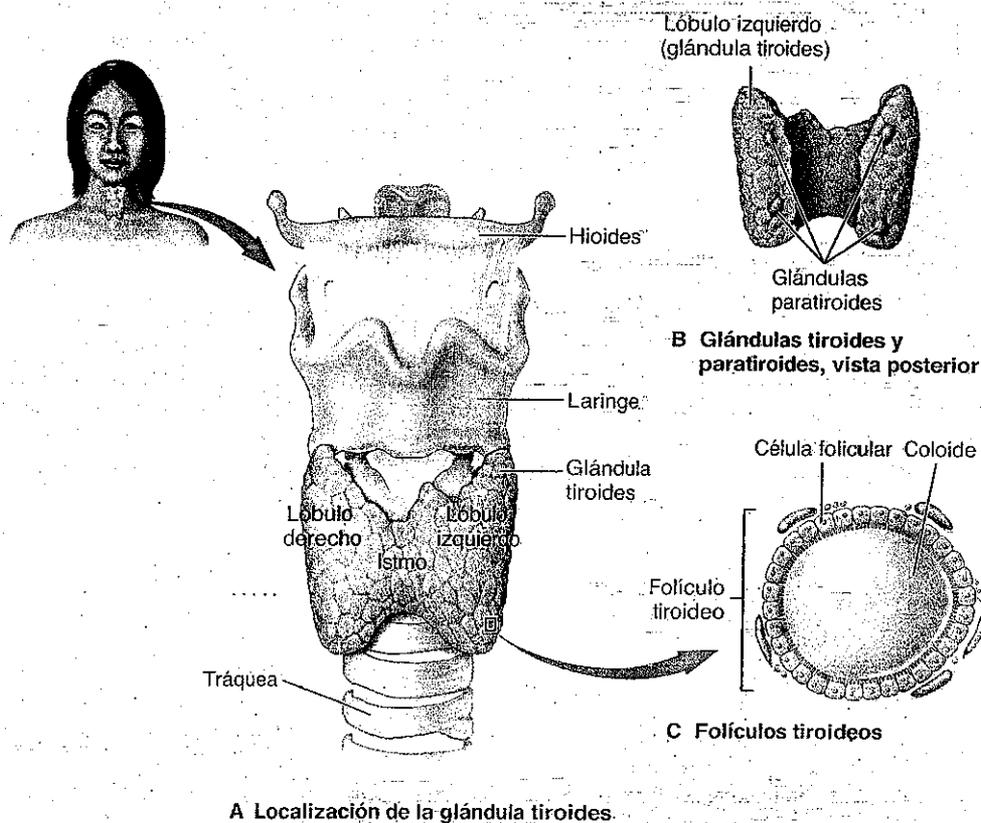
pero li

circula

que la:

ten pa:

de yod



A Localización de la glándula tiroides.

15-23. **Glándula tiroides.** A) Vista anterior. B) Vista posterior y glándulas paratiroides. C) Cada folículo tiroideo está formado por células foliculares que rodean una cavidad llena de coloide. La glándula tiroides, ¿es inferior o superior a la laringe?

tiene cuatro átomos de yodo; la **triiodotironina** (T_3) tiene tres.

La síntesis de hormonas tiroideas es especial, ya que se produce *extracelularmente* en el coloide. Las células foliculares circundantes proporcionan las materias primas, importan de forma activa yodo y se reúnen en una proteína de gran tamaño llamada *tiroglobulina*, que es la fuente de las tirosinas. Tanto el yodo como la tiroglobulina se secretan en el coloide, donde las enzimas unen las tirosinas cercanas a la molécula de tiroglobulina y añaden yodo para fabricar T_3 y T_4 (4). A continuación, cuando se precisa secreción de hormonas tiroideas, las hormonas tiroideas recién sintetizadas se liberan de la tiroglobulina y se secretan a la sangre.

La tiroides produce mucha más T_4 (90%) que T_3 (10%), pero la T_3 es la forma más potente. Las hormonas tiroideas circulan en sangre unidas a la *globulina fijadora de tiroxina* que las transporta a los tejidos, donde las células convierten parte de T_4 a la más potente T_3 mediante la eliminación de yodo (5).

¡Recuerde! Las hormonas tiroideas se producen en el coloide. Las células foliculares proporcionan las materias primas, yodo y tirosinas.

Las hormonas tiroideas aumentan la tasa metabólica basal

Las hormonas tiroideas aumentan la tasa metabólica basal, poniendo a las células en «superdirecta» (fig. 15-24, 6). Las células queman mayor cantidad de nutrientes y producen más ATP. Como se mencionó anteriormente, las hormonas tiroideas en realidad *reducen* el grado de eficacia de la generación de ATP para que una mayor proporción de energía de los nutrientes se convierta en calor. Además, los tejidos se vuelven más sensibles a los efectos del sistema nervioso simpático: se acelera el ritmo cardíaco, las contracciones cardíacas son más potentes y aumenta la frecuencia respiratoria.

Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo normal del cerebro, tanto prenatal como posnatalmente, y estimulan la función del cerebro, incluso en los adultos. Además, el crecimiento normal fetal y posnatal y el desarrollo de los tejidos también precisan cantidades adecuadas de hormonas tiroideas.

Como era de esperar, las concentraciones de hormonas tiroideas están estabilizadas homeostáticamente por retroalimentación negativa (7). Las hormonas tiroideas influyen tanto en el hipotálamo como en la hipófisis para reducir la secreción de TRH y TSH, lo cual mantiene de forma relativamente constante las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas.

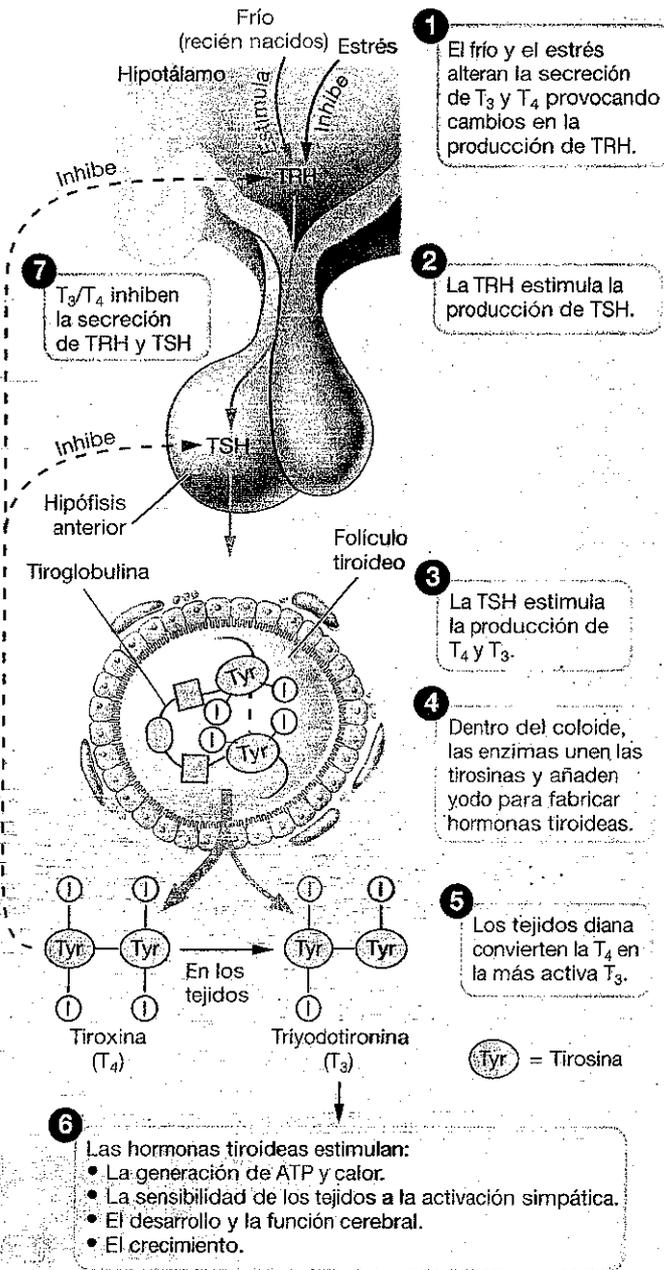


Figura 15-24. Hormonas tiroideas. La retroalimentación negativa evita generalmente las variaciones de las concentraciones en la sangre de hormonas tiroideas. El frío y el estrés modifican la producción mediante la alteración de la secreción de TRH y TSH. Las hormonas tiroideas aumentan la producción de ATP y el calor en las células del cuerpo. Indicar el aminoácido y el elemento inorgánico precisos para la síntesis de hormonas tiroideas.

Una excesiva actividad tiroidea provoca hipertiroidismo.

El efecto de las hormonas tiroideas es particularmente evidente en los casos de exceso de hormonas (fig. 15-25 A, derecha). El exceso de hormonas tiroideas o **hipertiroidismo** puede reflejar la hipersecreción de TSH por un tumor hi-

poisario. El hipertiroidismo también puede ser consecuencia de una enfermedad autoinmunitaria, en la que el cuerpo sintetiza anticuerpos que estimulan de forma masiva la actividad de la glándula tiroidea, o de un tumor de la propia glándula. No obstante, la causa más frecuente es la medicación excesiva con hormona tiroidea.

En la mayoría de los pacientes con hipertiroidismo, la glándula tiroidea aumenta de tamaño y puede ser visible como un abultamiento en la parte baja del cuello. Un agrandamiento de ésta, sin importar la causa, se llama *bocio*. El hipertiroidismo produce un estado de excitación neurológica: nerviosismo, temblor de la mano y reflejos «saltones» o exagerados. Los pacientes no toleran el calor, y apartan las colchas aunque el compañero de cama tenga frío. La pérdida de peso y la sudoración pueden ser graves. La frecuencia cardíaca es rápida y son frecuentes la fatiga y debilidad muscular.

El déficit de actividad tiroidea provoca hipotiroidismo

El **hipotiroidismo** o insuficiencia tiroidea puede deberse a una baja producción hipofisaria de TSH, pero con mayor frecuencia hay alguna anomalía de la propia glándula, por lo general inflamación (*tiroiditis*).

En el hipotiroidismo, el tamaño de la glándula varía en función de la causa. Las glándulas de mayor tamaño son las que se observan en pacientes que no reciben suficiente yodo en la dieta y por tanto no pueden producir suficientes hormonas tiroideas. En estos casos, la glándula aumenta de tamaño para compensar, y el bocio puede ser muy grande (fig. 15-25 B). Los síntomas son generalmente lo contrario al hipertiroidismo: aumento de peso, intolerancia al frío y deterioro de la actividad general del sistema nervioso: reflejos poco activos, letargo, depresión, somnolencia y fatiga (fig. 15-25 A, izquierda). Disminuyen la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

El hipotiroidismo en fetos y niños pequeños (*cretinismo*) altera el crecimiento y el desarrollo mental. Solía ser bastante común en las poblaciones del interior sin acceso a las mejores fuentes nutricionales de yodo, como mariscos y verduras cultivadas en las zonas costeras. La falta de yodo en la dieta reduce la capacidad de la glándula tiroidea para producir hormonas tiroideas. El hipotálamo y la hipófisis tratan de corregir esta situación mediante la producción de una gran cantidad de TSH, que estimula el crecimiento de la glándula. Pero, por desgracia, no se dispone de yodo, por lo que la glándula crece y se hace cada vez más grande y se convierte en un *bocio* (aumento de tamaño de la tiroides). El resultado es el *bocio endémico* (endémico = «que ocurre en un área en particular»). El bocio endémico era tan frecuente a en las zonas interiores de Norteamérica a principios del siglo xx que las mujeres llevaban una pequeña banda de tela alrededor del cuello para ocultar la antiestética protuberancia. El bocio ya no es común en esta zona por dos razones: la sal de mesa actualmente está enriquecida con yodo, y los vegetales costeros y el marisco se transportan a todas partes.

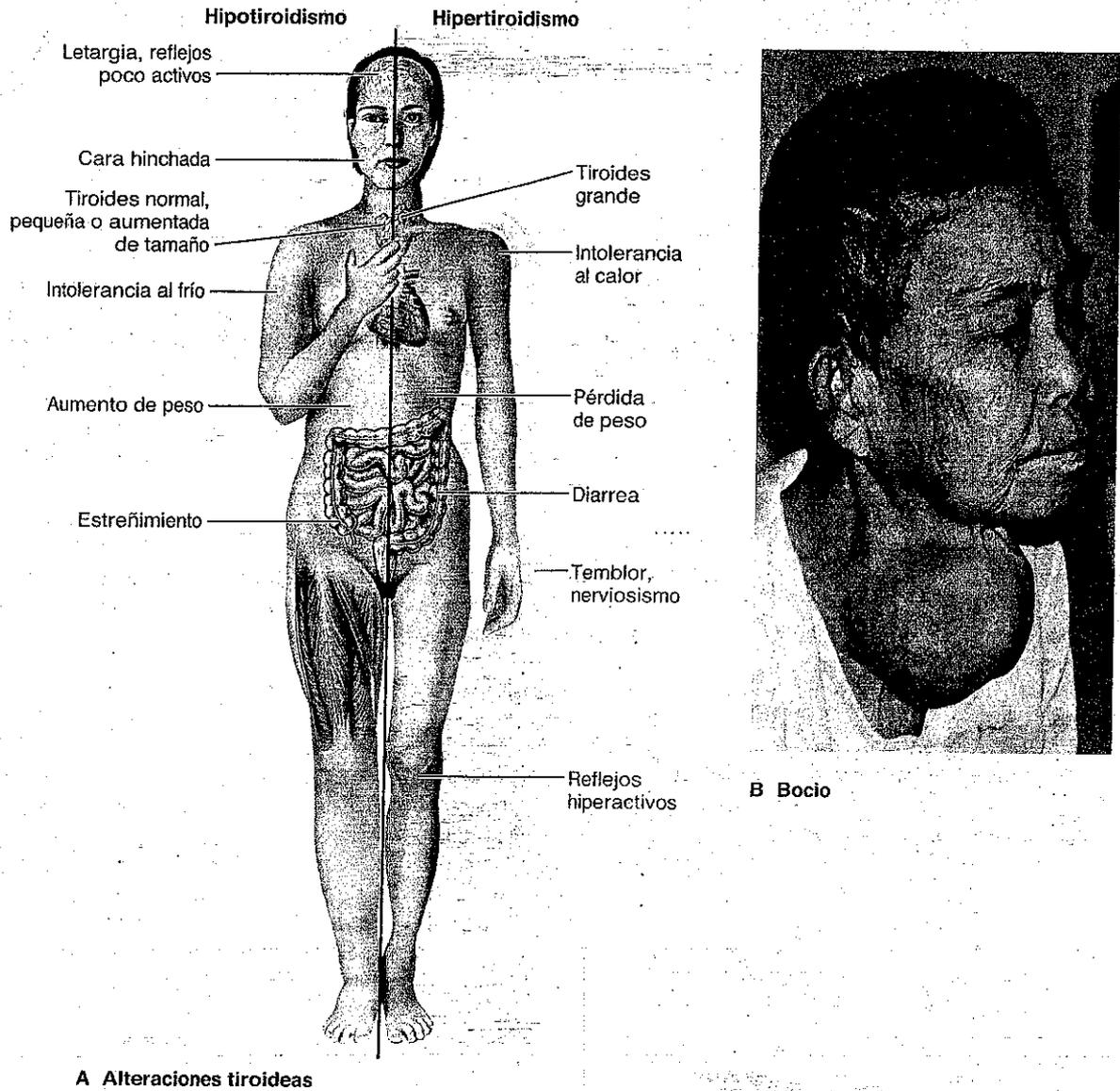


Figura 15-25. Trastornos de las hormonas tiroideas. A) El hipotiroidismo (izquierda) y el hipertiroidismo (derecha) producen signos y síntomas clínicos opuestos. B) El aumento de la glándula tiroidea se denomina bocio. ¿Qué síndrome da lugar a aumento de peso?

Examen sorpresa

15-42 Indicar el puente de tejido delgado que une los dos lóbulos tiroideos.

15-43 ¿Cuál es la diferencia entre la tiroglobulina y la globulina fijadora de tiroxina?

15-44 ¿Qué variedad de la hormona tiroidea es más potente, la T₃ o la T₄?

15-45 ¿Estará más cómoda una persona con hipertiroidismo en el invierno canadiense o en el verano de Texas?

Apuntes sobre el caso

15-17 Un estudiante de medicina exploró a Santos mientras su esposa esperaba fuera de la habitación. ¿Qué es más probable que sospechara el estudiante, hipotiroidismo o hipertiroidismo? Argumente su respuesta.

Somatotropina

Las hormonas hipofisarias comentadas hasta ahora, ACTH y TSH, estimulan la actividad de otras glándulas endocrinas. La somatotropina (GH), por el contrario, ejerce sus

efectos directamente sobre los tejidos diana, estimulando el crecimiento y la reparación de los tejidos.

Las hormonas hipotálamicas regulan la secreción de somatotropina

La secreción de GH varía durante el día, a lo largo de toda la vida y en respuesta al estrés (fig. 15-26, ①). Es mayor durante el sueño profundo. Cuando éramos adolescentes y nuestras madres nos decían que crecíamos durante la noche, tenían razón. La secreción de GH tiene un pico en la pubertad, induciendo el estirón de crecimiento puberal, y disminuye significativamente en los ancianos. Algunos de los síntomas del envejecimiento, incluida la reducción del

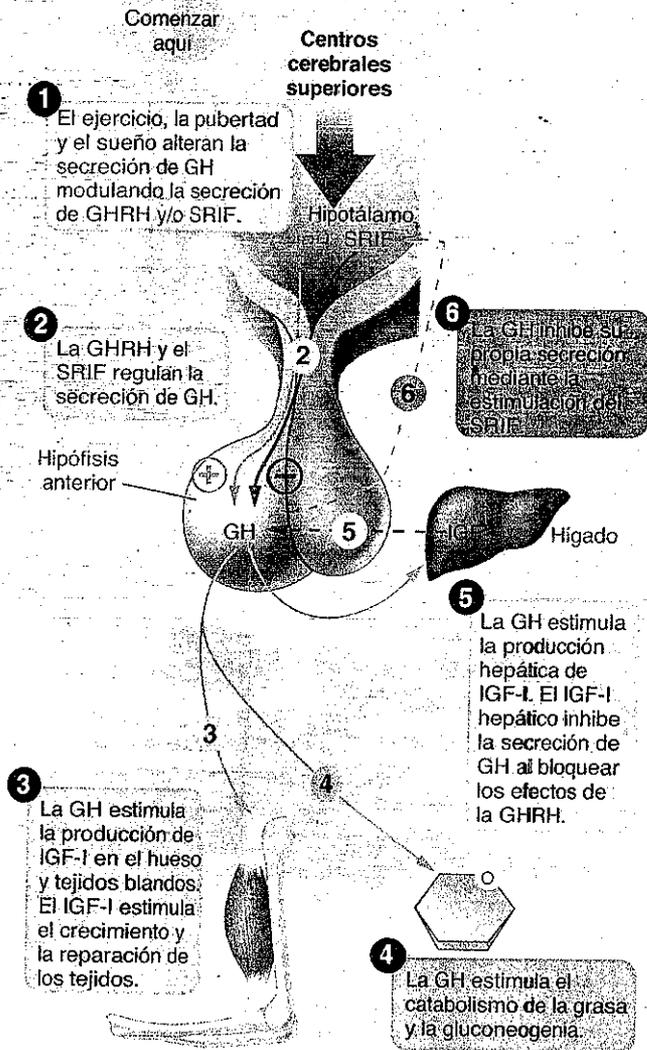


Figura 15-26. Somatotropina (GH). La secreción de GH está controlada por factores hipotálamicos y por retroalimentación negativa. La GH estimula el crecimiento en cooperación con el IGF-I y aumenta independientemente la disponibilidad de glucosa y ácidos grasos para impulsar el crecimiento y la reparación de tejidos. ¿Qué hormona estimula la secreción de GH, IGF-I, SRIF o GHRH?

crecimiento muscular y el adelgazamiento de la piel pueden atribuirse a esta reducción relacionada con la edad. Por último, el estrés (p. ej., ejercicio) estimula la secreción de GH, presumiblemente para facilitar la reparación de tejidos.

Estas alteraciones en la secreción de GH reflejan la producción de dos hormonas hipotálamicas (②):

- Somatoliberina (GHRH), que estimula la secreción de GH.
- La **somatostatina** es una hormona que inhibe la secreción de GH. La somatostatina se denominó originalmente, y a menudo todavía se conoce así, factor inhibidor de la liberación de somatotropina (SRIF, *somatotropin-release inhibitory factor*), ya que la hormona de crecimiento solía denominarse somatotropina; sin embargo, ahora sabemos que la somatostatina desempeña muchas funciones sin relación con la secreción de GH.

Apuntes sobre el caso

15-18 La hipoglucemia estimula la secreción de GH.
Si Santos no se pone la insulina, ¿qué sucederá con la secreción de GH?

La somatotropina es anabólica

La GH estimula el crecimiento de los tejidos (anabolismo) y modula el metabolismo de los nutrientes para hacerlo. Las acciones *somáticas* (que promueven el crecimiento) de la GH están parcialmente mediadas por una segunda hormona, el *factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I (IGF-I)*. La GH estimula la producción de IGF-I en los huesos, los músculos y otros tejidos blandos, y el IGF-I estimula el crecimiento y la división celular en los mismos tejidos (fig. 15-26, ③). Así, el IGF-I actúa como paracrino. Específicamente:

- Antes de que se cierren las epífisis óseas cerca de los 20 años, la GH y el IGF-I estimulan el crecimiento óseo lineal. El resultado es una mayor altura.
- En los adultos y niños, la GH y el IGF-I estimulan el crecimiento de los tejidos blandos como el músculo, el cartílago y la piel. El resultado es añadir volumen.

La GH también estimula el metabolismo de las grasas y la gluconeogénesis (④), lo que incrementa las concentraciones en sangre de ácidos grasos y glucosa. Esto asegura que las células tienen abundantes nutrientes disponibles para el crecimiento. Los efectos metabólicos de la GH son completamente independientes del IGF-I, que tiende a sensibilizar a las células a los efectos de la insulina, lo que reduce las concentraciones de ácidos grasos y glucosa.

La secreción de GH está modulada por dos circuitos de retroalimentación negativa. En primer lugar, la GH estimula la producción de IGF-I en el hígado. El IGF-I hepático reduce la secreción de GH bloqueando los efectos de la GHRH (⑤). La propia GH inhibe aún más la secreción de GH de una forma diferente, al aumentar la liberación de la hormona inhibidora SRIF (⑥).

Figura 11
niño de
consider
mela. B)
¿Por que

Apuntes sobre el caso

15-19 Una inyección de somatropina (GH farmacéutica), ¿mejoraría o empeoraría los problemas de glucemia de Santos?

Una actividad anómala de la GH afecta al crecimiento y al metabolismo

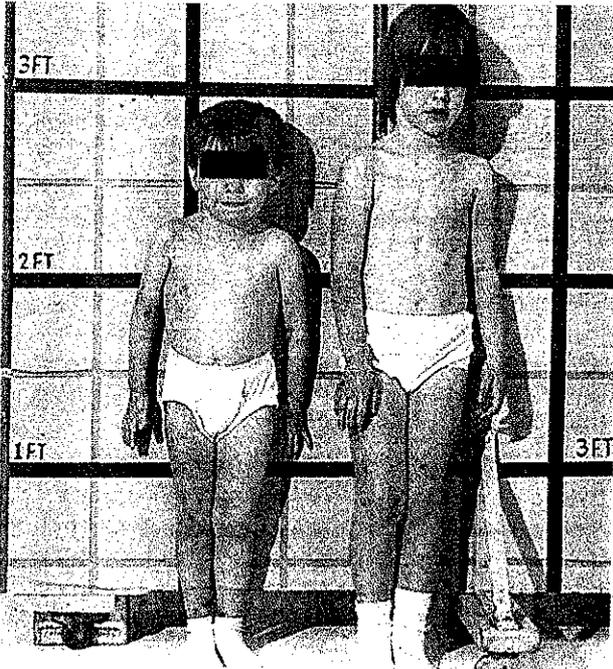
Un exceso o déficit de GH en los niños altera el crecimiento, pero una actividad anómala de GH a cualquier edad altera el metabolismo (fig. 15-27). En casi todos los casos de secreción anómala de GH, alta o baja, el problema radica en la hipófisis, no en el hipotálamo.

En niños y adultos jóvenes con epífisis abiertas, la GH estimula el crecimiento de los huesos largos y el crecimiento de los tejidos blandos. Así, una secreción excesiva de GH da lugar a una persona inusualmente alta, el llamado *gigantismo*. El efecto metabólico es sencillo: hay un exceso de gluconeogénesis y movilización de ácidos grasos del te-

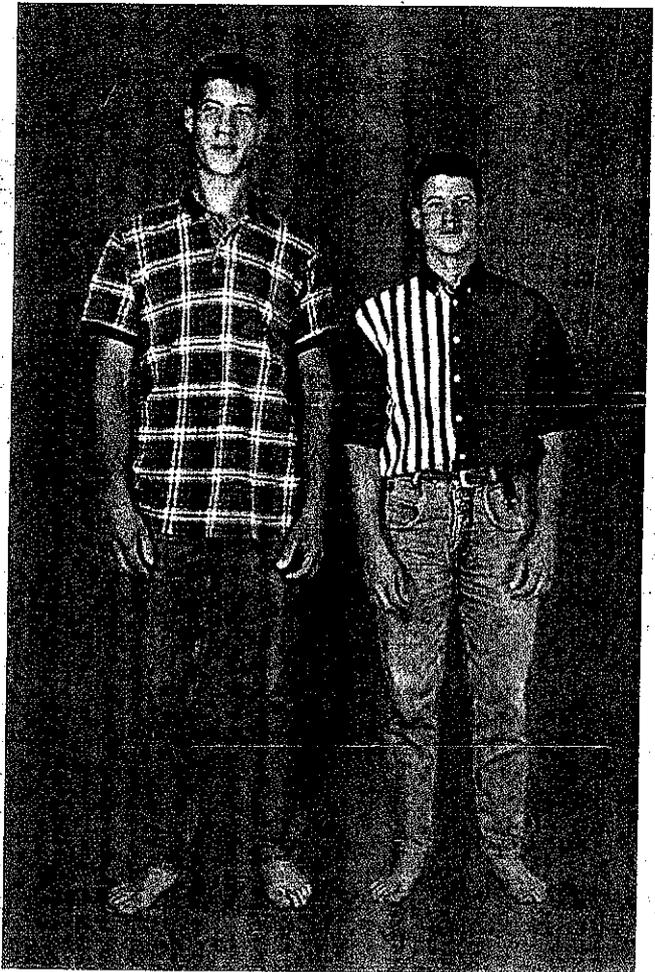
jido adiposo, los cuales son convertidos en glucosa. El resultado es una alta concentración en la sangre de glucosa y de ácidos grasos.

En los adultos con epífisis cerradas, los huesos largos no pueden aumentar de longitud pero la secreción excesiva de GH puede hacer que adquieran grosor. Este efecto es más notable en los huesos de las manos y los pies y en los huesos membranosos de la cara y el cráneo; de ahí el nombre de esta enfermedad: *acromegalia* (del griego *akron* = «extremo», en este caso, la mano o el pie; *mega-* = «grande»). El efecto metabólico es el mismo que antes.

En los niños, el déficit de secreción de GH reduce el crecimiento lineal de los huesos largos, lo que da como resultado una estatura baja. El déficit de GH es una de las distintas causas de *enanismo*, aunque hay muchas otras. En adultos, el déficit de GH no tiene ningún efecto sobre los huesos. Sin embargo, a cualquier edad, el efecto metabólico es una reducción de la gluconeogénesis, lo que da lugar a hipoglucemia y disminución de la síntesis de proteínas, que puede conducir a debilidad muscular. El resultado es una glucemia baja y debilidad. El tratamiento con GH exógena



A



B

Figura 15-27. Trastornos de la hormona del crecimiento. A) Un niño de 5 años y medio de edad con déficit de GH (izquierda) es considerablemente más bajo y rechoncho que su hermana gemela. B) Un hombre con gigantismo junto a su gemelo idéntico. ¿Por qué produce gordura el déficit de GH?

(somatotropina) es legítimo para niños y adultos con déficit de GH, pero también es objeto de abuso por parte de atletas y otras personas sanas. Para más información, vea la siguiente Instantánea clínica titulada «Somatotropina: ¿Más es mejor?».

Examen sorpresa

15-46 Verdadero o falso: la somatotropina y el factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I ejercen efectos opuestos sobre el crecimiento.

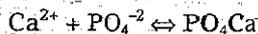
15-47 Verdadero o falso: la somatotropina y el factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I ejercen efectos opuestos sobre el metabolismo de las grasas y los carbohidratos.

15-48 Indicar una hormona hipotalámica que inhibe la secreción de GH.

15-49 Si una persona desarrolla un tumor secretor de GH en la edad adulta, ¿presentará gigantismo o acromegalia?

Metabolismo del calcio

El metabolismo del calcio está regulado por numerosas hormonas. A diferencia de metabolismo de los nutrientes, el metabolismo del calcio se centra en una reacción simple:



El PO_4Ca constituye la parte mineral de los huesos, mientras que el Ca^{2+} se disuelve en líquidos, como la sangre, el citosol y el líquido intersticial. Recuerde del capítulo 6 que los *osteoblastos* sintetizan PO_4Ca a partir de Ca^{2+} y PO_4^{-2} cuando forman el tejido óseo nuevo. Los *osteoclastos* separan el PO_4Ca en Ca^{2+} más PO_4^{-2} a medida que descomponen el tejido óseo (fig. 6-10).

Los iones Ca^{2+} tienen muchas funciones en los sistemas endocrino y nervioso, y controlan la liberación de neurotransmisores, la contracción muscular y algunos sistemas de segundos mensajeros. Todas estas funciones se basan en un gradiente de concentración de calcio muy preciso entre los líquidos intracelular y extracelular, por lo que la concentración de calcio en la sangre debe estar regulada estrictamente. Las dos hormonas reguladoras del calcio más importantes son la *paratirina* (PTH) y el *calcitriol* (la forma activa de la vitamina D). Ambas hormonas aumentan la concentración de calcio en la sangre. Una tercera hormona, la *calcitonina*, es producida por la glándula tiroides. Tiene un efecto menor en la homeostasis del calcio y no se mencionará más.

La vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio

La **vitamina D** es una familia de moléculas parecidas al colesterol que tienen una función fundamental en el metabo-

lismo del calcio. Muchos alimentos están enriquecidos con vitamina D porque, aparte de los pescados azules, la mayoría de los alimentos contienen poca. Además, con la exposición a la luz solar la piel sintetiza la vitamina D a partir de un tipo de colesterol. Sin embargo, el hígado y el riñón han de convertir la vitamina D ingerida o sintetizada a su forma más activa, llamada 1,25-hidroxivitamina D_3 . Esta forma activa de vitamina D estimula la absorción del calcio en el intestino delgado, y por tanto aumenta las concentraciones de calcio en la sangre. Como era de esperar, las cifras bajas de calcio en la sangre estimulan la activación de la vitamina D.

El déficit de vitamina D puede causar enfermedades. En los niños en crecimiento se llama *raquitismo*; en los adultos se llama *osteomalacia*. En ambos casos, no puede absorberse suficiente calcio de la dieta y la formación de hueso resulta afectada. Los dos trastornos se caracterizan por huesos débiles. En los adultos, el resultado es un mayor riesgo de fracturas; en los niños, como los huesos aún están en crecimiento, el principal problema son las malformaciones óseas.

La paratirina aumenta la destrucción del hueso y la retención de calcio

Al igual que los islotes pancreáticos de Langerhans, las glándulas paratiroides no están moduladas por la hipófisis anterior. Normalmente hay cuatro **glándulas paratiroides**, una detrás de cada uno de los polos superior e inferior de los lóbulos derecho e izquierdo de la glándula tiroidea (fig. 15-23 B). En algunas ocasiones pueden existir algunas complementarias en la parte próxima del cuello o zona superior del tórax. Estas glándulas regulan el metabolismo del calcio a través de su hormona, la **PTH**.

La liberación de PTH aumenta cuando baja la concentración de calcio en la sangre (fig. 15-28). Como sería de esperar, la PTH aumenta la concentración de calcio en la sangre utilizando tres estrategias diferentes:

1. La PTH estimula la destrucción de hueso (estimulando la actividad de los osteoclastos) e inhibe la deposición ósea (inhibiendo de actividad de los osteoblastos).
2. La PTH aumenta la absorción de calcio del intestino indirectamente, al estimular la activación de la vitamina D. Recuerde que la vitamina D estimula la absorción de calcio en el intestino.
3. La PTH aumenta la retención de calcio por los riñones, reduciendo la cantidad de calcio que se pierde por la orina.

Puesto que las acciones de la vitamina D y de la PTH aumentan las concentraciones sanguíneas de calcio, podría esperarse que las concentraciones bajas de calcio en sangre estimularan la producción de ambas. Así es.

Un exceso de actividad paratiroidea o **hiperparatiroidismo** eleva patológicamente las concentraciones de calcio en sangre a expensas del tejido óseo. La excesiva pérdida de hueso aumenta el riesgo de fracturas y las cifras altas

So
Los
de
gra
inn
fisi
con
en l
(sor
el tr
mej
adu
cuar
func
GH
de v
el us
A
jóve
en G
prod
los c
frági
de la
sugir
reme
suple
soma
estac
cono
demc
de m
soma
cientí
tratar
Atl
comú
inyec
fuerte
atleta
(comc
somat
resulta
inclusi
uso de
somat
datos
sólo er
con fur



INSTANTÁNEA CLÍNICA

Somatotropina: ¿más es mejor?

Los efectos de la somatotropina (GH) son como una lista de deseos de la mayoría de nosotros: mayor altura, menos grasa, músculos más fuertes y mejor piel y función inmunitaria; en definitiva, mejora global de los atributos físicos. Desde hace muchos años sabemos que los niños con déficit de GH, por ejemplo, los que tienen un problema en la hipófisis, mejoran con las inyecciones de GH exógena (somatotropina). Numerosos estudios también sugieren que el tratamiento con somatotropina durante toda la vida mejora considerablemente la calidad de vida de los adultos con déficit de GH, hubiesen sido tratados o no cuando eran niños. Pero, ¿qué ocurre con las personas con función hipofisaria normal y concentraciones normales de GH en sangre? ¿Puede la somatotropina mejorar su calidad de vida? Echemos un vistazo a tres poblaciones en las que el uso de la GH es bastante común.

Adultos mayores. En comparación con los adultos jóvenes, los adultos mayores son relativamente deficientes en GH. Esta disminución relacionada con la edad de la producción normal de GH hipofisaria ha sido implicada en los cambios relacionados con la edad, como piel delgada y frágil, reducción de masa muscular y fuerza, y reducción de la calidad de vida. Desde que algunos estudios sugirieron que la administración de somatotropina podría remediar algunos de estos problemas, los fabricantes de suplementos dietéticos han estado promocionando la somatotropina para los adultos mayores, y algunos la han estado comprando. Lo que estas empresas no han dado a conocer es el hecho de que los estudios también han demostrado un mayor riesgo de cáncer y una mayor tasa de mortalidad general asociados al tratamiento con somatotropina. Por tanto, el consenso de la comunidad científica es que los ancianos *no* deberían invertir en tratamientos con somatotropina.

Atletas de élite. El uso de somatotropina también es común entre los atletas de élite, que se administran inyecciones con la esperanza de desarrollar músculos más fuertes y mejores y conseguir un mayor rendimiento. Los atletas que participan en competiciones internacionales (como los Juegos Olímpicos) no pueden utilizar somatotropina debido a las posibles mejoras en la fuerza resultante de los suplementos de somatotropina. Pero incluso al margen de las cuestiones jurídicas y éticas del uso de sustancias dopantes, los suplementos de somatotropina son una mala estrategia para los atletas: los datos científicos indican que aumenta la fuerza muscular sólo en personas con déficit de GH, no en atletas sanos con función hipofisaria normal. En cambio, los efectos



Uso y abuso de somatotropina. La terapia con somatotropina es una elección cuestionable en el caso de atletas y ancianos.

adversos de la somatotropina cuando se utiliza en adultos con función normal de la hipófisis son muy preocupantes: presentan más cáncer y ataques al corazón que los que no la toman.

Niños con baja estatura. La *talla baja idiopática* es una afección en niños con concentraciones sanguíneas

Somatotropina: ¿más es mejor? (cont.)

normales de GH, pero que son inusualmente bajos en comparación con sus compañeros. Algunos, aunque no todos los estudios, demuestran que el tratamiento da lugar a mejoras modestas en la altura adulta final en estos casos, especialmente si sus padres no son de baja estatura. Los médicos consideran que la estatura muy baja afecta a la calidad física y psicológica del individuo, y que debe proporcionarse el tratamiento con somatotropina a todos los niños que están más de 2 desviaciones estándar por debajo de la media de altura. Otros se oponen

enérgicamente, afirmando que la baja estatura se da por definición en cualquier población, que no es una enfermedad y que no debe ser tratada como tal. Sostienen que los niños no deben ser sometidos a fármacos sin necesidad, y que el sistema de salud no debería tener que cargar con costes importantes sólo para llevar a un niño cerca de la media de algunos parámetros puramente físicos. Así, a diferencia del uso de la somatotropina en las dos primeras poblaciones, no existe aún un consenso en este caso.

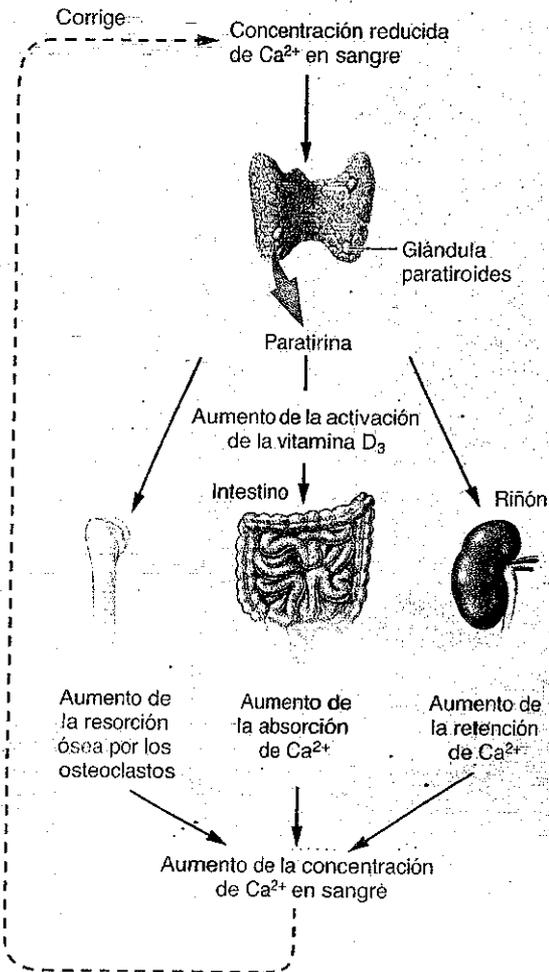


Figura 15-28. Metabolismo del calcio. La PTH y la vitamina D₃ aumentan la concentración sanguínea de calcio. Verdadero o falso: la PTH aumenta la concentración de calcio en la orina.

de calcio en sangre hacen que pase a la orina y precipite la formación de cálculos renales. Otros efectos incluyen molestias gastrointestinales, así como depresión y malestar general. Las causas más frecuentes son los tumores paratiroides secretores de PTH o un crecimiento excesivo de las glándulas paratiroides. Puede conocer más sobre el hiperparatiroidismo revisando el caso de Maggie H. en el capítulo 6.

El **hipoparatiroidismo** o déficit de PTH puede estar producido por la destrucción autoinmunitaria de las glándulas paratiroides. También puede ser secundario a la extirpación quirúrgica accidental de las glándulas durante la extirpación quirúrgica de la glándula tiroides. La hipocalcemia (baja concentración de calcio en sangre) resultante puede ser mortal, ya que altera el gradiente de concentración de calcio y dificulta la transmisión de las señales nerviosas. El hipoparatiroidismo es mucho menos frecuente que el hiperparatiroidismo.

Examen sorpresa

15-50 Un fármaco que estimula la actividad de los osteoclastos, ¿aumenta la formación de hueso o la destrucción de hueso?

15-51 ¿Qué hormonas aumentan las concentraciones de calcio en la sangre: la vitamina D₃, la PTH o ambas?

15-52 Describir la acción de la PTH en el riñón.

15-53 ¿Fortalece o debilita los huesos el exceso de producción de PTH?

15-54 ¿Quién tiene más probabilidades de necesitar suplementos de vitamina D, un inmigrante mexicano de piel más oscura que vive en Canadá o un inmigrante canadiense que vive en México?

Et
Ra
cor
-cri
enc
-ger
gluc
hipe
hipo
-lisis
neo-
para-
trof/tr

C
REV
1. L
a
b
c
d
2. El
a.
b.
c.
d.:

Etimología

Raíces latinas/gregas	Equivalentes en español	Ejemplos
cortico-	Corteza	Corticotropina: una sustancia que estimula el crecimiento de la corteza suprarrenal
-crino	Secreción	Endocrina: secreción liberada dentro del cuerpo
endo-	Dentro	Endocrina: secreción liberada dentro del cuerpo
-gen/-genia	Genera	Glucógeno: sustancia que genera glucosa
gluco-	Glucosa	Glucólisis: descomposición de la glucosa
hiper-	Excesivo, por encima de lo normal	Hipertiroides: exceso de función tiroidea
hipo-	Deficiente, por debajo de lo normal	Hipotiroides: déficit de función tiroidea
-lisis	Descomposición, destrucción	Lipólisis: descomposición de la grasa
neo-	Nuevo	Gluconeogénesis: generación de nuevas moléculas de glucosa
para-	Al lado de	Glándulas paratiroides: glándulas localizadas al lado de la glándula tiroides
trof/trop	Nutrición, desarrollo, crecimiento	Corticotropina: sustancia que estimula el crecimiento de la corteza suprarrenal

Cuestionario del capítulo

REVISIÓN DEL CAPÍTULO

- La generación de ácido láctico permite a las células**
 - regenerar los suministros de NAD^+
 - generar ATP por la conversión de piruvato en ácido láctico.
 - proporcionar una fuente de energía alternativa al cerebro.
 - sintetizar ácidos grasos.
- El NADH**
 - transfiere un grupo fosfato al ADP para generar ATP.
 - lleva su átomo de hidrógeno a la mitocondria, donde se utiliza para generar ATP.
 - es convertido en oxoacetato por el ciclo del ácido cítrico.
 - se utiliza para generar acetil-CoA.
- Durante el proceso de fosforilación oxidativa, los electrones de alta energía**
 - se combinan con el agua.
 - proporcionan la energía para el transporte activo de iones de hidrógeno.
 - interactúan con la ATP-sintetasa para proporcionar energía para la síntesis de ATP.
 - se combinan con NAD^+ y FAD^+ para formar NADH y FADH_2 , respectivamente.
- Ordene correctamente las etapas de generación de energía a partir de una molécula de glucosa.**
 - Glucólisis, ciclo del ácido cítrico, generación de acetil-CoA, fosforilación oxidativa.
 - Generación de acetil-CoA, glucólisis, ciclo del ácido cítrico, fosforilación oxidativa.
 - Fosforilación oxidativa, glucólisis, ciclo del ácido cítrico, generación de acetil-CoA.
 - Glucólisis, generación de acetil-CoA, ciclo del ácido cítrico, fosforilación oxidativa.

5. ¿Cuál de los siguientes se sintetizan habitualmente a partir de la glucosa?
- Triglicéridos.
 - Cuerpos cetónicos.
 - Aminoácidos.
 - Todos los anteriores.
6. El glucógeno utilizado para aumentar las concentraciones de glucosa en la sangre se almacena en
- tejido adiposo.
 - muscular.
 - hígado.
 - riñones.
7. El estado de ayuno se caracteriza por
- gluconeogenia.
 - glucogenia.
 - conversión de glucosa en aminoácidos.
 - conversión de glucosa en ácidos grasos.
8. La tasa metabólica basal se puede medir cuando una persona está
- en reposo.
 - comiendo.
 - corriendo en una cinta.
 - todo lo anterior.
9. ¿Cuál de las siguientes hormonas estimula el apetito?
- Leptina.
 - Ghrelin.
 - PYY.
 - CCK.
10. Las ondas de la luz ultravioleta y la visible transfieren calor por
- radiación.
 - convección.
 - conducción.
 - evaporación.
11. La secreción de insulina es estimulada por
- la presencia de alimentos en el intestino.
 - el aumento de las reservas de grasa.
 - la hipoglucemia.
 - los cuerpos cetónicos.
12. Un tumor que secreta insulina daría lugar a
- destrucción de proteínas.
 - hipoglucemia.
 - destrucción de grasas.
 - síntesis de cuerpos cetónicos.
13. El glucagón estimula directamente
- la destrucción de proteínas.
 - la síntesis de cuerpos cetónicos.
 - la hipoglucemia.
 - la síntesis de proteínas.
14. La diabetes mellitus no tratada produce con frecuencia
- hipoglucemia.
 - glucogenia en exceso.
 - gluconeogenia en exceso.
 - dépósito alterado de grasa en el tronco.
15. La hipófisis anterior
- es tejido nervioso.
 - recibe la sangre que ya ha pasado a través de un lecho capilar.
 - secreta ADH.
 - secreta hormonas liberadoras.
- Empareje cada una de las hormonas siguientes con sus acciones. Escriba la mejor respuesta en cada espacio en blanco. Cada hormona puede utilizarse una sola vez.
- | | |
|---|---------------------|
| 16. Estimula la resorción ósea | a. somatotropina. |
| 17. Estimula directamente la absorción gastrointestinal de calcio | b. cortisol. |
| 18. Aumenta la tasa metabólica basal | c. aldosterona. |
| 19. Inhibe la inflamación | d. T_4 y T_3 . |
| 20. Estimula el crecimiento óseo y muscular y aumenta las concentraciones de glucosa en sangre | e. PTH. |
| 21. Estimula la absorción de sodio en el riñón | f. vitamina D_3 . |
| 22. ¿Qué hormona está formada por dos moléculas de tirosina con dos átomos de yodo en cada una? | |
| 23. La producción de IGF-I es estimulada por | |
- tiroxina (T_4).
 - paratirina (PTH).
 - tirotropina (TSH).
 - triyodotironina (T_3).
- la paratirina (PTH).
 - la somatotropina (GH).
 - la insulina.
 - el glucagón.

COMPRENSIÓN DE CONCEPTOS

24. Verdadero o falso: la cantidad de ATP que una persona produce en un día está determinada por la cantidad de alimentos que consume. Argumente su respuesta.
25. La deficiencia de vitamina D₃ y el exceso de PTH causan debilidad ósea, a pesar de que ambos tienen el mismo efecto sobre las concentraciones de calcio en la sangre. Argumente su respuesta.
26. ¿Qué método de transferencia de calor puede enfriar el cuerpo pero nunca lo calienta?

APLICACIÓN

27. Bubba piensa que comiendo muchas proteínas tendrá músculos más grandes porque los aminoácidos adicionales se «almacenan» en forma de proteínas. ¿Tiene razón?

28. Los estudios muestran que la glucosa por vía intravenosa no produce la misma respuesta a la insulina que la glucosa ingerida. ¿Por qué?
29. Algunos atletas profesionales abusan de los glucocorticoides: cuando se lesionan, se inyectan altas dosis con el fin de seguir jugando en partidos importantes.
 - a. ¿Cómo se verá afectada la producción de CRH y ACTH?
 - b. Predecir algunos efectos adversos que podrían aparecer si el atleta continuase con esta práctica durante un largo período y con elevadas concentraciones circulantes de glucocorticoides.

Puede encontrar las respuestas a estas preguntas en el apartado de recursos para estudiantes en:
<http://thepoint.lww.com/espanol-McConnellandHull>