Guía de estudio N° 1

TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANAS BIOLÓGICAS

Cuadro sinóptico del transporte de solventes, solutos y solución a través de membranas biológicas.

- **Flujo de solvente o flujo en volumen**

Fuerza impulsora	Diferencia de presión osmótica ($\Delta\Pi$)	
	Jv = Lp.σ. $\Delta\Pi$= Lp.σ. R.T. ΔC	
	Diferencia de presión hidrostática (ΔPh)	Jv = -Lp.ΔPh
	Diferencia en ambas	Jv = Lp ($\sigma.\Delta\Pi$ -ΔPh)

- **Transporte de solutos**

Difusión simple	de solutos no cargados			Js = -Ps.ΔC
	de solutos cargados			Js = -Ps ($\Delta C+\Delta\varphi.z.\overline{F}.Cs/R.T$)
Transporte mediado	difusión facilitada			Js = Jmáx.C / (km+C)
	transporte activo	primario	neutrogénico	
			electrogénico	
		secundario	cotransporte	
			contratransporte	

Convección o arrastre por solvente Js = $(\overline{1-\sigma}).Jv.Cs$

- **Transporte vesicular**

Endocitosis	Fagocitosis
	Pinocitosis
	Mediada por receptores
Exocitosis	

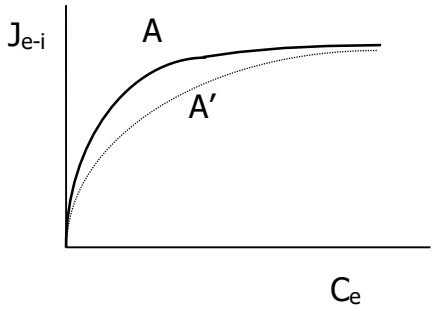
Ejercicios:

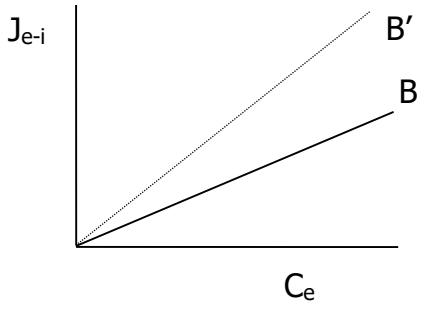
1. Definir cada tipo de transporte.
   Explicar los términos que componen la expresión matemática del mismo (constantes fenomenológicas). Dar ejemplos biológicos para cada caso.

2. Transporte transepitelial: tipos de epitelios, rutas de transporte de soluto y solvente.

3. Sabiendo que la glucosa ingresa a las células intestinales desde la luz del epitelio fundamentalmente cotransportada con Na^+, ¿cómo espera encontrar su transporte si:
a) se suprime el Na^+ del lado luminal?
b) desaparece el gradiente de concentración de glucosa entre el medio y la célula?
c) desaparece el gradiente de potencial eléctrico transmembrana?
d) se agrega floridzina del lado luminal?
e) se anula la actividad de la Na^+-K^+ ATPasa?

4. En experimentos realizados con células aisladas se determinó la concentración intracelular de dos sustancias A y B, para concentraciones crecientes de ambas sustancias en el medio de incubación. Al graficar $J_{e\rightarrow i}$ en función de la concentración exterior se obtuvo lo siguiente (línea llena).





De acuerdo a estas gráficas:
a) Mencione el tipo de transporte involucrado en el movimiento de los solutos A y B.
b) El agregado de una sustancia X produce una modificación en el comportamiento del sustrato A, obteniéndose al graficar A'. ¿Cómo explica esta modificación?
c) Una modificación en el sistema produjo un cambio en el transporte de la sustancia B, obteniéndose al graficar la recta B'. ¿Qué parámetro modifica esta sustancia para producir el efecto observado?

5. Un epitelio reabsortivo fue colocado en una cámara de modo de separar dos compartimientos, uno luminal y otro seroso. Un anión orgánico fue disuelto en ambos compartimientos de modo de obtener igual concentración del mismo a ambos lados de la membrana. El flujo del anión desde el lado luminal al seroso fue medido en diferentes condiciones experimentales, presentando las siguientes características:

a) El agregado de una sustancia no permeable del lado seroso indujo flujo del anión a través de la membrana.
b) Un aumento de la presión hidrostática del lado luminal provocó similar efecto.
c) El establecimiento de una diferencia de potencial externo que hizo más positivo el lado seroso respecto del luminal indujo flujo del anión en el sentido luminal - seroso.
d) La administración de un anión orgánico análogo del lado luminal en la anterior situación no modificó la velocidad de transporte del anión original.

Indique, justificando su respuesta, cuál/les mecanismos de transporte están involucrados en la transferencia del anión del lado luminal al seroso. Considere que los movimientos de agua o soluto que pudieran establecerse en el sistema no modifican las concentraciones del anión en ambos compartimientos.

Bibliografía: FISIOLOGÍA Berne-Levy. Ed. Harcourt, 2001 (*vers. en español de la 3º Ed. en inglés*). Caps. 1 y 2.

MOLECULAR CELL BIOLOGY Lodish, Baltimore y col. Ed. Freeman, 2000 (*4º Ed*.). Cap 15.

RESPUESTAS

1. ***Definir cada tipo de transporte.***
   Explicar los términos que componen la expresión matemática del mismo (constantes fenomenológicas). Dar ejemplos biológicos para cada caso.

Flujo de solvente o flujo en volumen

La fuerza impulsora puede ser la diferencia de la presión osmótica ($Jv=Lp.\sigma.\Delta\Pi$), la diferencia de presión hidrostática ($Jv=-Lp.\Delta Ph$) o la diferencia entre ambas presiones ($Jv=-Lp\ (\sigma.\Delta\Pi-\Delta Ph)$) entre dos compartimentos.

Lp es el coeficiente de permeabilidad hidráulica, que se relaciona directamente con la facilidad que tiene el agua de atravesar la estructura que separa los dos compartimentos.

$\Delta\Pi$ (diferencia de presión osmótica) $=R.T.\Delta C$.

σ es el coeficiente de reflexión (o coeficiente de Staverman), que puede definirse como el cociente entre la presión osmótica real que genera un soluto (o una mezcla de solutos) y la presión osmótica ideal, que generaría si la estructura que separa los compartimentos fuera totalmente impermeable al soluto (o a la mezcla de solutos) y totalmente permeable al agua. Un σ que tiende a 0 indica que la mezcla de solutos pueden pasar casi libremente de un compartimento a otro, no generando prácticamente efecto osmótico, mientras que un σ de 1 indica que los solutos no atraviesan la estructura, generando un efecto osmótico máximo.

ΔC se calcula como la diferencia de concentración molar entre ambos compartimentos multiplicada por el número de partículas originada por la disociación de cada molécula (o fórmula) de soluto.

ΔPh es la diferencia de presión hidrostática entre ambos compartimentos.

Ejemplos

Flujo en volumen por $\Delta\Pi$: secreción biliar, absorción de agua a nivel de los túbulos renales.

Flujo en volumen por ΔPh**:** fase de eyección durante la sístole ventricular.

Diferencia entre ΔPh y $\Delta\Pi$: formación del filtrado glomerular (ultrafiltración), flujo de líquido entre el capilar y el intersticio.

NOTA: Los signos de los Δ dependen de cómo se establezca la convención para la diferencia. Por ejemplo, para evaluar el Jv desde el compartimento 1 al 2 el $\Delta Ph=Ph_2-Ph_1$ (compartimento final - inicial). El agregado del signo - a la fórmula, en este caso, hace que, si Ph2<Ph1, el flujo tenga un signo final positivo, lo que indica que el transporte (flujo) se da desde el compartimento 1 hacia el 2.

Transporte de solutos (Js)

A) Difusión simple (cinética lineal, a través de estructuras que no son saturables en condiciones fisiológicas)
Difusión simple de solutos no cargados: la fuerza impulsora es la diferencia de potencial químico para el soluto entre ambos compartimentos, consecuencia de su diferencia de concentración: $Js=-Ps.\Delta C$
Ps es el coeficiente de permeabilidad del soluto, que se relaciona en forma directa con el coeficiente de difusión del soluto en la membrana (D) y el coeficiente de partición del soluto entre la solución y la membrana (β) y en forma inversa al espesor de la membrana.

Ejemplos: transporte de O_2 y CO_2 a nivel alveolar y a nivel celular.

Difusión simple de solutos cargados: la fuerza impulsora es la diferencia de potencial electroquímico para el ion entre ambos compartimentos: $Js=-Ps\ (\Delta C+\Delta\varphi.z.F.Cs/R.T)$

En el caso de los iones, el Ps está condicionado por la presencia de proteínas canales en la membrana que faciliten el movimiento de cada ion a través de las membranas.

$\Delta\varphi$ es el potencial eléctrico que se genera a través de la estructura que separa ambos compartimentos.

z es la carga del ion.

Cs es la concentración media del soluto.

Ejemplos: intercambios iónicos a través de la membrana de las células excitables durante la generación de un potencial de acción; secreción de potasio hacia el espacio luminal en algunas células tubulares renales.

B) Transporte mediado (cinética de saturación, a través de proteínas trasportadoras siguiendo un modelo fisicoquímico de cambio conformacional): $Js=Jmax.C/(Km+C)$

Difusión facilitada. La fuerza impulsora es el gradiente de potencial químico entre ambos compartimentos. Ejemplo: transporte de glucosa en la membrana basolateral de las células tubulares renales y de los hepatocitos.

Transporte activo primario. La fuerza impulsora es la energía proveniente de la hidrólisis del ATP, que genera un cambio conformacional en la proteína transportadora (que es la que lo hidroliza) que le permite transportar un soluto de un compartimento de menor potencial electroquímico, a uno de mayor potencial electroquímico, y liberarlo en este segundo compartimento. Ejemplos: bomba $Na+/K+$ ATPasa (saca $Na+$ de la célula y entra $K+$, ambas en contra de su gradiente electroquímico), proteínas de la familia ABC transportadoras aniones orgánicos en la membrana apical del hepatocito y de las células tubulares renales (transporta aniones orgánicos hacia afuera de la célula, en contra de su gradiente químico), bomba de $Ca2+$ del retículo sarcoplasmático (transporta $Ca2+$ desde el citoplasma celular hacia el retículo sarcoplasmático en contra de su gradiente químico), bomba de $H+$ de las células parietales en el estómago (contra-transporta 1 $H+$ hacia la luz y un 1 $K+$ de la luz a la célula, ambos en contra de su gradiente).

Transporte activo secundario. La fuerza impulsora es el gradiente electroquímico de un soluto A que es cotransportado con el soluto en cuestión (que es transportado en contra de su gradiente electroquímico). Este gradiente favorable es mantenido por un transporte activo primario. Ejemplos: cotransporte de $Na+$ y glucosa en membrana apical de las células del túbulo proximal renal y en el ribete en cepillo de células intestinales ($Na+$ a favor de su gradiente, generado por la bomba $Na+/K+$ ATPasa, glucosa en contra de su gradiente).

Jmax: es la capacidad de transporte máximo del sistema, que depende de la cantidad de transportadores en estado funcional.

Km: es la concentración de soluto a la cual se alcanza la mitad del transporte máximo, y se relaciona con la afinidad del transportador por el soluto (a mayor afinidad, menor Km).

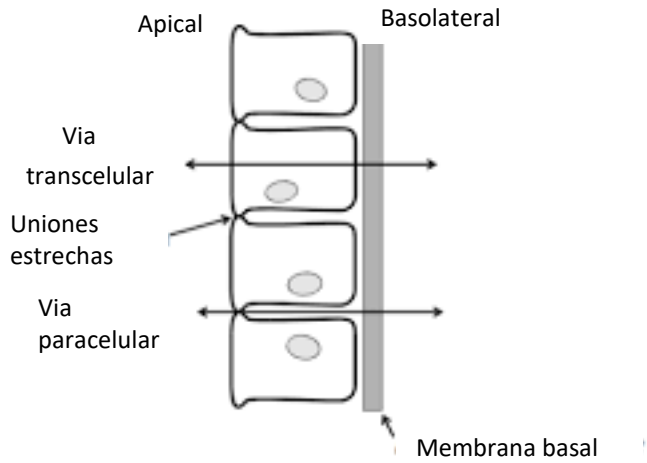
C) Convección o arrastre por solvente

En este caso la fuerza impulsora está dada por el flujo en volumen: $Js=(1-\sigma)\ Jv\ Cs$

La fórmula de flujo en volumen es la desarrollada más arriba ($Jv=-Lp\ (\sigma.\Delta\Pi-\Delta Ph)$)
Para cada soluto el $(1-\sigma)$ se refiere a 1 menos el coeficiente de reflexión de ese soluto. Así, si la estructura que separa dos compartimentos es totalmente impermeable a ese soluto ($\sigma=1$) el soluto no tendrá flujo convectivo, mientras que si es totalmente permeable ($\sigma=0$) el transporte convectivo será máximo.

Ejemplo: transporte de solutos a través de la barrera de filtración glomerular, transporte de iones a nivel capilar.

2. *Transporte transepitelial**: tipos de epitelios, rutas de transporte de soluto y solvente.***

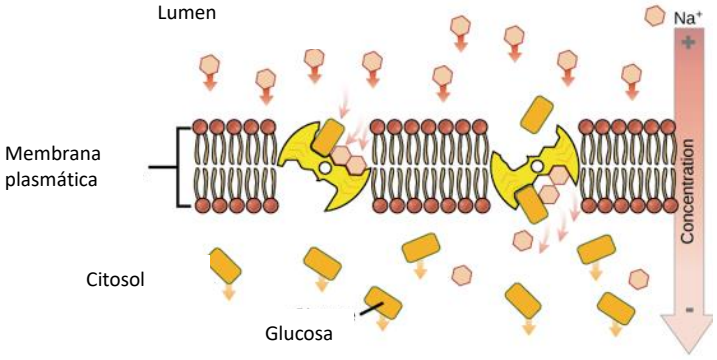


Existen dos vías de transporte transepitelial de agua y solutos: vía transcelular (a través de la célula) y vía paracelular (a través de las uniones intercelulares). Dependiendo que las uniones estrechas sean más permeables (epitelio laxo) o de permeabilidad mínima (epitelio compacto) la vía paracelular va a tener más o menos relevancia cuantitativa en el transporte de agua y iones.

Mientras que en los epitelios compactos no hay paso de agua y solutos por vía paracelular, los epitelios laxos permiten el transporte paracelular de agua por ósmosis, que a la vez puede generar un flujo convectivo de iones y moléculas de pequeño tamaño.

La vía transcelular de transporte requiere el paso de las moléculas a través de las membranas apical y basolateral, así como el transporte a través del citosol. El transporte a través de la membrana de las moléculas que no son lipofílicas requiere la presencia de proteínas específicas que faciliten el paso de las mismas, y que se distribuyen en forma asimétrica en la membrana apical y basolateral de las células epiteliales. Por ejemplo, la bomba Na/K ATPasa se encuentra exclusivamente en la membrana basolateral. El paso transcelular de agua requiere la presencia en la membrana apical y basolateral de proteínas que actúan como canales, llamadas aquaporinas, a través de las cuales se produce el transporte osmótico de agua. El transporte transepitelial de proteínas requiere que se den procesos de endocitosis en una de las membranas, transporte vesicular a través del citosol y exocitosis en la otra membrana (por ejemplo secreción de IgA).

3. Sabiendo que la ***glucosa ingresa a las células intestinales desde la luz del epitelio fundamentalmente cotransportada con*** Na^+



SGLT1 (Sodium Glucose Transporter 1). La unión del Na^+ del lado luminal aumenta la afinidad por glucosa. Cuando ambos solutos se unieron a sus sitios se produce un cambio conformacional en la proteína que lleva a la internalización de los solutos, que es seguida por la liberación del Na+ y consiguiente liberación de glucosa en el citoplasma.

Cómo espera encontrar su transporte si:

a) se suprime el Na^+ del lado luminal?
El transporte de glucosa se verá disminuido, ya que el gradiente electroquímico favorable a la entrada de Na+ a la célula es el que permite la entrada de la Glucosa en contra de su gradiente químico. Mecanísticamente, si no se une el Na+ del lado luminal del transportador, no se puede producir la unión de glucosa, por lo tanto disminuye su transporte hacia el interior de la célula.

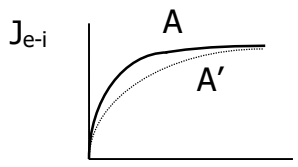
b) desaparece el gradiente de concentración de glucosa entre el medio y la célula?
No se verá afectado, ya que este transporte no depende del gradiente de glucosa.

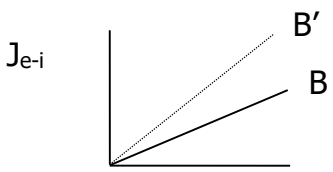
c) *desaparece el gradiente de potencial eléctrico transmembrana?*
Se verá disminuido, sin embargo continuará mientras se mantenga el gradiente químico del Na+, favorable a la entrada de este ion a la célula. La disminución del potencial de membrana va a hacer que disminuya la liberación de Na^+ dentro de la célula, y, por lo tanto, la de glucosa, disminuyendo el transporte de la misma.

d) se agrega floridzina del lado luminal?
La floridzina es un inhibidor competitivo de la unión de glucosa al transportador, por lo tanto el transporte se verá disminuido (aumenta la Km).

e) se anula la actividad de la Na^+-K^+ ATPasa?
Al anularse la Na^+/K^+ ATPasa, tiende a desaparecer el gradiente electroquímico del Na+, con lo cual, no va a estar favorecida la liberación del Na+ dentro de la célula (y por lo tanto la de glucosa), va a tender a anularse el transporte de glucosa.

4. En experimentos realizados con células aisladas se determinó la concentración intracelular de dos sustancias A y B, para concentraciones crecientes de ambas sustancias en el medio de incubación. Al graficar $J_{e \to i}$ en función de la concentración exterior se obtuvo lo siguiente (línea llena).





De acuerdo a estas gráficas:

d) Mencione el tipo de transporte involucrado en el movimiento de los solutos A y B.

El movimiento de A ocurre por un transporte mediado (cinética de saturación), mientras que el movimiento de B ocurre por un transporte de tipo difusivo (cinética lineal).

e) El agregado de una sustancia X produce una modificación en el comportamiento del sustrato A, obteniéndose al graficar A'. ¿Cómo explica esta modificación?

El agregado de X aumenta la Km sin modificar el Jmax, lo que indica una inhibición competitiva de la actividad del transportador.

f) Una modificación en el sistema produjo un cambio en el transporte de la sustancia B, obteniéndose al graficar la recta B'. ¿Qué parámetro modifica esta sustancia para producir el efecto observado?

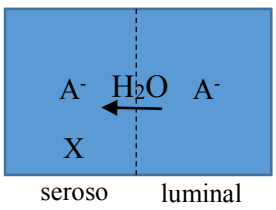
La modificación indicada indujo un aumento en la pendiente del transporte, que depende directamente del coeficiente de permeabilidad del soluto (Ps). El aumento de PS podría deberse a un cambio en la composición de la membrana (inserción de proteínas específicas, cambio en la fluidez de la membrana) que aumente el coeficiente de partición/difusión del soluto a través de la misma.

5. Un epitelio reabsortivo fue colocado en una cámara de modo de separar dos compartimientos, uno luminal y otro seroso. Un anión orgánico fue disuelto en ambos compartimientos de modo de obtener igual concentración del mismo a ambos lados de la membrana. El flujo del anión desde el lado luminal al seroso fue medido en diferentes condiciones experimentales, presentando las siguientes características:

e) El agregado de una sustancia no permeable del lado seroso indujo flujo del anión a través de la membrana.
f) Un aumento de la presión hidrostática del lado luminal provocó similar efecto.
g) El establecimiento de una diferencia de potencial externo que hizo más positivo el lado seroso respecto del luminal indujo flujo del anión en el sentido luminal - seroso.
h) La administración de un anión orgánico análogo del lado luminal en la anterior situación no modificó la velocidad de transporte del anión original.

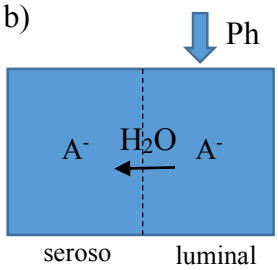
Indique, justificando su respuesta, cuál/les mecanismos de transporte están involucrados en la transferencia del anión del lado luminal al seroso. Considere que los movimientos de agua o soluto que pudieran establecerse en el sistema no modifican las concentraciones del anión en ambos compartimientos.

a)



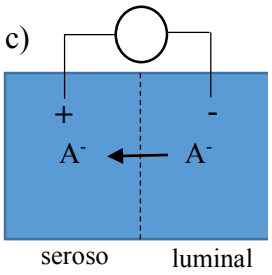
La presencia de la sustancia no permeable (X) genera flujo de H20 por ósmosis, lo que a la vez genera transporte convectivo del anión (A^-)

b)



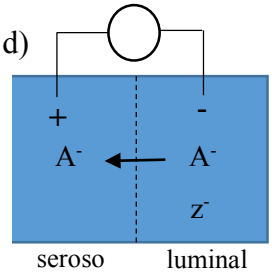
La diferencia de Ph entre ambos compartimentos genera flujo de solvente, lo que a la vez genera transporte convectivo de A^-

c)



La presencia de un potencial eléctrico genera el transporte del anión del polo (-) al (+), lo que es compatible con un mecanismo de difusión iónica ($Js=-Ps(\Delta C+\Delta\varphi.z.F.Cs/R.T)$

d)



Que la presencia de un análogo estructural de A^- no modifique su transporte inducido por gradiente eléctrico, indica que el transporte difusivo de A- no es inhibible en forma competitiva, lo que indica que no se comporta como un transporte mediado, y es compatible con la difusión iónica.

Guía N°2
Líquidos corporales: Distribución del agua y electrolitos en el organismo.

Ejercicios Preliminares de Autoevaluación

Diga si las siguientes aseveraciones son **verdaderas o falsas**, justificando su respuesta:

1. La membrana plasmática posee transportadores de H**2**O e iones que median el establecimiento de las concentraciones de estado estacionario de los mismos en los compartimientos IC y EC.

Verdadero. *La membrana plasmática posee aquaporinas (canales transmembrana que facilitan el paso del H_2O) y canales iónicos que median el establecimiento de las concentraciones de los mismos en los compartimientos intracelular (IC) y extracelular (EC).*

2. Los ingresos y egresos de H**2**O e iones del organismo ocurren hacia y desde el compartimiento EC, respectivamente.

Verdadero. *Siempre los ingresos y egresos de H_2O e iones del organismo ocurren hacia y desde el compartimiento EC, ya que el compartimiento IC se encuentra separado del EC por la membrana plasmática, resultando inaccesible en forma directa.*

3. El H_2O se mueve a través de las membranas plasmáticas hasta igualar la osmolaridad de los compartimientos EC e IC.

Verdadero. *Luego de una ganancia o pérdida de líquido que lleve a cambios en la osmolaridad del compartimiento EC, se producirá un movimiento osmótico de H_2O a través de las membranas plasmáticas de forma tal de igualar la osmolaridad de los compartimientos EC e IC.*

4. El K^+ y sus aniones acompañantes son los principales responsables de la osmolaridad del compartimiento EC.

Falso. *El principal responsable de la osmolaridad del compartimiento **EC** es el **Na^+***

5. El Na^+ y sus aniones acompañantes son los principales responsables de la osmolaridad del compartimiento IC.

Falso. *El principal responsable de la osmolaridad del compartimiento **IC** es el **K^+***

6. Los iones inorgánicos se mueven libremente entre plasma e intersticio.

Verdadero. *. El líquido intersticial se da como producto del filtrado del plasma a través de los capilares sanguíneos. En este proceso, no son capaces de atravesar los componentes celulares de la sangre, ni lo logran atravesar fácilmente las proteínas, pero sí los iones inórganicos y el agua.*

Guía de Ejercicios

1. Ejercitar los equilibrios probables si:

a) Se altera la pérdida de agua por piel (pérdida de solución hiposmótica).

b) Aumenta la excreción de agua e iones por riñón (pérdida de solución isosmótica).

c) Aumenta la ingesta de agua pura por tubo digestivo.

d) Se pierde un volumen de sangre considerable.

e) Se administra una inyección intravenosa de un volumen apreciable de solución isotónica.

f) Se pierde un volumen de líquido hipertónico.

g) Se administra una inyección intravenosa de solución hipertónica.

Aclarar qué pasa con:

I. El volumen de cada compartimiento.

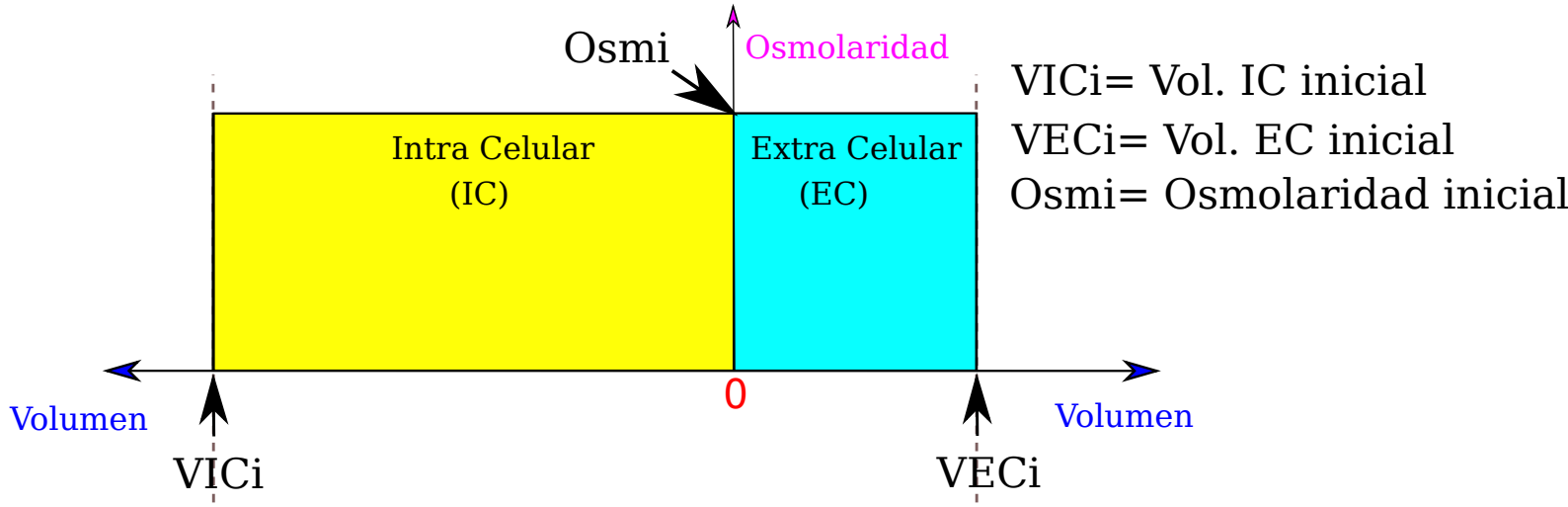
II. La concentración osmolar de cada compartimiento.

III.La concentración de proteínas plasmáticas y el hematocrito.

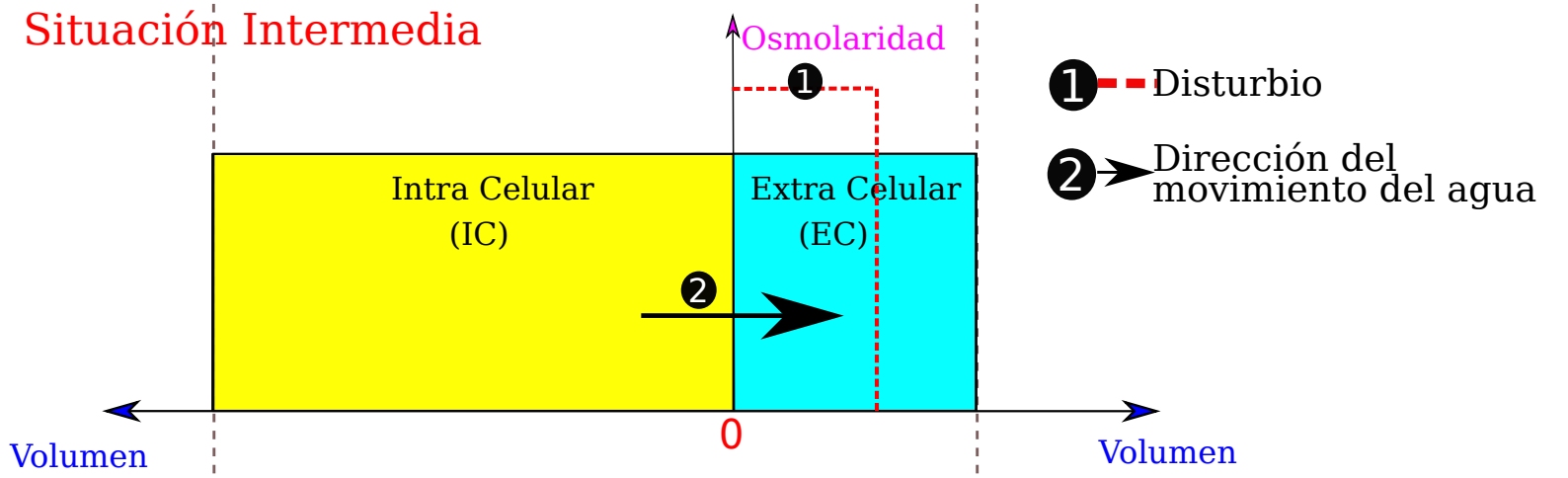
Esquematizar con gráficos de Darrow-Yannet cada caso.

a)Se altera la pérdida de agua por piel (pérdida de solución hiposmótica).

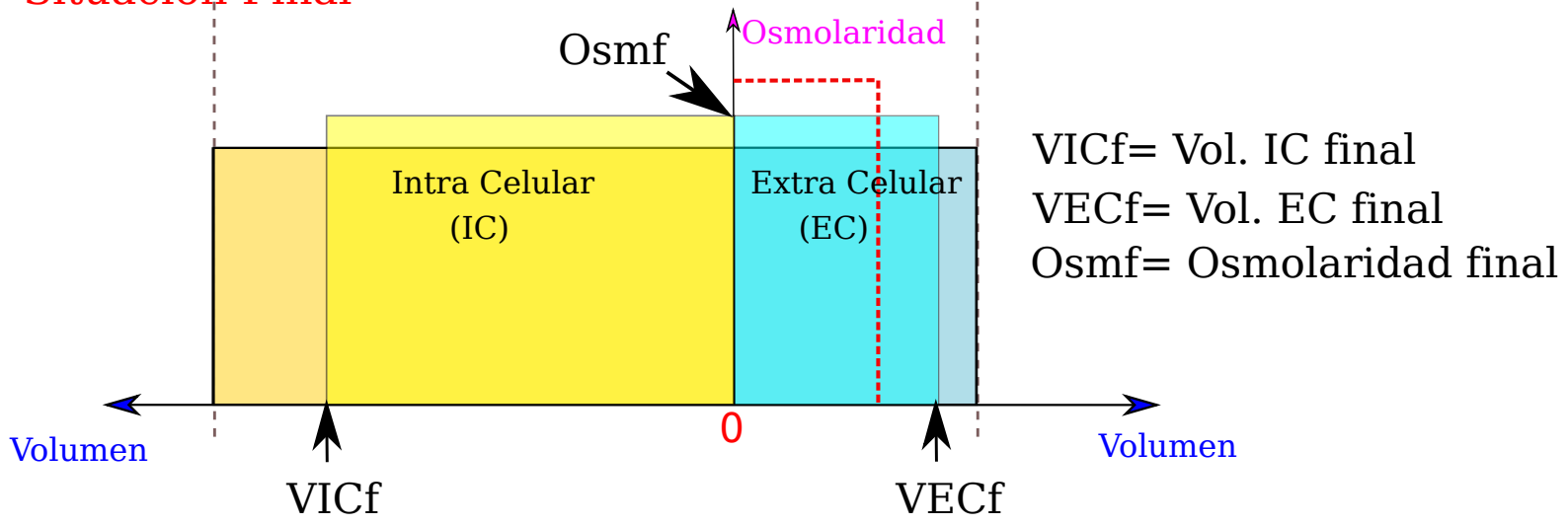
Situación Inicial



Situación Intermedia



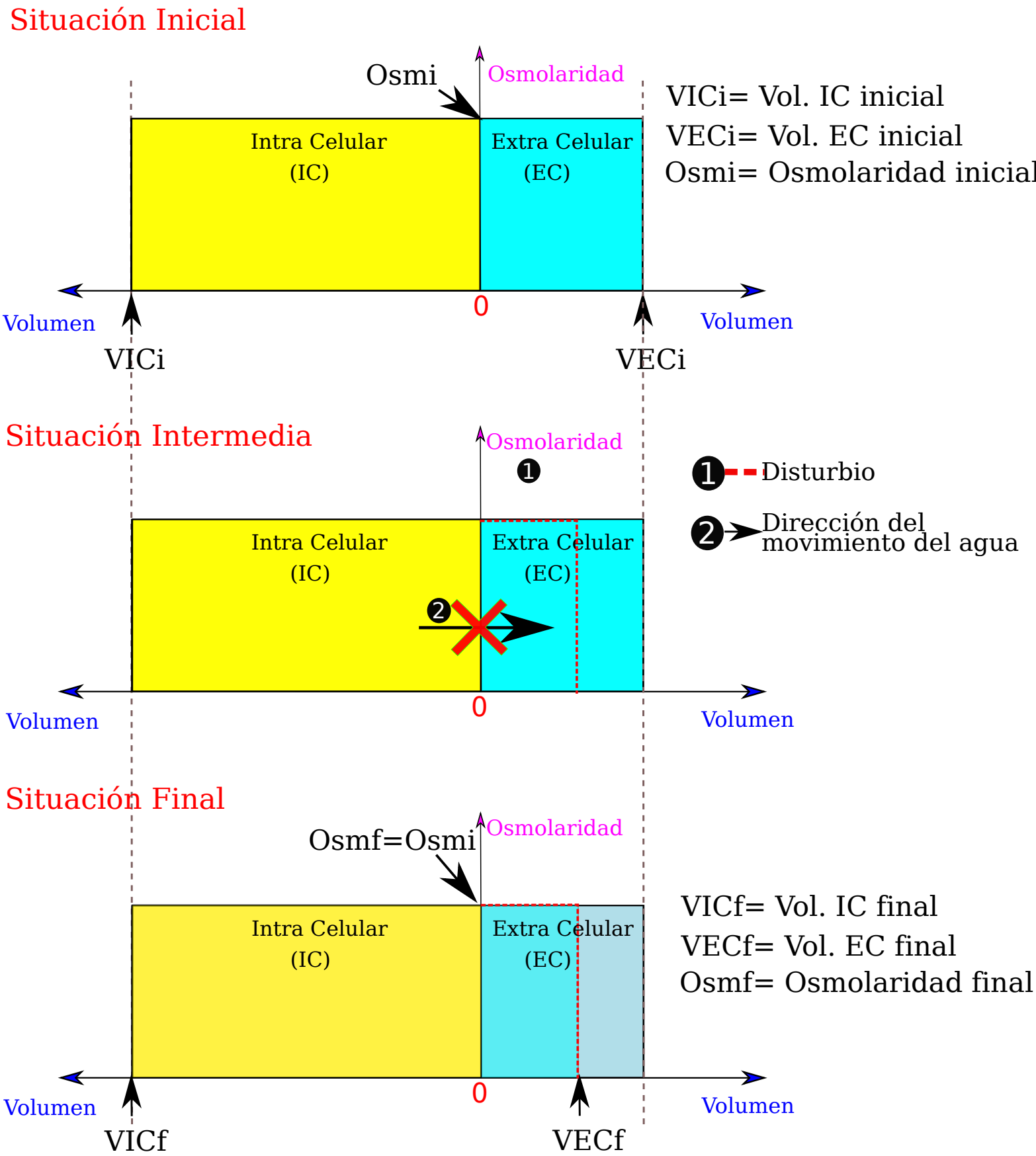
Situación Final



Compartimieto IC	Compartimieto EC	[Proteínas] Plasmáticas	Hematocrito
Volumen Disminuye	Volumen Disminuye	Aumenta	Aumenta
Osmolaridad Aumenta			

Disturbio: Deshidratación Hipertónica

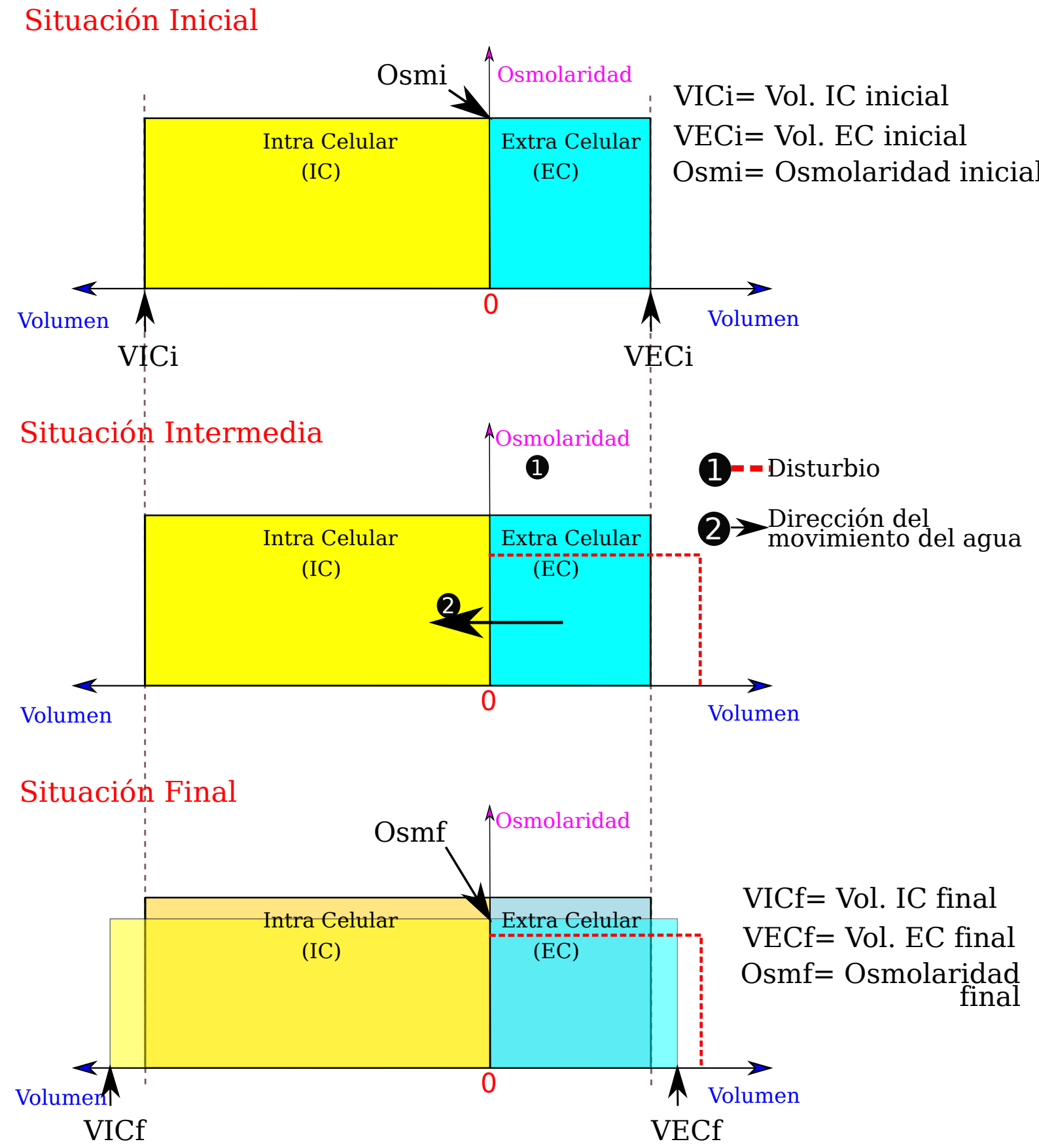
b) Aumenta la excreción de agua e iones por riñón (pérdida de solución isosmótica).



Compartimieto IC	Compartimieto EC	[Proteínas] Plasmáticas	Hematocrito
Volumen No Cambia	Volumen Disminuye	Aumenta	Aumenta
Osmolaridad No cambia			

Disturbio: Deshidratación Isotónica

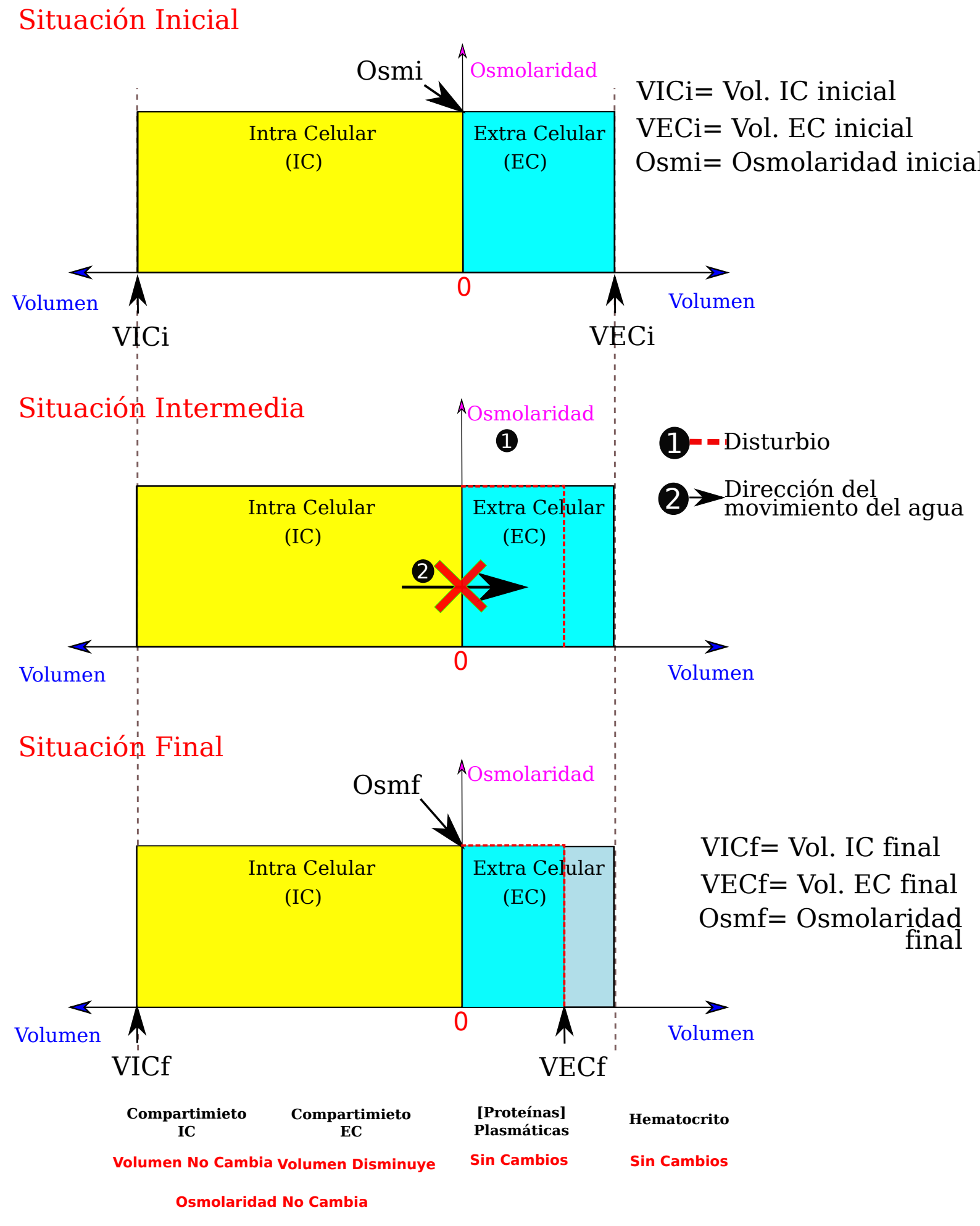
c) Aumenta la ingesta de agua pura por tubo digestivo.



Compartimieto IC	Compartimieto EC	[Proteínas] Plasmáticas	Hematocrito
Volumen Aumenta	Volumen Aumenta	Disminuye	Disminuye
Osmolaridad Disminuye			

Disturbio: Hidratación Hipotónica

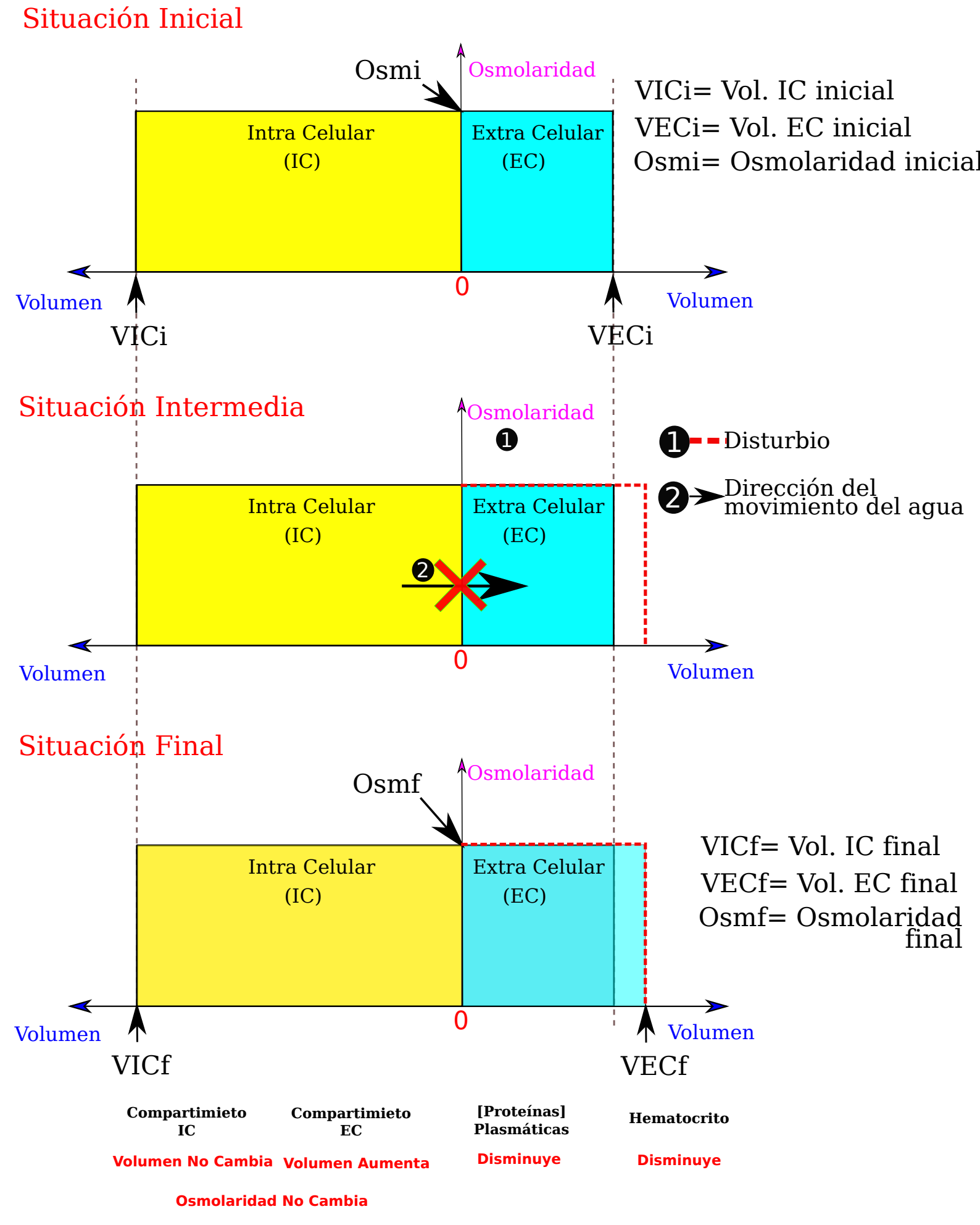
d) Se pierde un volumen de sangre considerable.



Compartimieto IC	Compartimieto EC	[Proteínas] Plasmáticas	Hematocrito
Volumen No Cambia	Volumen Disminuye	Sin Cambios	Sin Cambios
Osmolaridad No Cambia			

Disturbio: Deshidratación Isotónica

e) Se administra una inyección intravenosa de un volumen apreciable de solución isotónica.

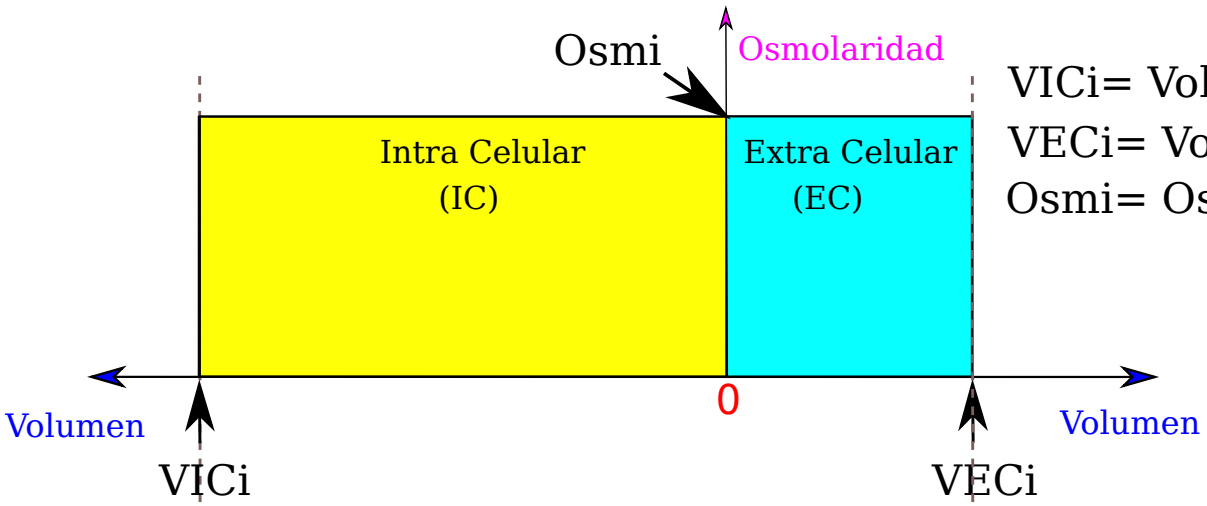


Compartimieto IC	Compartimieto EC	[Proteínas] Plasmáticas	Hematocrito
Volumen No Cambia	Volumen Aumenta	Disminuye	Disminuye
Osmolaridad No Cambia			

Disturbio: Hidratación Isotónica

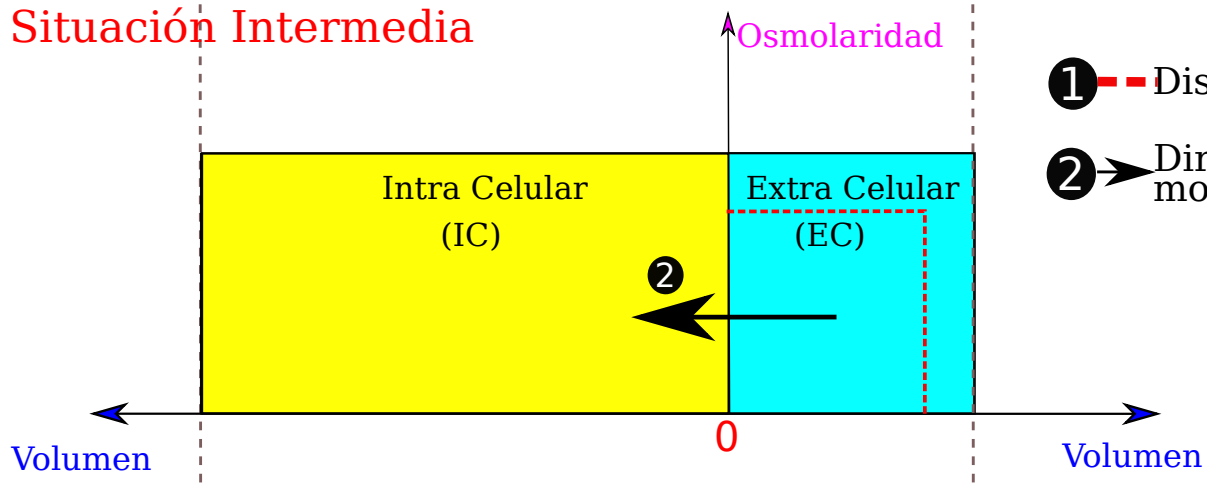
f) Se pierde un volumen de líquido hipertónico.

Situación Inicial



VICi= Vol. IC inicial
VECi= Vol. EC inicial
Osmi= Osmolaridad inicial

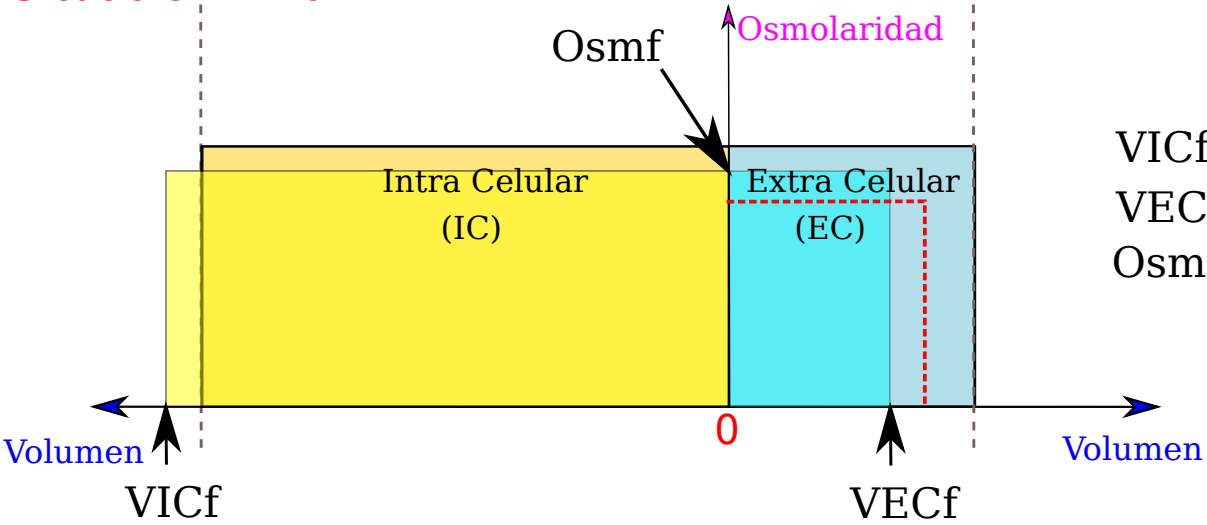
Situación Intermedia



1 Disturbio

2 Dirección del movimiento del agua

Situación Final

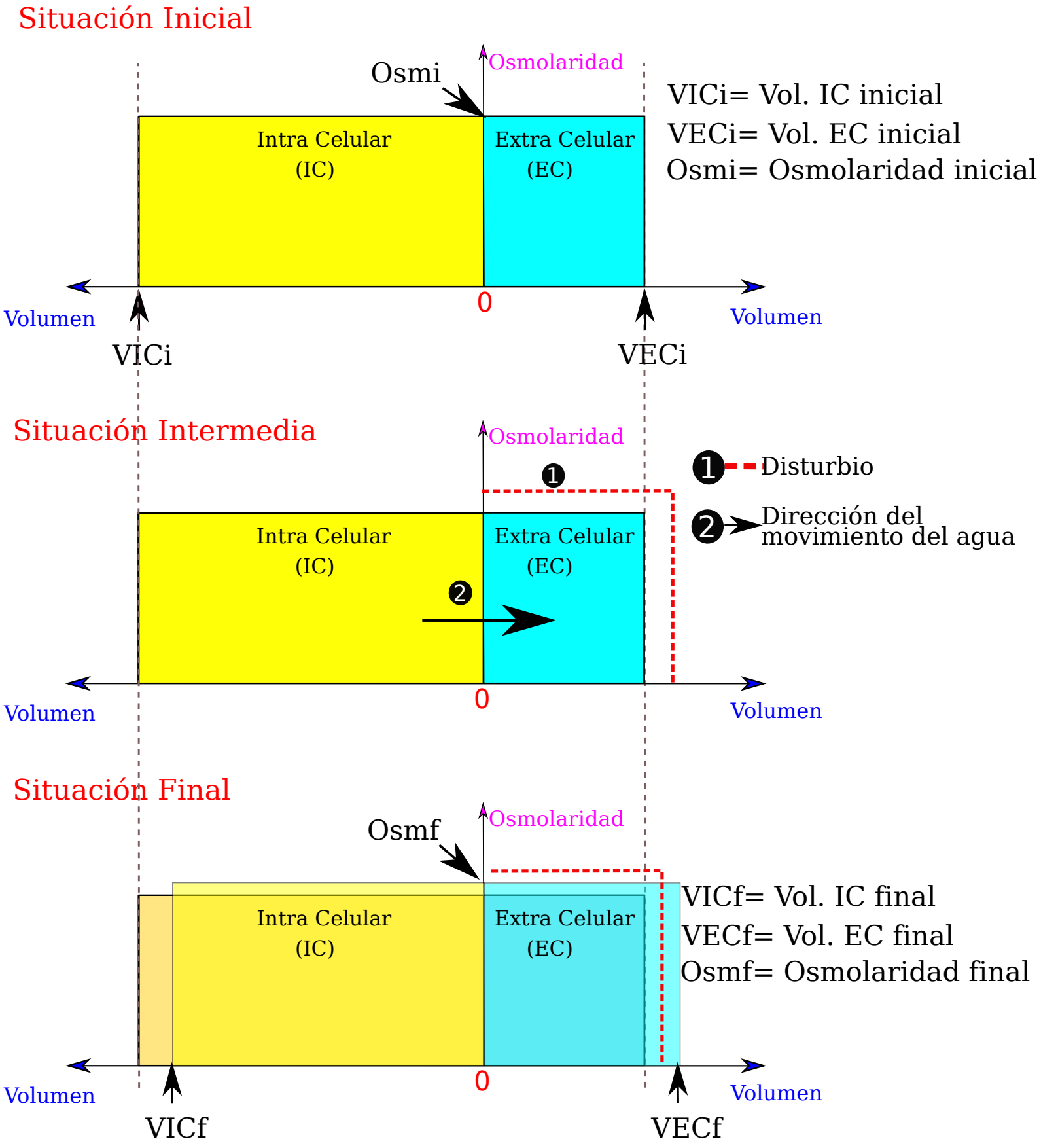


VICf= Vol. IC final
VECf= Vol. EC final
Osmf= Osmolaridad final

Compartimieto IC	Compartimieto EC	[Proteínas] Plasmáticas	Hematocrito
Volumen Aumenta	Volumen Disminuye	Aumenta	Aumenta
Osmolaridad Disminuye			

Disturbio: Deshidratación Hipotónica

g)Se administra una inyección intravenosa de solución hipertónica.

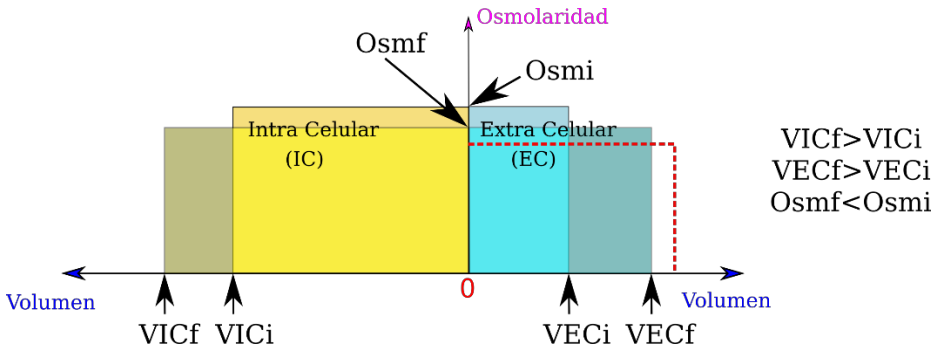


Compartimieto IC	Compartimieto EC	[Proteínas] Plasmáticas	Hematocrito
Volumen Disminuye	Volumen Aumenta	Disminuye	Disminuye
Osmolaridad Aumenta			

Disturbio: Hidratación Hipertónica

2. Examinando los gráficos de Darrow-Yannet, se detectan las siguientes situaciones una vez alcanzado el equilibrio:
1. Aumento del VIC y del VEC, disminución de osmolaridad IC y EC.
2. Disminución del VIC y del VEC, aumento de osmolaridad IC y EC.
Grafique ambas situaciones y explique:
a) En qué compartimiento se produjeron inicialmente las modificaciones?
b) Qué circunstancias pueden haber motivado las mismas?
c) Clasifique el disturbio producido.

2.1)

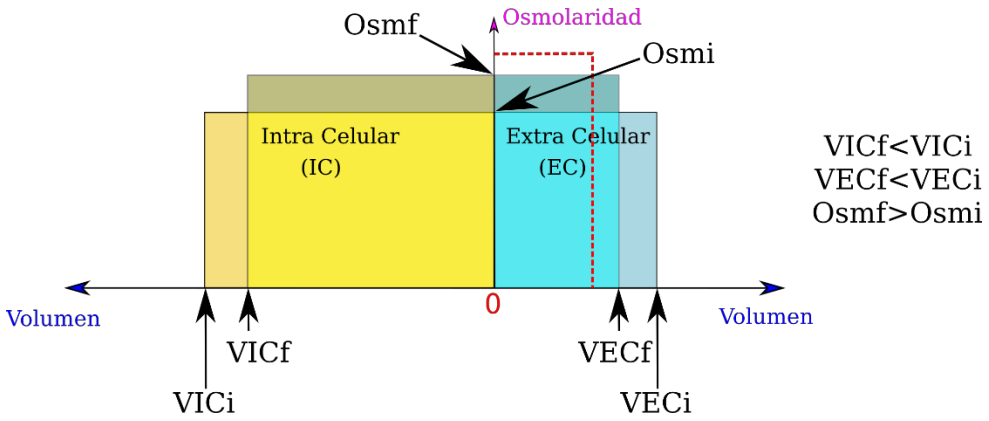


a) En el EC

b) Administración de una solución hipotónica (Ej.: Ingesta de agua pura)

c) Hidratación Hipotónica

2.2)



a) En el EC

b) Pérdida de líquido hipotónico (Ej.: Sudoración profusa)

c) Deshidratación Hipertónica

3. Se producen disturbios en los compartimientos líquidos obteniéndose los siguientes parámetros finales de equilibrio (antes de la compensación renal) para cada situación (a, b y c):

	[Osmolaridad]p (mOsm/l)	**VIC (l)**	**VEC(l)**
a	311	29	13
b	333	27	21
c	290	31	16
Normal	**300**	**30**	**15**

a) Indique si cada disturbio se produjo por pérdida o ganancia de líquido y la osmolaridad del mismo.
b) Clasifique el disturbio.

Disturbio **a)**
VICi>VICf
VECi>VECf
Osmi<Osmf
a) Pérdida de líquido hipotónico
b) Deshidratación *hipertónica*

Disturbio **b)**
VICi>VICf
VECi<VECf
Osmi<Osmf
a) Ganancia de líquido hipertónico
b) Hidratación *hipertónica*

Disturbio **c)**
VICi<VICf
VECi<VECf
Osmi>Osmf
a) Ganancia de líquido hipotónico
b) Hidratación *hipotónica*

4. Considere un hombre de 70 kg cuyo contenido de agua total es el 60 % de su peso corporal. Si la relación del VIC/VEC es 1.47 y la concentración osmolar inicial es de 300 mOsm/l, calcule la concentración osmolar final y el volumen de cada uno de los dos compartimientos después de los siguientes procesos:
a) infusión de 300 ml de solución salina de 150 g/l (PM NaCl: 58.5).
Volumen Intracelular=VIC; Volumen Extracelular=VEC

H_2O total corresponde al 60% del peso corporal = V_{total}= (60x70kg)/100 = 42kg = **42lts**
V_{total}=VIC+VEC y la relación inicial VIC/VEC= 1,47 → 42lts= 1,47*VECi+VECi = 2,47+VECi
42lts/2,47=VECi → VECi=17lts; VICi = 42lts-17lts = 25lts

VICi= **25lts**

VECi= **17lts**

Osmi= **300mOsm/l**

Osmoles totales iniciales= 42lts*300mOsm/l= **12600 mOsmoles;** de los cuales hay:

25lts*300mOsm/l= **7500mOsmoles en el VICi** (*Tener en cuenta que esta cantidad de Osmoles nunca se modifican en el VIC, por tanto siempre el número de Osmoles iniciales es igual al número de Osmoles finales en el VIC*)

17lts*300mOsm/l= **5100mOsmoles en el VECi**

Disturbio: ingesta de un volumen de **300ml=0,3lts**

Que contiene los siguientes Osmoles:

58,5gr_____1 mol de NaCl= 2 Osmoles

58,5gr_____**2000 m**Osmoles

150gr_____5128,2 mOsmoles_____1lt

1538,5 mOsmoles_____0,3lts

Por tanto, se agregaron 1538,5 mOsmoles en 0,3lts

Los mOsmoles totales finales serán: (**12600 +1538,5) mOsmoles= 14138,5 mOsmoles**

En un nuevo Volumen total final de 42lts+0,3lts= 42,3lts

La Osmolaridad Final se calcula como 14138,5 mOsmoles/42,3lts= **334,24 mOsm/l**

Como la Osmolaridad final es igual en el VIC y en el VEC:

mOsmoles Totales$_f$/Volumen Total$_f$ = mOsmoles en el VIC$_f$/VICf = mOsmoles en VECf/VECf

14138,5mOsmoles/42,3lts=7500mosmoles/VIC$_f$=(5100+1538,5)mOsmoles/VEC$_f$

de allí que:

334,24mOsm/l=7500mosmoles/VIC$_f$ → VIC$_f$=7500mosmoles/334,24 mOsm/l=22,44lts

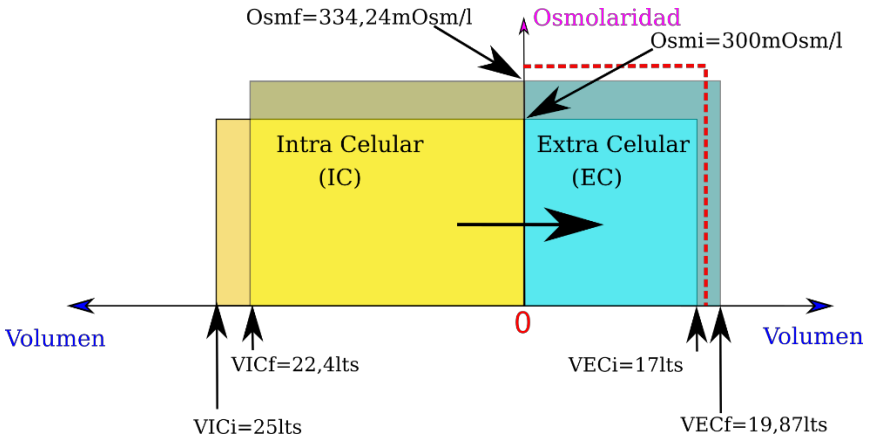
VEC$_f$=42,3lts-22,44lts=19,86lts

O también se puede calcular:

334,24mOsm/l=6638,5mosmoles/VEC$_f$ → VEC$_f$=6638,5mosmoles/334,24 mOsm/l=**19,86lts**

En resumen:

	Total			Compartimiento IC			Compartimiento EC		
	VT(lts)	mOsmoles	mOsm/l	VIC (lts)	mOsmoles	mOsm/l	VEC (lts)	mOsmoles	mOsm/l
Inicial	42	12600	300	25	7500	300	17	5100	300
Final	42,3	14138,5	334,24	22,44	7500	334,24	19,87	6638,5	334,24



4.b) Infusión de 2 l de solución salina de NaCl 9 g/l.

Volumen agregado: 2lts

mOsmoles agregados:

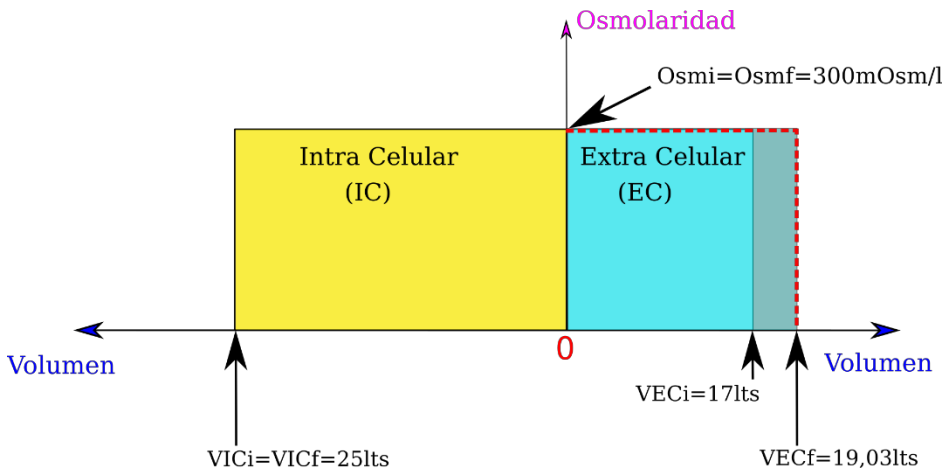
58,5gr_____**2000 m**Osmoles

9gr_____307,7 mOsmoles_____1lt

615,4 mOsmoles_____2lts

En resumen:

	Total			Compartimiento IC			Compartimiento EC		
	VT(lts)	mOsmoles	mOsm/l	VIC (lts)	mOsmoles	mOsm/l	VEC (lts)	mOsmoles	mOsm/l
Inicial	42	12600	300	25	7500	300	17	5100	300
Final	42+2=44	12600+615,4	300	24,98	7500	300	19,03	5100++615,4	300



5. Calcular el volumen final y la osmolaridad de los compartimientos extra e intracelular después de los siguientes procesos:
Suponga que en los tres casos los valores iniciales son:
Vol. IC = 30 l Osmolaridad plasmática. = 300 mOsm/l
Vol. EC = 15 l
VT= 30lts+15lts=45lts
a) Severa transpiración resultante en la pérdida de 3 litros de agua y 75 mEq/l de NaCl.

Pérdida

Volumen: 3lts

mOsmoles:

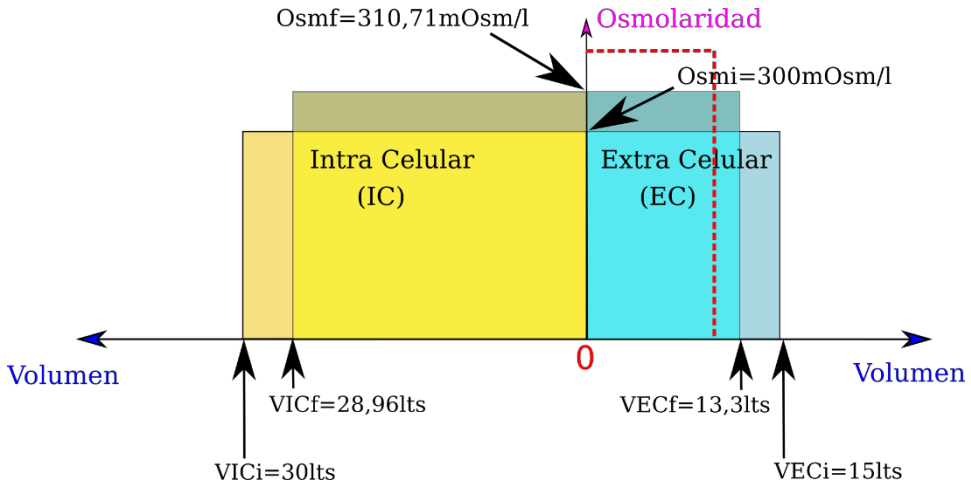
75mEq/l de NaCl * 2 * 3lts= 450mOsmoles

	Total			Compartimiento IC			Compartimiento EC		
	VT(lts)	mOsmoles	mOsm/l	VIC (lts)	mOsmoles	mOsm/l	VEC (lts)	mOsmoles	mOsm/l
Inicial	45	13500	300	30	9000	300	15	4500	300
Final	45-3=42	13500-450	310,71	28,96	9000	310,71	13,03	4500-450	310,71

$VT_i > VT_f$

$mOsm/l_i < mOsm/l_f$

Deshidratación Hipertónica



b) Ingestión oral de 3 lts de solución salina de NaCl hipertónica (450 mEq/l).
Ganancia

Volumen: 3lts

mOsmoles:

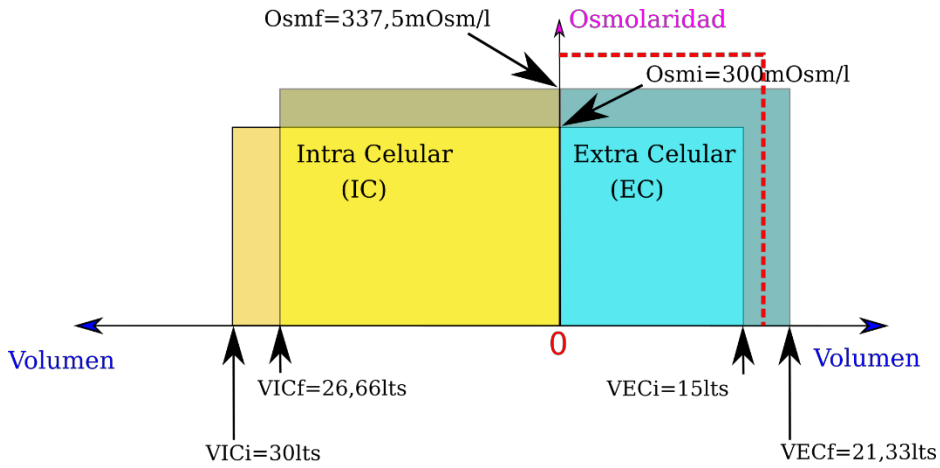
450mEq/l de NaCl * 2 * 3lts= **2700**mOsmoles

	Total			Compartimiento IC			Compartimiento EC		
	VT(lts)	mOsmoles	mOsm/l	VIC (lts)	mOsmoles	mOsm/l	VEC (lts)	mOsmoles	mOsm/l
Inicial	45	13500	300	30	9000	300	15	4500	300
Final	45+3=48	13500+2700	337,5	26,66	9000	337,5	21,33	4500+2700	337,5

$VT_i < VT_f$

$mOsm/l_i < mOsm/l_f$

Hidratación Hipertónica



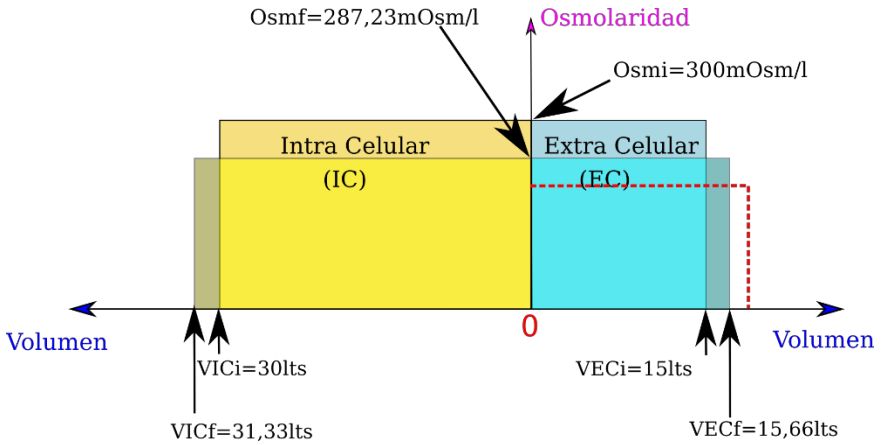
c) Ingestión oral de 2 l de agua libre de solutos.
Ganancia

Volumen: 2lts

mOsmoles: 0

	Total			Compartimiento IC			Compartimiento EC		
	VT(lts)	mOsmoles	mOsm/l	VIC (lts)	mOsmoles	mOsm/l	VEC (lts)	mOsmoles	mOsm/l
Inicial	45	13500	300	30	9000	300	15	4500	300
Final	45+2=47	13500+0	287,23	31,33	9000	287,23	15,66	4500+0	287,23

$VT_i < VT_f$; $mOsm/l_i > mOsm/l_f$; Hidratación Hipotónica



6. En un individuo, el agua total de su organismo es de 42 l y su contenido EC e IC de 5100 mosm y 7500 mosm, respectivamente. Si la persona ingiere 1.5 l de agua: ¿Qué valores tendrán la osmolaridad total y los volúmenes EC e IC antes y después de dicha variación?

	Total			Compartimiento IC			Compartimiento EC		
	VT(lts)	mOsmoles	mOsm/l	VIC (lts)	mOsmoles	mOsm/l	VEC (lts)	mOsmoles	mOsm/l
Inicial	42				7500			5100	
Final									

Completando el cuadro…., sabiendo que los mOsmoles totales serán 7500+5100….

	Total			Compartimiento IC			Compartimiento EC		
	VT(lts)	mOsmoles	mOsm/l	VIC (lts)	mOsmoles	mOsm/l	VEC (lts)	mOsmoles	mOsm/l
Inicial	42	12600	300		7500	300		5100	300
Final									

Luego calculamos los volúmenes iniciales…

	Total			Compartimiento IC			Compartimiento EC		
	VT(lts)	mOsmoles	mOsm/l	VIC (lts)	mOsmoles	mOsm/l	VEC (lts)	mOsmoles	mOsm/l
Inicial	42	12600	300	25	7500	300	17	5100	300
Final									

Si se ingieren 1,5lts de agua libre de solutos (no se agregan mOsmoles)…

	Total			Compartimiento IC			Compartimiento EC		
	VT(lts)	mOsmoles	mOsm/l	VIC (lts)	mOsmoles	mOsm/l	VEC (lts)	mOsmoles	mOsm/l
Inicial	42	12600	300	25	7500	300	17	5100	300
Final	42+1,5=43,5	12600	289,65		7500	289,65		5100	289,65

Calculamos por último los volúmenes finales del IC y del EC…

	Total			Compartimiento IC			Compartimiento EC		
	VT(lts)	mOsmoles	mOsm/l	VIC (lts)	mOsmoles	mOsm/l	VEC (lts)	mOsmoles	mOsm/l
Inicial	42	12600	300	25	7500	300	17	5100	300
Final	42+1,5=43,5	12600	289,65	25,89	7500	289,65	17,6	5100	289,65

$VT_i < VT_f$

$mOsm/l_i > mOsm/l_f$

Hidratación Hipotónica

7. Un individuo ingiere 2 litros de una bebida con una osmolaridad de 60 mOsm/l. Como resultado de la ingesta su VEC final=18 L, VIC final=30 L y la osmolaridad final en el plasma es de 290 mOsm/l. Calcule en el estado previo a la ingesta cual era el VEC, el VIC y la osmolaridad. Clasifique el disturbio.

Situación resumida y primeros cálculos:

	Total			Compartimiento IC			Compartimiento EC		
	VT(lts)	mOsmoles	mOsm/l	VIC (lts)	mOsmoles	mOsm/l	VEC (lts)	mOsmoles	mOsm/l
Inicial	46				8700				
Final	48	13920	290	30	8700	290	18	5220	290

Los mOsmoles ingeridos fueron:

60mOsm/l * 2lts= 120mOsmoles

Por tanto los mOsmoles totales iniciales fueron: (13920 – 120)mOsmoles= 13800mOsmoles; y por tanto la Osm/l inicial fue de 13800mOsmoles/46lts = 300mOsm/l

	Total			Compartimiento IC			Compartimiento EC		
	VT(lts)	mOsmoles	mOsm/l	VIC (lts)	mOsmoles	mOsm/l	VEC (lts)	mOsmoles	mOsm/l
Inicial	46	13800	300		8700	300		5100	300
Final	48	13920	290	30	8700	290	18	5220	290

Por último calculamos los VIC y VEC iniciales dividiendo los **mOsmoles** iniciales por la **mOsm/l** inicial, así…

	Total			Compartimiento IC			Compartimiento EC		
	VT(lts)	mOsmoles	mOsm/l	VIC (lts)	mOsmoles	mOsm/l	VEC (lts)	mOsmoles	mOsm/l
Inicial	46	13800	300	29	8700	300	17	5100	300
Final	48	13920	290	30	8700	290	18	5220	290

VT_i < VT_f y $mOsm/l_i$ > $mOsm/l_f$

Hidratación Hipotónica

8. Un hombre de 70 kg. pasa 24 hs. en el desierto sin poder beber agua. Originalmente un 65 % de su peso era agua distribuida entre el VIC (55%) VEC (45%) pero luego de su estadía en el desierto este porcentaje bajó a un 63 % luego de haber perdido 5 kg de peso. Su osmolaridad inicial era de 300 mOsm/l y la final 320 mOsm/l.
a) ¿Qué volumen de líquido perdió y con qué osmolaridad?, Clasifique el disturbio.
b) Calcule el VIC y el VEC finales.

Condiciones iniciales:

VT inicial = 65% de 70kg → **45,5lts**

VICi=55 * 45,5lts /100 = **25,0 lts**

VECi= 45,5lts – 25,0 lts = **20,5 lts**

Osm inicial = 300mOsm/l

Luego de la deshidratación:

VT final = 63% de 65 kg → **40,95lts**

Osm final = 320mOsm/l

En resumen, y calculando los mOsmoles en cada compartimiento:

	Total			Compartimiento IC			Compartimiento EC		
	VT(lts)	mOsmoles	mOsm/l	VIC (lts)	mOsmoles	mOsm/l	VEC (lts)	mOsmoles	mOsm/l
Inicial	45,5	13650	300	25	7500	300	20,5	6150	300
Final	40,95	13104	320	23,43	7500	320	17,51	5604	320

Los mOsmoles en el VEC_f= mOsmoles totales$_f$ – mOsmoles VIC_f=(13104-7500)mOsmoles = 5604 mOsmoles; y de allí el VECf= 5604mOsmoles / 320 mOsm/l = 17,51lts

Líquido perdido:

Se perdieron (13650-13104)mOsmoles**= 546 mOsmoles**

En un volumen de (45,5-40,95)lts**= 4,55lts**

Su Osmolaridad es de 546mOsmoles/4,55lts **= 120mOsm/l**

Clasificación del Disturbio:

$VT_i > VT_f$ y $mOsm/l_i < mOsm/l_f$

Deshidratación Hipertónica

9. Una rata es sometida a condiciones experimentales de alta temperatura sin aporte de líquido que le hacen perder 25 g (≈25 mL) de peso. La cantidad total de Osmoles en el espacio extracelular desciende a 13,63 mOsmoles. Luego toma 12 ml de agua pura y su osmolaridad vuelve a los valores originales, el volumen extracelular alcanza los 47 ml y el agua total es ahora 162 ml. En base a estos datos determine:
a) El volumen y la osmolaridad de los compartimientos extra e intracelular iniciales y luego de la deshidratación (una vez alcanzado el equilibrio).
b) La osmolaridad del líquido perdido.
c) Clasifique el disturbio.
Consideraciones iniciales:
La hidratación final suma un volumen de 12 ml sin aportes de mOsmoles
Vt final=162 por tanto el Vt antes de esta hidratación =150ml, y como perdió 25ml en la deshidratación inicial, el Vt inicial= 150ml+25ml=175ml
En las condiciones finales hay 13,63mOsmoles en 47ml (0,047lts), osea una Osmolaridad de 290 mOsm/l, que a su vez es la normal (inicial). Los mOsmoles luego de la deshidratación son iguales a los finales porque se rehidrató con agua pura (libre de osmoles)
Hasta aquí:

	Total			Compartimiento IC			Compartimiento EC		
	VT(ml)	mOsmoles	mOsm/l	VIC (ml)	mOsmoles	mOsm/l	VEC (ml)	mOsmoles	mOsm/l
Inicial (Normal)	175		290			290			290
Luego de la deshidratación	150							13,63	
Final (después de la hidratación)	150+12=162		290	162-47=115		290	47	13,63	290

a) Luego calculamos los mOsmoles en el VIC (que se deben haber mantenido durante todo el proceso):

290 mOsm/l * 0,115 lts = 33,35 mOsmoles

Y completando los cálculos, sabiendo que la Osmolaridad (mOsm/l) es igual a la cantidad de mOsmoles/Volumen

	Total			Compartimiento IC			Compartimiento EC		
	VT(ml)	mOsmoles	mOsm/l	VIC (ml)	mOsmoles	mOsm/l	VEC (ml)	mOsmoles	mOsm/l
Inicial (Normal)	175	50,75	290	115	33,35	290	60	17,4	290
Luego de la deshidratación	150	33,35+13,63	313,2	106,48	33,35	313,2	43,51	13,63	313,2
Final (después de la hidratación)	150+12=162	46,98	290	162-47=115	33,35	290	47	13,63	290

b) El líquido perdido en la deshidratación:

Vol: 25ml ; mOsmoles: 50,75 – 46,98 = 3,77mOsmoles

Osmolaridad: 3,77 mOsmoles/0,025lts= 150,8 mOsm/l

c) Disturbio:

VTi =175ml > VT luego del disturbio = 150ml

Osmolaridad i =290 < Osmolaridad luego del disturbio =313,2

DESHIDRATACIÓN HIPERTÓNICA

Guía N°3

Compartimientos líquidos del organismo –Métodos de medida.

Ejercicios Preliminares de Autoevaluación

Diga si las siguientes aseveraciones son verdaderas o falsas, justificando su respuesta:

1. Un ión pequeño como el CN^- es adecuado para la determinación del volumen EC total.

Falso. El Cianuro (CN^-) no cumple con unos de los requisitos esenciales como indicador ya que es un compuesto altamente tóxico.

2. El volumen EC total se estima a través del cociente entre la masa de SCN-administrada a un animal y su concentración plasmática medida inmediatamente luego de su administración.

Falso . Es necesario esperar a que el indicador utilizado se pueda distribuir homogéneamente en el compartimiento a medir, y además, se debe corregir la masa del indicador teniendo en cuenta la cantidad del mismo eliminada por orina en el momento en que se saca la muestra para medir la concentración plasmática del mismo.

3. Un compuesto X que se une a proteínas plasmáticas se puede utilizar para la estimación del volumen EC de intercambio rápido.

Falso . Si el compuesto X se une a proteínas plasmáticas , sólo puede distribuirse en el compartimiento vascular y no podrá pasar y distribuirse en el compartimiento intersticial, y por lo tanto no puede estimar el volumen del EC de intercambio rápido.

4. El H_2O total se puede estimar utilizando un colorante que se una con alta afinidad a proteínas.

Falso . Si el colorante se une a proteínas plasmáticas con alta afinidad , sólo puede distribuirse en el compartimiento vascular.

5. El SCN^-, que se elimina rápidamente por orina, se puede utilizar para la determinación del
compartimiento EC total, utilizando el método de inyección única.

Verdadero . Debe administrarse una dosis adecuada que asegure concentraciones plasmáticas medibles sin error al cumplirse el tiempo requerido para su distribución homogénea en el compartimiento EC total (5-7 hs).

6. La glucosa es captada por las células , por lo tanto se puede utilizar para estimar el volumen intracelular.

Falso. La glucosa es metabolizada en el interior de la célula, por tanto no cumple con una de las premisas necesarias para ser utilizada como indicador.

7. Para la estimación del H_2O total con antipirina se debe tener en cuenta la pérdida del marcador del compartimiento a medir.

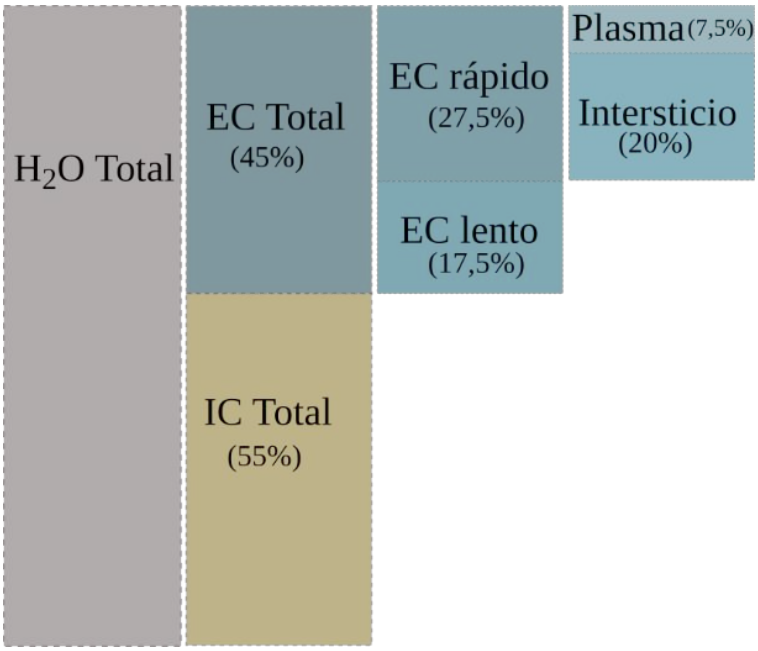
Verdadero . En primer instancia , es necesario esperar a que el indicador se distribuya homogéneamente , y luego se debe corregir la masa del indicador teniendo en cuenta la cantidad del mismo eliminada por orina al momento de sacar la muestra para medir la concentraci n plasmática del mismo.

Compartimientos - Métodos de medida

Guía de Ejercicios

Distribución del H2O en los distintos compartimientos corporales

(Como porcentaje del total)



Métodos de Medición

a) *Directo*

Se determina el peso húmedo y luego el peso seco por calcinación. Este método es aplicable solamente a órganos.

b) *Indirecto*

Es el método de dilución de indicador. Es el que se utiliza para las mediciones *in vivo*.

El cálculo del volumen de distribución del indicador (Vd) se realiza de la siguiente manera:

$$Vd = \frac{\boldsymbol{Q}\ indicador\ en\ el\ volumen\ a\ medir}{\boldsymbol{C}\ indicador\ en\ el\ compartimiento\ a\ medir}$$

Donde $\mathbf{Q}_{\text{indicador en el volumen a medir}}$ es la masa del indicador y $\mathbf{C}_{\text{indicador en el compartimiento a medir}}$ es la Concentración del indicador medida, luego de que éste se haya distribuido homogéneamente en el compartimiento a medir.

Características que ***debe*** tener un compuesto para poder ser utilizado como Indicador

- Debe distribuirse homogéneamente en el compartimiento a medir
- No debe alterar el volumen del compartimiento a medir
- No ser tóxico
- No debe metabolizarse transformándose en otro compuesto
- Debe ser de fácil detección y medición

Método de Inyección Única

Utilizado para indicadores que permiten un correcto equilibrio en los compartimientos a medir debido a que se elimina lentamente del organismo. En este caso el Volumen de distribución (Vd) se calcula:

$$Vd = \frac{\boldsymbol{Q}inyectada}{\boldsymbol{C}0} \quad \text{ó} \quad Vd = \frac{\boldsymbol{Q}iny - \boldsymbol{Q}exc(t)}{C(t)}$$

Donde $\boldsymbol{Q}iny$ es la carga inyectada del indicador, $\boldsymbol{C}0$ es la concentración del indicador extrapolada a tiempo 0, $\boldsymbol{Q}exc(t)$ es la carga excretada en un tiempo t y $C(t)$ es la concentración del indicador en un tiempo t.

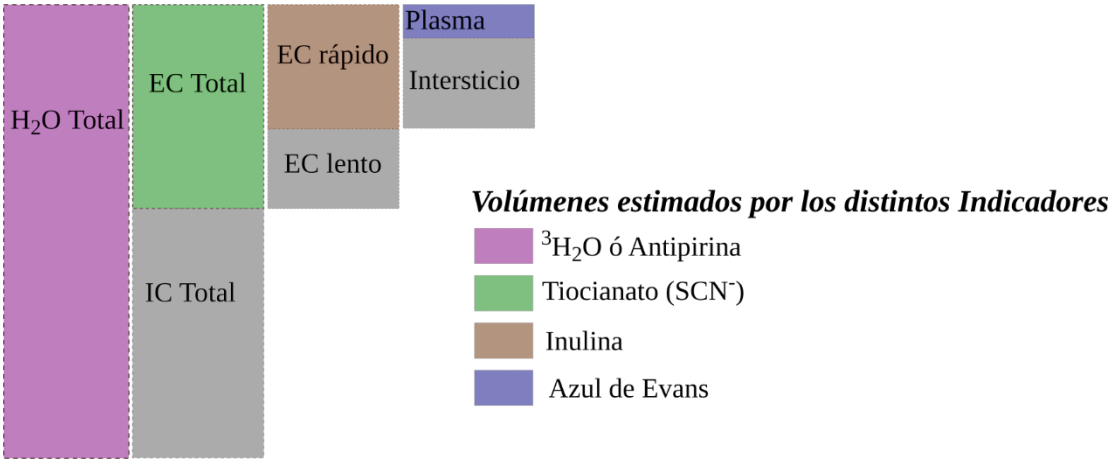
Método de Infusión Continua

Utilizado para indicadores que se eliminan rápidamente del organismo, principalmente por vía renal.

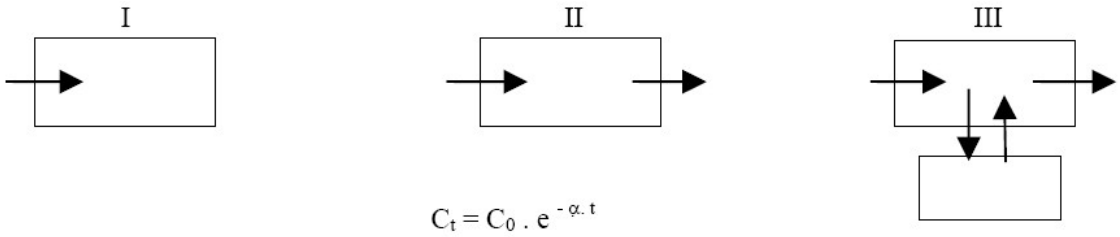
$$Vd = \frac{\boldsymbol{Q}inf(t) - \boldsymbol{Q}exc(t)}{\boldsymbol{C}ee} \quad \text{ó} \quad Vd = \frac{\boldsymbol{Q}ee\ (orina)}{\boldsymbol{C}ee}$$

Donde $\boldsymbol{Q}inf$ es la carga infundida del indicador en un tiempo t, $\boldsymbol{Q}exc(t)$ es la carga excretada en un tiempo t, $\boldsymbol{C}ee$ es la concentración del indicador en estado estacionario y $\boldsymbol{Q}ee\ (orina)$ es la carga del indicador en orina en estado estacionario.

Indicadores habitualmente utilizados y los volúmenes que estiman

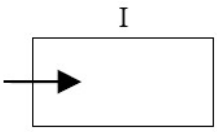


1. a) Para una sustancia X que se agrega a cada uno de los siguientes sistemas por inyección única o por una infusión continua, grafique las variaciones de concentración que espera ver a lo largo del tiempo. Analice la cinética de ese proceso.

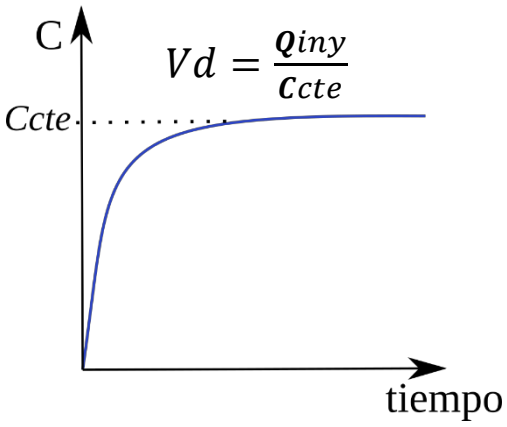


b) Cómo mediría el volumen de cada uno de esos compartimientos. Justifique la técnica de elección.
c) Asemeje cada uno de estos sistemas a compartimientos dentro de un organismo vivo:
1. Volumen extracelular total: Indicador: SCN-.
2. Volumen plasmático; Indicador: Azul de Evans.
3. Volumen extracelular rápido; Indicador: Inulina.

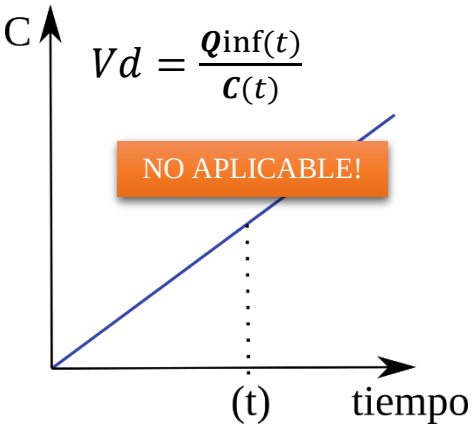
Situación I



Inyección Única



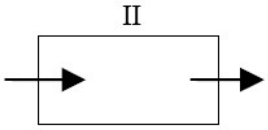
Infusión Continua



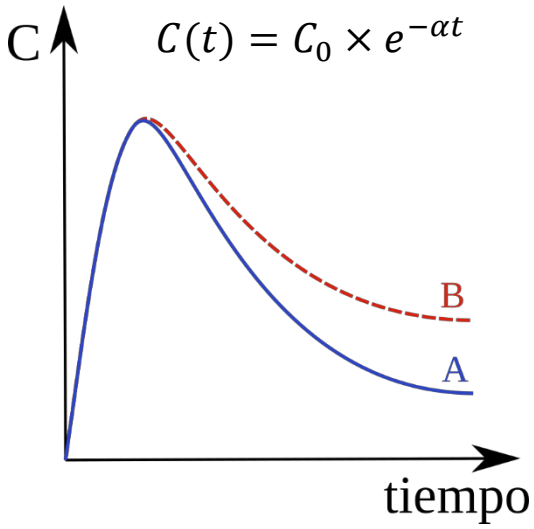
b) Al tratarse de un compartimiento "cerrado", se debe utilizar ***inyección única***. Dado que el sistema no es capaz de eliminar al indicador, si se utilizase la infusión continua, se sobrecargaría el sistema y se alteraría el volumen a medir.

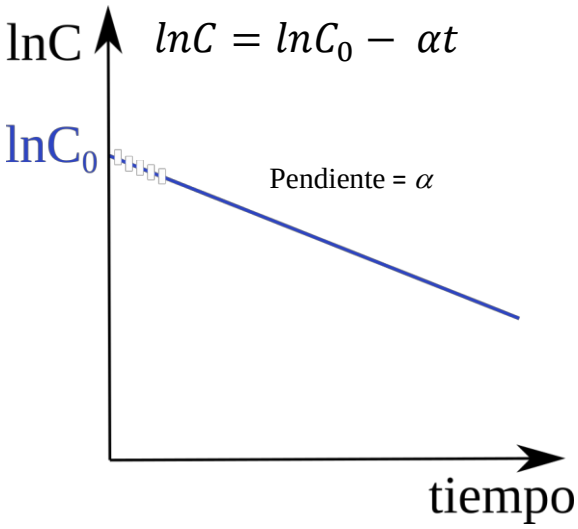
c) **Volumen Plasmático**. Indicador a utilizar: **Azul de Evans**

Situación II



Inyección Única





El compuesto A se elimina más rápidamente del organismo

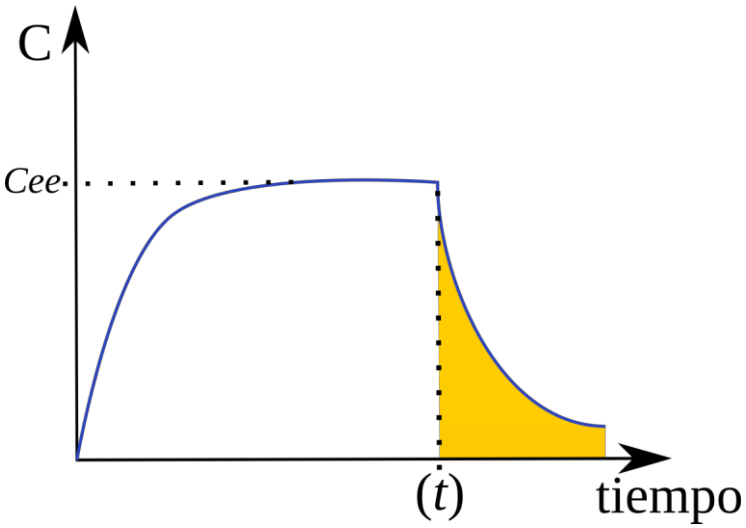
que el compuesto B.

El cálculo del *Vd* será:

$$Vd = \frac{Q_{iny}}{C_0}$$ ó $$Vd = \frac{Q_{iny} - Q_{exc}(t)}{C(t)}$$

Infusión Continua

En este caso, el volumen de distribución (*Vd*) se calculará de la siguiente manera:



$$Vd = \frac{Q_{inf}(t) - Q_{exc}(t)}{Cee}$$

ó

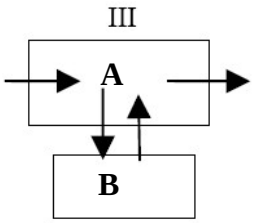
$$Vd = \frac{Q_{ee}}{Cee}$$

Siendo ***Qee*** la carga del indicador en orina desde el momento en que se corta la infusión hasta que ya no aparezca en orina. Período marcado con

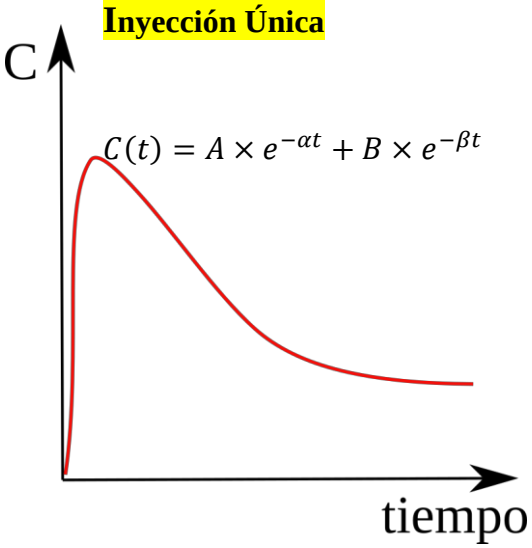
b) El método de elección depende de la velocidad de eliminación del indicador.

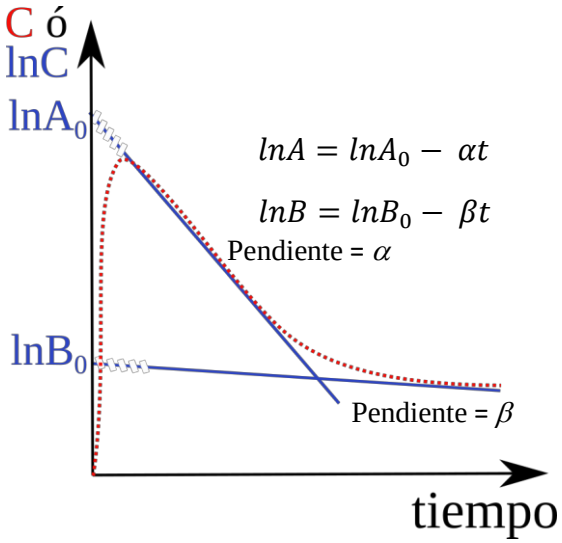
c) **Volumen EC rápido**. El indicador a utilizar es la **Inulina**. En este caso, como el equilibrio plasma-intersticio se alcanza en aproximadamente 30 minutos, se puede utilizar el método de Inyección Única.

Situación III



Inyección Única



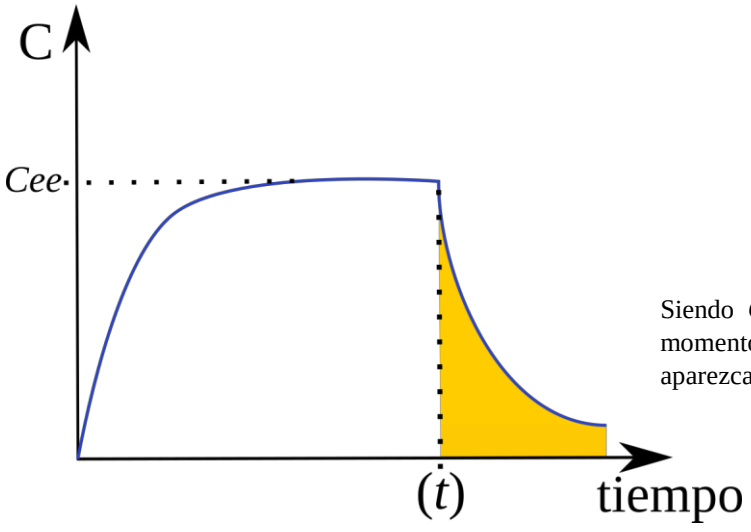


El cálculo del *Vd* será:

$$Vd = \frac{Q_{iny}}{B_0} \quad \text{ó} \quad Vd = \frac{Q_{iny} - Q_{exc}(t)}{C(t)}$$

Infusión Continua

En este caso, el volumen de distribución (*Vd*) se calculará de igual modo:



$$Vd = \frac{Q_{inf}(t) - Q_{exc}(t)}{Cee}$$

ó

$$Vd = \frac{Q_{ee}}{Cee}$$

Siendo ***Qee*** la carga del indicador en orina desde el momento en que se corta la infusión hasta que ya no aparezca en orina. Período marcado con

b) El método de elección es el de infusión continua. El método de inyección única también podría ser utilizado, aunque deberían ajustarse cuidadosamente las condiciones experimentales (tiempo necesario para su distribución homogénea entre los compartimientos, dosis necesaria para lograr concentraciones medibles a ese tiempo).

c) **Volumen EC lento**. El indicador a utilizar es la **SNC**$^{-}$.

2. Se inyectan a un sujeto de 70 kg, 10 mg de Inulina por kg de peso corporal. Se recoge orina durante 30 minutos, y se extrae una muestra de sangre. La concentración de Inulina en plasma es de 6,4 mg/dl y la cantidad total de Inulina excretada es de 30 mg. Especificar y calcular el espacio medido. Expresar los resultados en valor absoluto y en % de peso corporal.

Cantidad de indicador inyectada = Q_{iny}= 70kg*10mg=700mg de Inulina

$[Inulina]_{plasma}$=6,4mg/dl

Qexc=30mg

$$Vd = \frac{\boldsymbol{Q_{iny}}(t) - \boldsymbol{Q_{exc}}\,(t)}{Cee} \quad => \quad Vd = \frac{700mg - 30mg}{6{,}4\ mg/dl} = \frac{670mg}{6{,}4\ mg/dl} = 104{,}7dl = 10{,}47\ lts$$

Porcentaje del peso corporal:

70kg_____100%

10,47kg_____ $x = \frac{10{,}47kg * 100\%}{70kg} = 14{,}95\%$

3. Una sustancia testigo que no se metaboliza se infunde a una velocidad de 90 mg/min. Después de 4 hs. se alcanza una distribución homogénea y una concentración plasmática de 85 mg/dl. Durante esas cuatro horas se pierden 1600 mg. Calcular el volumen de distribución de la sustancia.

Q_{inf}=90mg/min * 4 * 60min = 21.600mg
Q_{exc}=1600mg

[Sustancia]plasma=85 mg/dl

$$Vd = \frac{\boldsymbol{Q_{inf}}(t) - \boldsymbol{Q_{exc}}\,(t)}{Cee} = \frac{21600mg - 1600mg}{85mg/dl} = 235{,}3\ dl = 23{,}53\ lts$$

4. Para determinar el efecto de un tratamiento X sobre los volúmenes de los compartimientos líquidos, se determinaron los volúmenes de distribución de AZUL DE EVANS (AE) e INULINA (IN) en animales controles y tratados con X. Para ello se inyectó en bolo una solución conteniendo 0.5 mg de AE y 18 mg de IN a cada animal, obteniéndose

las respectivas concentraciones plasmáticas (a t=0) y el valor del hematocrito (Ht) para cada grupo:

	CONTROL	***TRATADO***
[AE] *(mg/l)*	33.33	50
[IN] *(mg/ml)*	0.30	0.327
Ht *(%)*	40	50

Calcule: Volumen Plasmático, Volumen Intersticial y Volemia antes y después del tratamiento. Indique cuál o cuáles volúmenes modificó el tratamiento.

Control

$$Volumen\ Plasmático: Vd_{AE} = \frac{\boldsymbol{Q_{iny}}}{C_0} = \frac{0{,}5\ mg}{33{,}33\ mg/l} = 0{,}015l = 15ml$$

$$Volumen\ EC\ rápido:\ Vd_{Inulina} = \frac{\boldsymbol{Q_{iny}}}{C_0} = \frac{18\ mg}{0{,}30\ mg/ml} = 60ml$$

$$Volemia = \frac{Vol\ Plasmático}{1-Hto} = \frac{15ml}{1-0{,}40} = 25ml$$

Tratados con X:

$$Volumen\ Plasmático: Vd_{AE} = \frac{\boldsymbol{Q_{iny}}}{C_0} = \frac{0{,}5\ mg}{50\ mg/l} = 0{,}010l = 10ml$$

$$Volumen\ EC\ rápido:\ Vd_{Inulina} = \frac{\boldsymbol{Q_{iny}}}{C_0} = \frac{18\ mg}{0{,}327\ mg/ml} = 55ml$$

$$Volemia = \frac{Vol\ Plasmático}{1-Hto} = \frac{10ml}{1-0{,}50} = 20ml$$

Resumen:

	Control	*Tratado*
Volumen Plasmático (ml)	15	10
$VEC_{rápido}$ (ml)	60	55
Volemia (ml)	25	20
Volumen Intersticial (ml)	45	45

El tratamiento modificó el Volumen plasmático (disminuyó en 5 ml), lo cual condujo a una disminución de igual magnitud en la Volemia.

5. Para evaluar la cantidad total de sodio en el medio extracelular en un individuo, se determinó la [Na+]p arrojando un valor de 145 mEq/l. Luego, para medir el volumen del líquido extracelular, se le administró 12 mg de SCN^-. Después de permitir su equilibración, la $[SCN^-]p$ fue de 0,5 mg/l y la pérdida urinaria en ese período fue de 2mg .Calcule la masa total de sodio en el medio extracelular.

SCN^-

Q_{iny} = 12mg

$[SCN^-]_p$ = 0,5 mg/l

Q_{exc} = 2mg

$$Vd = \frac{\boldsymbol{Q_{iny}}(t) - \boldsymbol{Q_{exc}}\,(t)}{Cee} = \frac{12mg - 2mg}{0{,}5mg/l} = 20\ l$$

$[Na^+]p$ = 145 mEq/l; 145mEq * 20lts = 2900 mEq

2900mEq = 2900 mmol

1mol_____23gr

2,9mol_____66,7 gr

Masa total de sodio en el medio extracelular= 66.7 g

6. Para evaluar el efecto de una droga X sobre los volúmenes de los líquidos corporales, un conjunto de ratas fue dividido al azar en dos grupos experimentales:
Grupo A: recibió tratamiento con la droga X.
Grupo B: se utilizó como control.
Luego de completado el tratamiento, se inyectaron dosis únicas de SCN-, azul de Evans y se infundió antipirina hasta alcanzar el estado estacionario (Cee). En los tiempos apropiados se obtuvieron los datos reflejados en la siguiente tabla.

	Peso Corporal	Antipirina		SCN^-		Azul de Evans		Hto %
		Dosis	Cee	Dosis	Co	Dosis	Co	
Grupo A	300 g	52,8 umoles	0,26 mM	47 umoles	0,67 mM	70 umoles	5,3 mM	51,3
Grupo B	320 g	56 umoles	0,25 mM	50 u moles	0,55 mM	75 u moles	4,4 mM	45

Calcule los volúmenes de los diferentes compartimientos (VIC, VEC, vol plasmático, vol. Sanguíneo) e indique cuál o cuáles compartimientos modificó la administración de X.

Grupo A (tratado)

Cálculo del H_2O total(Antipirina):

$$Vd = \frac{\boldsymbol{Q_{inf}}}{Cee} = \frac{\boldsymbol{52{,}8\ umoles}}{0{,}26\ mM} = \frac{\boldsymbol{52{,}8\ \mu moles}}{260\ \mu moles/l} = 0{,}203l = 203ml$$

Cálculo del VEC total:

$$Vd_{SCN-} = \frac{\boldsymbol{Q_{iny}}}{C_0} = \frac{\boldsymbol{47\ umoles}}{0{,}67\ mM} = \frac{\boldsymbol{47\ \mu moles}}{670\ \mu moles/l} = 0{,}07l = 70ml$$

$$VIC = VTotal - VEC = 203ml - 70ml = 133ml$$

Cálculo del Volumen plasmático:

$$Vd_{AE} = \frac{\boldsymbol{Q_{iny}}}{C_0} = \frac{\boldsymbol{70\ umoles}}{5{,}3\ mM} = \frac{\boldsymbol{70\ \mu moles}}{5300\ \mu moles/l} = 0{,}013l = 13{,}2ml$$

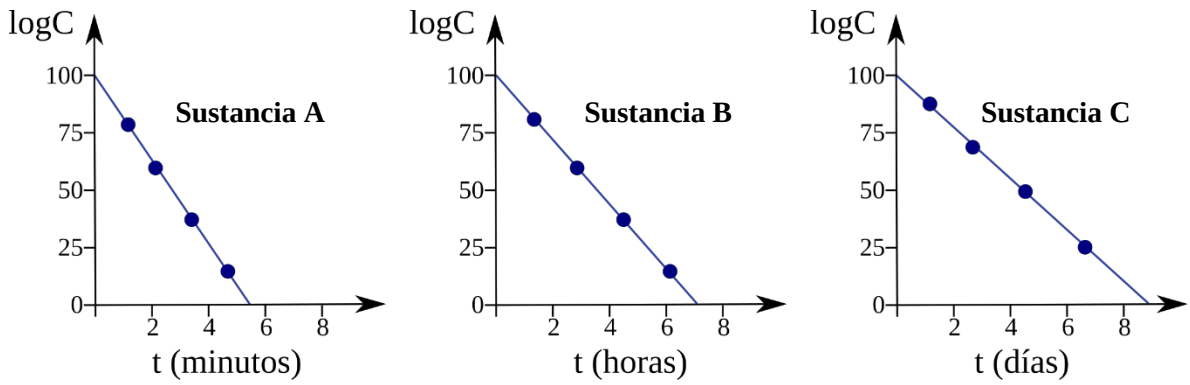
Cálculo de la Volemia:

$$Volemia = \frac{Vol\ Plasmático}{1-Hto} = \frac{13{,}2ml}{1-0{,}513} = 27{,}1ml$$

Calculando de igual manera, para el Grupo B (Control):

	Grupo A *(Tratado)*	***Grupo B*** *(Control)*
VIC *(ml)*	**133**	**133**
VEC *(ml)*	**70**	**91**
Volumen Plasmático *(ml)*	**13,2**	**17**
Volemia *(ml)*	**27,1**	**31**

7. Se desea medir el volumen del espacio extracelular lento, contando para ello con tres sustancias adecuadas para tal fin, cuyas cinéticas monoexponenciales de depuración plasmática (log C vs tiempo) se muestran a continuación:



Indique para cada sustancia que método/s (infusión continua o inyección única) serían los más adecuados para determinar el volumen requerido (considere para las tres sustancias que el tiempo requerido para su distribución homogénea es de 7 hs.). Indique además como procedería en cada método para calcular el volumen en cuestión, aclarando el significado de los parámetros requeridos para su cálculo.

Sustaṇcia A: Debido a su rápida eliminación (se elimina completamente antes de los 6 minutos) se debería utilizar la técnica **Infusión Continua.**
Los parámetros necesarios para su cálculo, serán:

$$Vd = \frac{\boldsymbol{Q_{iny}}(t) - \boldsymbol{Q_{exc}}\,(t)}{Cee}$$

Experimentalmente sería muy engorroso el cálculo utilizando esta sustancia debido a que se requería una infusión de por lo menos 7hs (tiempo requerido para la distribución homogénea).

Sustaṇcia B: Debido a que su cinética de depuración lleva a que a las 7 hs de su inyección (tiempo requerido para su distribución homogénea) su concentración plasmática ya sea indetectable, deberemos utilizar necesariamente el método de **Infusión Contínua.**

Los parámetros necesarios para su cálculo, serán:

$$Vd = \frac{\boldsymbol{Q_{iny}}(t) - \boldsymbol{Q_{exc}}\,(t)}{Cee}$$

Experimentalmente, al igual que con la sustancia A, sería necesaria una infusión de por lo menos 7hs (tiempo requerido para la distribución homogénea).

Sustaṇcia C: Gracias a su tiempo de eliminación (se elimina completamente aproximadamente a los 7 días) se podría utilizar la técnica **Inyección Única.**
Luego de las 7hs de homogenización de su distribución, se podría calcular el Vd de la siguiente manera:

$$Vd = \frac{\boldsymbol{Q_{iny}}}{C_0}$$

En este caso, para un proceso experimental más sencillo, sería ésta la sustancia de elección.

Guía 4: FISIOLOGÍA RENAL

Ejercicios preliminares de autoevaluación.

1. Defina

- **VELOCIDAD DE FILTRACIÓN GLOMERULAR (VGF)**: es el volumen del filtrado glomerular que se forma por unidad de tiempo.

  VFG=Pef x Kf

  Pef= es la presión efectiva de filtración=$(P_{CG} – P_{CB})$ - $\sigma(\pi_{CG}-\pi_{CB})$

  Kf=Coeficiente de ultrafiltración. Es producto de la permeabilidad intrínseca del capilar glomerular (CG) y de la superficie glomerular disponible para la filtración.

- **FLUJO PLASMÁTICO RENAL (FPR)**: Volumen de sangre que llega al riñón por unidad de tiempo.
- **FRACCIÓN DE FILTRACIÓN (FF):** es la fracción del flujo plasmático renal que filtra a la capsula de Bowman por unidad de tiempo. Normalmente es del 20%.

  FF= VFG/FPR

- **RELACIÓN DE EXTRACCIÓN RENAL (Ex):** es la fracción de una sustancia que es depurada por orina (Ex = cantidad excretada por orina/cantidad que llega a riñón).
  Si el riñón es eficiente y elimina todo lo que ingresa, Ex =1
  Si las moléculas no filtran, o filtran y se reabsorben totalmente, y, por lo tanto, no tienen depuración por orina, Ex=0 por ejemplo la albumina o la glucosa en condiciones normales.

  $$Ex = \frac{\text{lo que llega a arteria renal – lo que sale por vena renal}}{\text{Lo que llega a arteria renal}}$$

  $$Ex = \frac{FPR \times [X]p.a – FPR \times [X]p.v}{FPR \times [x]p.a} = \frac{[X]\ p.a – [X]p.v}{[X]p.a}$$

Por la dificultad de acceder a vena renal y medir [X]p.v se puede calcular Ex de la siguiente manera:

$$Ex = \frac{\text{cantidad excretada por orina}}{\text{cantidad que llega al riñón}} = \frac{V´orina \times [X]orina}{FPR \times [X]p.a} = \frac{\text{Clearence X}}{FPR}$$

Ex = Cl x / FPR

- **RELACIÓN DE PERMEABILIDAD (Kx)**: capacidad de una sustancia para atravesar la barrera de filtración glomerular y pasar a la cápsula de Bowman.

  Kx = [X]uf / [X] pl.
  Kx adopta valores que van : 0<Kx<1
  Kx=0 no filtra
  Kx=1 filtra libremente.

2- Indique en las siguientes condiciones como se encontrarán los parámetros VFG y Kx, siendo x una sustancia que circula parcialmente unida a albumina. Justifique.

a. Disminución de la permeabilidad hidráulica (Kf) de la membrana de filtración glomerular

- VFG = Pef x KF ↓
  Si la Kf disminuye la VFG va a disminuir
- Kx no se modifica porque es independiente de la Kf

b. Presencia de un compuesto que comparte sitios de unión a albumina

- VGF no se modifica
- Solamente filtra la fracción libre de x (que no está unida a albumina), si el compuesto desplaza a X en su unión a albumina va a aumentar la fracción de x que filtra, por lo tanto va a aumentar [X] en el ultrafiltrado:
  Kx = [X] u.f ↑ / [X] pl por lo tanto ↑ Kx

c. Aumento en la presión sanguínea en el capilar glomerular

- Al aumentar la Presión sanguínea en el capilar glomerular, aumenta la presión hidrostática en el capilar glomerular, por lo que aumenta la Pef de filtración, por lo tanto aumenta VFG
  $Pef = (P_{CG} \uparrow - P_{CB}) - \sigma(\pi_{CG}-\pi_{CB}) \Rightarrow \uparrow Pef$
  Por lo tanto como VGF = Pef x Kf, VFG aumenta
- Kx no se modifica

3- Indique los procesos glomerulotubulares que sufren:

a. la inulina: filtra libremente (Kx=1) y no sufre procesos tubulares, es decir que no se reabsorbe, ni se secreta. Tampoco es metabolizada a nivel renal. Al no sufrir procesos tubulares, la carga filtrada de inulina (CF) es igual a la carga excretada (CE)
b. la glucosa: filtra libremente (Kx=1) y se reabsorbe a nivel del túbulo contorneado proximal co-transportada con sodio.
   A concentraciones de glucosa en plasma dentro de valores normales, todo lo que filtra de glucosa se reabsorbe (Carga filtrada (CF) =Carga reabsorbida (CR)), por lo tanto la carga excretada (CE = CF - CR) de glucosa es = 0.
   Cuando se supera el Tm de la glucosa, es decir se saturan los transportadores, empieza a excretarse glucosa por orina (CE>0).
c. el PAH: es una sustancia depurada totalmente por el riñón. Filtra casi libremente (Kx=0.8) y es secretado a nivel tubular (Tm=80 mg/min), es decir a concentraciones de PAH que no saturan el transportador de aniones orgánico presente en el túbulo colector, es totalmente depurado del plasma (carga q llega al riñón = CE)

4- Defina clearance renal. Indique en cada caso cómo debe ser la carga excretada respecto a la carga filtrada y a la carga que llega al riñón de una sustancia para que su clearance sea equivalente a:

a-VFG

b. FPR.

Clearence de una sustancia X, es el volumen (virtual) de plasma depurado de la sustancia X por unidad de tiempo.

Clx = [X]o x V´o / [X]pl

a) Para que el Clearence de una sustancia sea equivalente a la VFG, la carga filtrada de la sustancia (CF) debe ser igual a la carga excretada (CE), por ejemplo la inulina:
   CF = CE
   VFG $_x$ Kx $_x$[In]pl = [In] o $_x$ V´o
   VFG = [In] o $_x$ V´o / Kx $_x$[In]pl = Cl In (Clearence de Inulina)
b) Para que el Clearence de una sustancia sea equivalente al FPR, la carga que llega al riñón de esa sustancia debe ser igual a la CE de la sustancia, por ejemplo el PAH:
   Carga que llega al riñón = CE
   FPR $_x$ [PAH]p = V´o $_x$ [PAH]o
   FPR = V´o x [PAH]o / [PAH]p = Cl PAH

5. Indique qué tipo/s de transporte sufren las siguientes sustancias a través del epitelio del Túbulo Contorneado Proximal:

a. glucosa: transporte por vía transcelular: en la membrana apical se reabsorbe co-transportada con Na^+ por transporte activo secundario (que depende del gradiente favorable a la entrada del Na+ a la célula, que es generado por la bomba de Na/K ATPasa, localizada en la membrana basolateral); en la membrana basolateral la glucosa sale de la célula por difusión facilitada.

b. aminoácidos: transporte por víatranscelular: en la membrana apical se reabsorben co-transportados con Na^+ por transporte activo secundario; en la membrana basolateral la glucosa salen de la célula por difusión facilitada.

c. catión sodio: transporte por vía transcelular (co transportado con glucosa, aa, H^+ en membrana apical y transporte activo primario mediado por la bomba Na+/K* ATPasa en membrana basolateral) y paracelular (por arrastre por solvente)

d. agua: por osmosis, por vía transcelular y paracelular. La diferencia de presión osmótica es generada por el transporte activo de solutos que se comportan como entes osmóticamente activos.

6. Indique como calcular carga filtrada, carga excretada y carga reabsorbida o secretada de una sustancia.

$CF = VFG \times Kx \times [X]pl$

$CE = V´o \times [X]o$

$CR = CF – CE$

$CS = CE – CF$

Guía de ejercicios

1. Cómo espera encontrar el ClIn y el ClPAH en las siguientes circunstancias:
   Recordemos que el Cl In estima la VFG y el Cl de PAH el FPR
   a. disminución de Kf : si disminuye Kf, disminuye VFG por lo que el CL IN va a estar disminuido; el Cl de PAH (en condiciones de no saturación de su sistema de transporte) no va a sufrir modificaciones, ya que lo que no filtre se va a depurar totalmente por secreción.

b. hiperproteinemia: El aumento de proteínas plasmáticas produce un aumento de la presión oncótica del capilar (πCG) que se opone al proceso de filtración, por lo que disminuye la Pef, disminuyendo la VFG y por lo tanto disminuye el ClIn.

$Pef = (P_{CG} - P_{CB}) - \sigma(\pi_{CG} \uparrow - \pi_{CB}) \Rightarrow \downarrow Pef \Rightarrow \downarrow VFG = Pef \times Kf$

Cl PAH puede permanecer normal o disminuido en dos condiciones, 1. si la hiperproteinemia disminuye el FPR debido al aumento de la viscosidad de la sangre o 2. si afecta el proceso de secreción de PAH por aumentar la fracción de PAH unido a proteínas plasmáticas (lo que se secreta es la fracción libre no unida a proteínas plasmáticas).

c. aumento en la acumulación de líquido en la cápsula de Bowman: Aumenta la presión hidrostática en la cápsula de Bowman, que se opone al proceso de filtración, por lo que disminuye la Pef, la VFG y por ende el ClIn

$Pef = (P_{CG} - P_{CB}\uparrow) - \sigma(\pi_{CG} - \pi_{CB}) \Rightarrow \downarrow Pef \Rightarrow \downarrow VFG = ClIn$

Cl PAH : no se modifica

d. aumento en la resistencia en la arteriola aferente sin modificación de la presión en la arteriola eferente: si aumenta la resistencia en la arteriola aferente disminuye la Presión del capilar glomerular por lo que disminuye la Pef , la VFG y por ende el ClIn

$Pef = (P_{CG}\downarrow - P_{CB}) - \sigma(\pi_{CG} - \pi_{CB}) \Rightarrow \downarrow Pef \Rightarrow \downarrow VFG = ClIn$

-Cl PAH: disminuye ya que al aumentar la resistencia a nivel arteriolar, disminuye el FPR.

2. Explique cómo mediría el FPR disponiendo de una sustancia con baja relación de extracción (Ex).

Se puede estimar utilizando la relación de Fick: FPR= Clx /Ex

Deducción: Ex = (Xa – Xv) / Xa

Si multiplicamos ambos miembros de la ecuación por el FPR: FPR x Ex = FPR x (Xa - Xv) / Xa

Aplicando distributiva: FPR x Ex = (FPR x Xa – FPR x Xv) / Xa

FPR x Xa es la cantidad de X que llega a riñón, mientras que FPR x Xv es la cantidad que sale de riñón por vena renal, con lo cual la diferencia (FPR x Xa – FPR x Xv) es la cantidad que extrae el riñón, que aparece en orina (V´o x Xo). Por otro lado, Xa es la concentración plasmática de X (Xp). Reemplazando: FPR x Ex = V´o x Xor / Xp , que es el Clx.

De ahí, FPR = Clx / Ex

3. A dos animales de experimentación, uno normal y otro sometido a un determinado tratamiento, se les administra In. Posteriormente, se obtienen muestras de sangre en arteria y vena renal, y se recolecta orina, obteniéndose los siguientes datos:

	NORMAL	TRATADO
[In]art	10 mg %	10 mg %
[In]vena	8 mg %	7 mg %
[In]orina	10 mg/ml	15 mg/ml
Vo	1,1 ml/min	1,1 ml/min

a. Calcule la fracción de filtración y mencione si el tratamiento en cuestión produce alguna alteración. Justifique su respuesta.

b. Calcule la VFG en cada caso, indicando a que nivel puede haber actuado el tratamiento.

a) FF = VFG / FPR = $\frac{\text{Cl In}}{\text{Cl In}/\text{Ex In}}$ = Ex In

	NORMAL	TRATADO
Ex In =	(10-8) mg% / 10 mg%	(10-7) mg% / 10 mg%
Ex In	0.2	0.3

El tratamiento produjo un aumento de la FF

b) VFG = Cl In = Vo x [X]o / [X]a

Cl In =	10 mg/ml x 1,1 ml/min /0,1 mg/ ml	15mg/ml x 1,1 ml/min/0,1 mg/ml
Cl In	110 ml/min	165 ml/min

FPR= Cl In /Ex In

110 ml/min / 0,2	165ml/min /0,3

550 ml/min 550 ml/min

El tratamiento indujo un aumento de la FF q llevó a un aumento de la VFG sin cambios en el FPR. El tratamiento puede haber disminuido la resistencia en la arteriola aferente con aumento en la eferente de modo que no se modificó la R arteriolar total y se mantuvo sin cambios el FPR, pero si aumentó la Presión hidrostática en el capilar glomerular, lo que llevó a un aumento de la presión efectiva de filtración y aumento de VGF.

Otra posible causa es un aumento de la Kf que también va a producir un aumento de FF y de la VFG, sin modificar el FPR.

4. Los datos correspondientes a las sustancias A, B y C fueron obtenidos en un mismo animal de experimentación (Kx 1 para las tres sustancias)

Sustancia	[X]p (mg/ml)	[X]o (mg/ml)
A	10	300
B	5	300
C	1	300
Inulina	10	600

Indique qué proceso renal neto han sufrido las mismas y a cuál de las siguientes sustancias se asemeja cada una: Glucosa, PAH, Urea, Inulina, Aminoácidos, Penicilina. Justifique brevemente.

$[A]o/[A]p < [In]o/[In]p$ La depuración renal de la sustancia A es menor a la de la inulina, lo que indica que sufre filtración más procesos netos de reabsorción (ej aa, glucosa)

$[B]o/[B]pl = [In]o/[In]p$ Se comporta como la inulina por lo que solo filtra y no sufre procesos tubulares netos. (ej inulina)

$[C]o/[C]p > [In]o/[In]p$ La sustancia C sufre una depuración renal mayor que la de la inulina, lo que indica que, aparte de filtrar, sufre procesos netos de secreción (ej. PAH y penicilina).

5. Los estudios de la función renal de un paciente arrojaron los siguientes resultados:

Clearance de inulina: 120 mL/min

Volumen minuto de orina: 4 mL/min

[X]p: 4 mg/mL

[X]o: 0,9 mg/mL

Kx = 0,80

a) Indique qué proceso tubular sufre la sustancia X y calcule la carga filtrada (CF), la carga reabsorbida (CR) o secretada (CS) y su clearance (Clx).

b) Calcule el Clx para este individuo en las siguientes situaciones

b.1) Administración de ADH exógena, que estimula la reabsorción de agua en el túbulo colector.
b.2) Aumento de [X]p a 40 mg/mL, la cual satura su sistema de transporte tubular (Tm = 3.400 mg/min)

a) CF= [X]p x Kx x VFG = 4 mg/~~ml~~ x o,80 x 120 ~~ml~~/min = 384 mg/min

CE=[X]o x V´o= 0.9 mg/~~ml~~ x 4 ~~ml~~/min= 3,6 mg/min

CF > CE la sustancia X se reabsorbe

CR = CF- CE = 381,4 mg/min

b) Clx= CE / [X] p =3,6 ~~mg~~/min /4 ~~mg~~/ml =0,9 ml/min

b1) El Cl x no se modifica porque no se modifica la carga excretada. La ADH estimula la reabsorción de H20, sin modificar la cantidad total de la sustancia excretada (aumento la concentración de X en orina en la misma proporción que disminuye el V'o)

b2) CF= 40 mg/~~ml~~ x 0,8 x 120 ~~ml~~/min = 3840

CE = CF – CR = (3840 -3400) mg/min

Clx = CE / [X]p = (3840 -3400) ~~mg~~/min / 40 ~~mg~~/ml= 11 ml/min.

6. A un animal de experimentación se le infunde glucosa (Glc) en forma continua. El procedimiento se realiza a 3 velocidades de infusión distintas, lo cual permite obtener 3 concentraciones en estado estacionario.
En cada una de estas velocidades de infusión se mide la carga excretada de Glc en orina, dando los siguientes resultados:

I. [Glc]p = 2 g/l	Carga excretada de glc = 5 mg/min
II. [Glc]p = 3 g/l	Carga excretada de glc = 25 mg/min
III.[Glc]p = 5 g/l	Carga excretada de glc = 275 mg/min

Calcule el Cl de Glc en cada caso, ubicando cada situación en las curvas de titulación de Glc. Sabiendo que la velocidad de filtración glomerular es de 125 ml/min, indique la carga reabsorbida de Glc en cada caso y deduzca el Tm de la Glc.

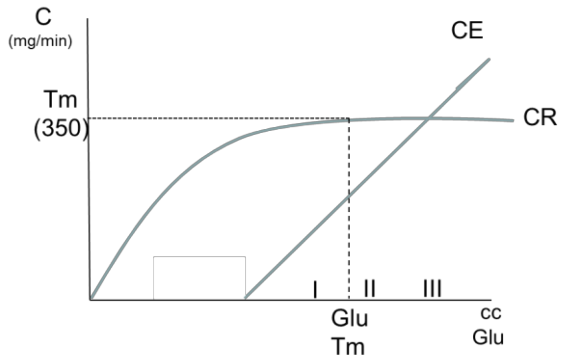
I. Cl Glu = CE / [Glu]p = 5 mg/min/2 mg/ml= 2,5 ml/min

CR = CF – CE
CF= Kx ˣ [X]p ˣ VFG
CR = (1 x 2 mg/~~ml~~ x 125 ~~ml~~/min) – 5 mg/mim = 245 mg/min

II. Cl glu = 25 ~~mg~~/min /3 ~~mg~~/ml = 8,3 mg/ml
CR = (1 x 3 mg/ml x 125 ml/min) -25 mg/ml =350 mg/ml

III. Cl Glu = 275 mg/min /5 mg/ml = 55 mg/ml
CR = (1 x 5 mg/ml x 125 ml/min) -275 mg/ml =350 mg/ml

Tm= 350 mg/ml



7. A una rata normal se le infunde una solución que contiene inulina y glucosa de forma tal que la concentración plasmática de glucosa resultó ser de 600 mg/dl, siendo la concentracion de glucosa a la cual se alcanza el Tm en en Tubulo Proximal de 250 mg/dl. Para un tiempo determinado compare las siguientes relaciones:

a) CEglc / [glc]p con respecto a CEIn / [In]p
b) CFglc / [glc]p con respecto a CRglc / [glc]p
c) [glc]f / [glc] p con respecto a [In]f / [In]p
d) CRglc / [glc]p con respecto a CEglc / [glc]p
Justifique sus respuestas.

La glucosa filtra libremente y se reabsorbe hasta una carga máxima igual al TM. A concentraciones plasmáticas de glucosa por encima del umbral en que empiezan a saturarse los transportadores, comienza a aparecer CE de glucosa en orina. Aún a concentraciones muy altas de glucosas, a las cuales la CR de glucosa pueda llegar a ser mucho menor que la CE de la misma, el Cl de glucosa (CEglu/[Glu]pl) sigue siendo menor que el Cl de Inulina, haciéndose asintótico al mismo.

a) CEglu/[Glu]pl < CE In/ [In]p (CEglu/[Glu]pl = Clglu).

Para cualquier concentración de glucosa

CEglu/[Glu]pl < CE In/ [In]p

Cl glu Cl In

CEglu = CF glu – Tm

Divide todo por [glu]pl

CE glu/ [glu]pl = ~~[glu]pl~~ x ClIn / ~~[glu]pl~~ – Tm/[glu]pl

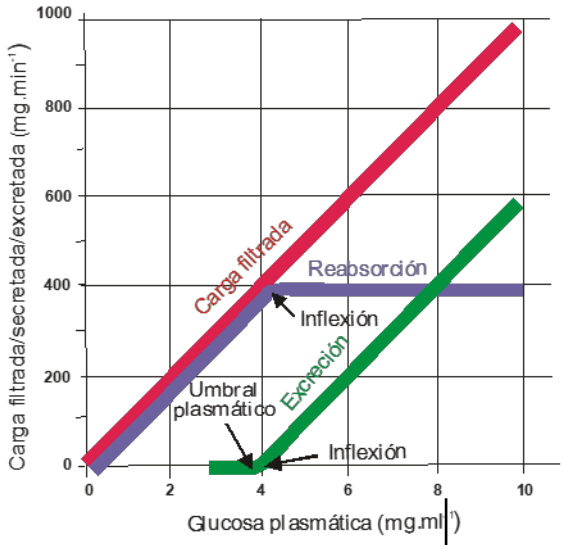
Cl glu = Cl In –Tm /[glu]p

b) CF glu/[glu]pl > CR glu/[glu]pl, ya que para concentraciones de glucosa que superan el Tm CF>CR (no todo lo que filtra se reabsorbe)

c) [glu]f / [glu]pl = [In]f /[In]pl = 1 la glucose filtra libremente como la inulina (Kx=1 para ambas)

d) CR glu/[glu]pl CE glu/[glu]pl

Esta relación depende de la concentración plasmática de glucosa: a valores inferiores a la concentración de glucosa que se supera el Tm la CR va a ser mayor que la CE. Hay una concentración de glucosa en la que la CR va a ser igual a CE y por encima de ese valor de [glu]pl la CR será menor que la CE.



CR glu/[glu]p > CE glu/[glu]p

CR glu/[glu]p < CE glu/[glu]p

CR glu/[glu]p =CE glu/[glu]p

8) Grafique las variaciones del clearence renal en función de la concentración plasmática para las siguientes sustancias:

a) PM = 800, K=1, reabsorbida totalmente en los túbulos renales proximales por transporte activo secundario.

b) PM = 5000, K = 1, no reabsorbida ni secretada a nivel tubular.

c) PM = 800, k = 0.8, secretada en los túbulos proximales por transporte mediado.

d) Sustancia del ítem a) cuando está actuando un inhibidor de la actividad Na+/K+ ATPasa.

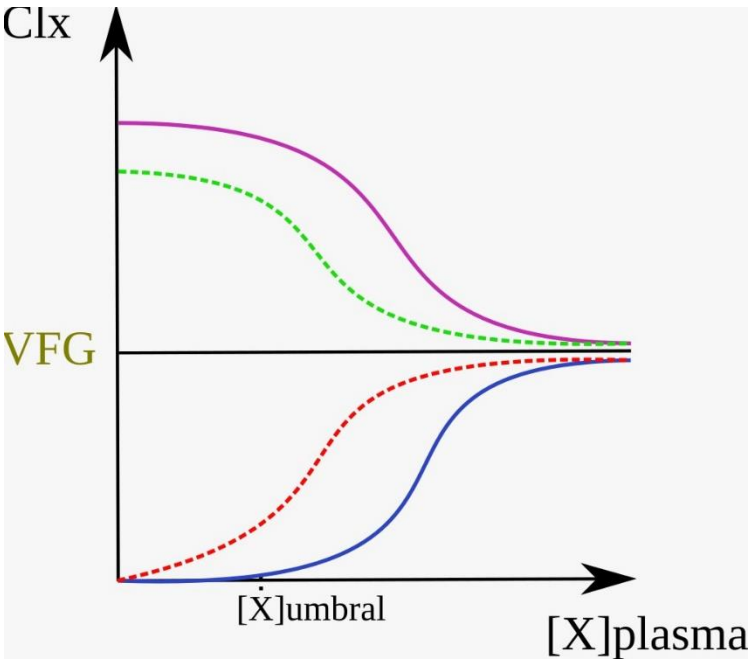
e) Sustancia del ítem c) cuando está actuando un inhibidor competitivo de la misma.

a) Al ser absorbida totalmente por los túbulos renales su Clearence para [x]pl que no superen la concentración umbral será 0, como es el caso de la glucosa. Cuando la [x]pl aumenta y se satura el transpotador del túbulo proximal empieza a eliminarse por orina. Cuando [x]pl es mul alta, su clearence se hace asintótico a la VFG o Cl inulina.

b) Se comporta como la inulina, es una sustancia que no sufre ningún tipo de proceso tubular y por filtra libremente (K = 1), por lo que el Clearence de esa sustancia sirve para estimar la VFG .

c) Es una sustancia que no filtra libremente (Kx=0,8) y es secretada por los túbulos proximales, se asemeja al PAH. A concentraciones mayores al umbral de saturación de los transportadores de esta sustancia, los transportadores se saturan y la carga secretada puede llegar a ser menor que la filtrada. A concentraciones muy altas la curva se hace asintótica a la VFG o Cl inulina.
,
d) Un inhibidor competitivo de la bomba Na+/K+ ATPasa va a disminuir el gradiente de concentración del Na+, que es la fuerza impulsora para que entre este catión, por lo tanto al ser transporte activo secundario, va a haber menor transporte y la carga reabsorbida máxima va a disminuir. A concentraciones altas de la sustancia pasa igual que en el ítem a, se vuelve asintótica a la VFG o Cl inulina .

d) Al haber un inhibidor competitivo, la carga secretada va a disminuir. A concentraciones altas de la sustancia, aunque se alcance el transporte secretorio máximo, la carga filtrada representa una fracción mayor y el clearence se vuelve asintótico a la VFG (o al clearence de inulina).



Guía Nº 5

Control de la osmolaridad y volumen del líquido corporal

Ejercicios Preliminares de Autoevaluación

1. Indique si las siguientes aseveraciones son verdaderas o falsas, justificando sus respuestas:
   a. Una disminución en la $[Na^+]$ en el filtrado no produce estímulos sobre el aparato yuxtaglomerular.
   b. Un aumento de la osmolaridad plasmática sin cambio del volumen extracelular produce estímulo para liberación de ADH.
   c. Un aumento del volumen extracelular sin cambio en la osmolaridad plasmática induce disminución de la liberación de ADH.
   d. Al dilatarse las aurículas del corazón por un aumento de la volemia se induce una disminución en la excreción urinaria de Na^+ y del volumen minuto de orina (Vo)
   e. Una disminución de la $[K^+]$pl induce aumento en la secreción del aldosterona.
   f. El aumento en los niveles plasmáticos de ADH induce disminución del Vo en ausencia del gradiente corticomedular.

2. Describa las características del nefrón que permiten generar y mantener un gradiente osmolar córtico-medular de aproximadamente 900 mOsmolar.

3. Defina Cl osm. Indique como será la relación Cl osm-Vo en un individuo que está en:
   a. Cl H_20
   b. Tc.

Guía de Ejercicios

1. Calcule los correspondientes Closm y explique cómo espera encontrar los valores de ADH en cada situación experimental, con respecto al control.

	Vo (ml/min)	Osm or/Osm pl
Control	2,8	1,0
Experimento I	0,7	4,0
Experimento II	14	0,2
Experimento III	4	1,0
Experimento IV	0,7	2

2. Indique cómo se modificará el V_o y el Cl_{osm} en las siguientes situaciones:
a) Administración de un tóxico metabólico que inhibe específicamente la ATPasa en el TCP.
b) Estado hiperglicémico ($[glc]_p$ = 500 mg/dl).
c) Incremento del flujo sanguíneo medular.
Justifique sus respuestas.

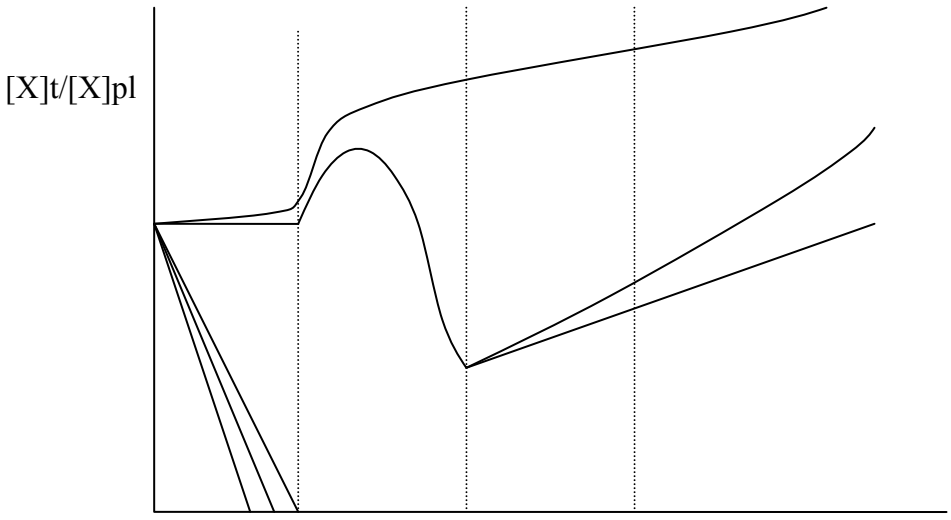
3. Un sujeto que sufre acumulación de líquido en el intersticio (edema) recibe un fármaco que actúa inhibiendo el transportador Na^+-K^+-$2Cl^-$.
Indique como espera encontrar los siguientes parámetros respecto a antes de recibir el fármaco, justificando sus respuestas:
VEC total
Vo
Closm

4. Ante las siguientes situaciones experimentales:
a) Ingesta abundante de líquido;
b) Pérdida importante de líquido isotónico (hemorragia);
c) Ingesta de 10 g de NaCl;

Indique, justificando en cada caso, cómo espera encontrar los siguientes parámetros:

- Niveles plasmáticos de ADH
- Niveles plasmáticos de aldosterona
- Vo
- Excreción renal de Na^+
- Liberación cardíaca de PAN

5. Indique qué sustancias pueden presentar cada una de las siguientes gráficas de concentración en el líquido tubular vs. distancia a lo largo del nefrón.



Bibliografía:
FISIOLOGÍA Berne y Levy 6° Edición en Español (2009)

Resolución Ejercicios Preliminares de Autoevaluación

Abreviaturas: ADH: hormona antidiurética, acrónimo del inglés; también puede usarse en español, **HAD**; **PAN**: péptido atrial natriurético, también puede encontrarse como péptido natriurético atrial; **VEC**: volumen extracelular; **TCP**: túbulo contorneado proximal (túbulo proximal); **AH**: asa de Henle; **TCD**: túbulo contorneado distal (túbulo distal); **TC**: túbulo colector; **Vo'**: volumen urinario minuto.

1.

a. Falso. Una disminución de la llegada de NaCl a la mácula densa induce un aumento de la liberación de renina.

b. Verdadero. El aumento de [Osm]p es sensado por osmoreceptores hipotalámicos que detectan cambios de hasta 1% y en respuesta a ellos se libera ADH por la neurohipófisis.

c. Verdadero. La expansión del VEC, sensada por receptores de estiramiento en grandes vasos sanguíneos, inhibe la liberación de ADH (mientras que la disminución de VEC la estimula). Además, la expansión de VEC sensada por baroreceptores de la aurícula derecha estimula la liberación de PAN que inhibe la liberación de ADH.

d. Verdadero. Se induce el aumento de PAN que tiene los siguientes efectos:

. produce vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la aferente, lo cual aumenta la velocidad de filtración glomerular y con ello la cantidad de Na que es filtrado.

. inhibe la secreción de ADH por lo que aumenta Vo'.

. inhibe la reabsorción de Na en TCD y TC.

. inhibe la liberación de aldosterona (recordemos que la aldosterona aumenta la reabsorción de Na y la secreción de K en el TCD y TC).

Todos estos efectos contribuyen con el aumento de la excreción renal de Na o natriuresis.

e. Falso. Un aumento de K es un estímulo directo de liberación de aldoserona en las células que la producen en la médula suprarrenal.

f. Falso. En ausencia de gradiente corticomedular no existe gradiente para la reabsorción de agua a través de los canales de acuaporinas (que se insertan en la membrana del TC en respuesta al aumento de HAD, vía aumento de AMPc que activa PKA y conduce a la fosforilación de proteínas que favorecen el transporte de vesículas de acuaporinas a la membrana apical de las células del TC).

2.

Hay tres factores que determinan el gradiente corticomedular:

1ero. Multiplicación en contra-corriente en AH, por las características de esta porción tubular en cuanto a que posee una asimetría en la permeabilidad al agua (ascendente impermeable) y a la localización de transportadores específicos, fundamentalmente la participación del transportador Na/K/2 Cl (segmento ascendente grueso del AH). Este transportador permite que se reabsorba NaCl del contenido tubular aumentando así la osmolaridad del intersticio medular.

2do. Existencia de los "vasa recta" en la médula renal, capilares con una anatomía especial (forma de U) y un flujo sanguíneo lento que hacen posible que la médula intercambie solutos y H_2O sin que se vayan los entes osmóticamente activos del intersticio medular.

3ero. Recirculación de la urea desde el TC donde se reabsorbe al AH donde vuelve a la orina. Esto aporta transitoriamente una acumulación de urea y por ende más entes osmóticamente activos en el intersticio medular. Es discutida la contribución de la urea a la alta osmolalidad del intersticio medular, la osmolaridad parece deberse sobre todo al NaCl.

3.

Clearance osmolar es el **volumen del plasma** (como todo clearance) que se **depura de todos los osmoles** presentes en la orina tras un minuto de actividad renal.
Matemáticamente es un cociente entre la carga excretada de osmoles y la osmolaridad plasmática, esto es:

$$\textbf{Closm} = \frac{\text{carga excretada de osmoles}}{[Osm]p} = \frac{[Osm]o \cdot Vo'}{[Osm]p}$$

Aunque el Closm no da cuenta por sí solo de si el riñón funciona mal o bien en su capacidad de concentración, **al compararlo con el Vo**', **podemos establecer tres estados que sí determinan si el riñon está concentrando o diluyendo**:
A. Cuando la [Osm]o=[Osm]p, el **Closm=Vo'**; es decir que cuando la orina no se concentra ni diluye respecto al plasma, el Closm tendrá el valor del Vo'.
B. Si **Vo'>Closm**, eso significa que se emite una orina con más agua que la necesaria para que la orina sea isosmotica con el plasma, es decir, una orina diluida que indica un estado de diuresis, es decir de **inhibición de la hormona antidiurética HAD** (**bajos niveles plasmáticos** de esta hormona). (Este estado también es conocido como estado de Clearance de H2O libre (ClH2OL)).
C. Cuando **Vo'<Closm**, eso significa que se emite una orina con menos agua que la necesaria para que la orina sea isoosmótica con el plasma, es decir, una orina concentrada que indica un estado de antidiuresis producto de la **liberación de HAD** (**altos niveles plasmáticos** de esta hormona). (Este estado también se conoce como estado de TC, aludiendo a que funciona el túbulo colector donde se da la concentración de la orina).

Resolución Guía de Ejercicios

Recordemos entonces para los primeros ejercicios que:
Closm= carga excretada de osmoles/[Osm]o, esto es, [Osm]o . Vo'/[Osm]p

El **Closm depende fundamentalmente de la cantidad de entes osmóticamente activos que se excreten por orina, ya que su denominador, [Osm]p, no produce impacto importante porque cambia relativamente poco en comparación al numerador**.
El **Closm varía** toda vez que cambia la cantidad de entes osmóticos que tiene la orina **por cambios dietarios fisiológicos ó por disturbios hidroelectrolíticos y otros cambios patológicos** que resulten en pérdidas urinarias de iones u otros entes osmóticamente activos como la glucosa. Es decir, **no cambia por cambios en el movimiento reabsortivo de H20 en TC** ya que esta disminuye Vo' pero paralelamente concentra la orina.
Por su parte el **Vo' cambia** tanto por el **proceso de concentración en TC** que depende de HAD (reabsorción de H20), como **por presencia de entes osmóticamente activos en la orina que arrastran con ellos más o menos agua**.
A su vez, es la **comparación entre Closm y Vo'** la que permite saber si estamos en un estado de **antidiuresis** o de **diuresis**.

1.

. Situación Control (es la situación normal en la que está este animal o paciente): Closm= Vo'= 2,8 ml/min. Se emite una orina isoosmótica con el plasma (Nota: no es lo habitual estar justo en este estado. Generalmente, la orina es hiperosmótica y Vo'<Closm).

. Situación experimemtal 1: Closm=2,8 (sin cambio con control) y Vo'=0,7 ml/min (Vo'<Closm). Estado de antidiuresis (elevada HAD). Como la carga de entes osmóticos emitidos en la orina no cambiaron respecto a la situación control (Closm), la causa (de la disminución del Vo') tiene que haber sido un cambio SOLO en la hidratación, ej. privación de H2O.

. Situación experimental 2: Closm=2,8 (sin cambio respecto a control) y Vo'14 (Vo'>Closm). Estado de diuresis (baja HAD). Como la carga de entes osmóticos emitidos en la orina no cambiaron respecto a la situación control (Closm), la causa (del aumentó de Vo') tiene que haber sido un cambio SOLO en la hidratación, ej. beber una abundante cantidad de H2O libre de solutos.

. Situacion experimental 3: Closm=4 (mayor que el estado control) y Vo'=4 (Vo'=Closm). No se concentra ni diluye la orina, no hay cambios en HAD. Como la carga de entes osmóticos emitidos en la orina aumentó respecto a la situación control (Closm), la causa tiene que haber sido un aumento en la ingesta de sales de manera isotónica (sin cambiar en relación al líquido).

. Situación experimental 4: Closm=1,4 (menor que el estado control) y Vo'0,7 (Vo'<Closm). Estado de antidiuresis (elevada HAD). Esto significa que cambió el agua ya que la orina se está concentrando y cambió la carga de de entes osmóticos emitidos (Closm) que disminuyó respecto al control, la causa tiene que haber sido una pérdida de agua y sales, ej. transpiración.

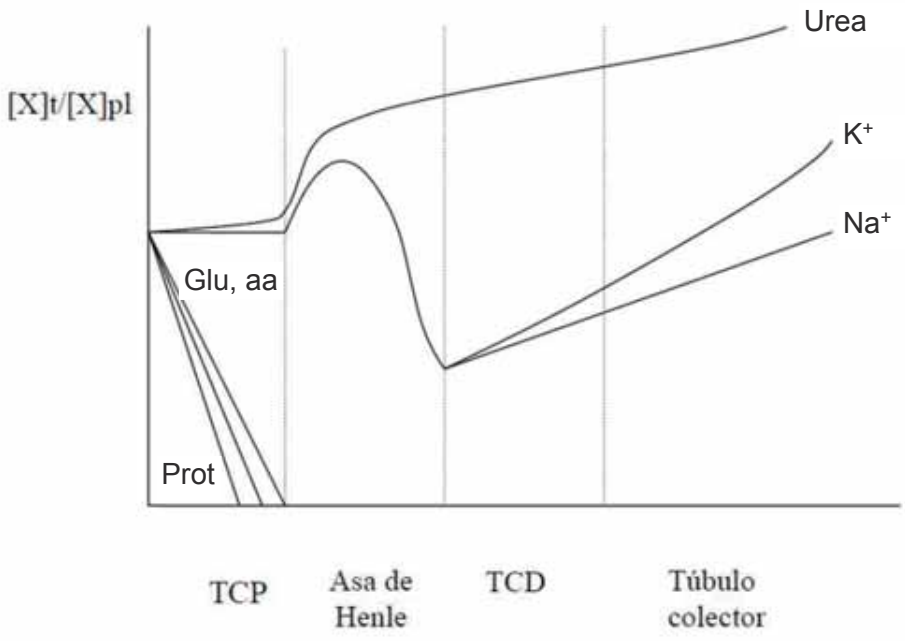
2.

a) inhibición de la Na/K ATPasa de TCP → no pueden reabsorberse activamente glucosa y aa que permanecen en el tubulo arrastrando agua con ellos → diuresis osmótica, aumenta el Vo' y la carga de osmoles en la orina (Closm).
b) [glu]=500 mg/dl (sartura su transportador en el TCP) → hay excreción urinaria de glucosa que arrastra agua → aumentan el Vo' y el Closm (la glucosa es un ente osmoticamente activo que influye en la carga excretada de osmoles).
c) lavado del gradiente corticomedular → se denomina de esta forma a la pérdida de entes osmóticamente activos que se acumulan normalmente en el intersticio medular por características del AH y de los vasos y flujo sanguíneo que permiten que los solutos no sean arrastrados ("lavados"). Si aumenta el flujo sanguíneo por un defecto en los vasa recta, por ejemplo, se "lava" el gradiente, y se pierde la alta osmolaridad del intersticio medular → esto hace que no haya gradiente para que el agua se reabsorba en el TC → aumenta el Vo' y el Closm no cambia.

3.
inhibición del transportador Na/K/2Cl (que es el transportador que diluye el contenido tubular del AH ascendente y a la vez reabsorbe Na que permanece en el insterstico medular y contribuye a la elevada osmolaridad) → baja Na en el intersticio medular→ desaparece fuerza impulsora para la reabsorción de agua en el TC → aumenta el Vo' y también aumenta el Closm porque se pierde más sodio proveniente del AH por orina. Esto, sostenidamente, provoca una disminución de VEC (una droga así actuaría como un diurético perdedor de iones).

4.
a. Ingesta abundante de H2O (libre de solutos): baja la [Osm]p por ende se inhibe la liberación de HAD (bajan sus niveles), ya que esta hormona se libera ante aumentos de osmolaridad sensados por osmoreceptores hipotalámicos (y por disminución del VEC detectada por baroreceptores periféricos, ej. cayado aortico, senos carotídeos) → no se concentra la orina en TC → aumenta Vo'. Si la ingesta de agua no fuese excesiva, no se produciría un aumento importante en el volumen plasmático y todo terminaría allí, con los demás parametros normales. [Nota: Pero si la cantidad de agua ingerida fuese mucha, **aumenta VEC** → aumentaría los niveles de PAN -que se libera cuando se sensa estiramiento en la aurícula derecha- → aumenta la pérdida de Na (aumenta la excreción de Na). Mientras la carga excretada de Na no cambiase, la aldosterona permanecería normal; si esta carga esta aumenta (es sensada en células mioepiteliales del TD en la mácula densa), se inhibiría la liberación de aldosterona (bajan sus niveles plasmáticos) por células de la médula suprarenal (responden a angiotensina) favoreciendo más la pérdida urinaria de Na. Ambas cosas, PAN y aldosterona, contribuirían a bajar más el Na aun cuando la [Osm]p ya era baja por dilución. Este Na debería luego recuperarse cuando, restaurado el VEC (ynormalizados los niveles de PAN), se sensase una disminucion de la carga de Na por la baja [Osm]o y esto condujese a un aumento de aldosterona que llevase a aumentar la reabsorción de Na].
b. Hemorragia: baja VEC, por ende aumenta la HAD, se concentra la orina en TC → disminuye Vo'. También con el bajo VEC se inhibe la liberación de PAN (bajan sus niveles) lo que reduce la excreción urinaria de sodio. Como disminuye la carga excretada de Na a nivel de la mácula densa, esto es sensado por células tubulares y se estimula la liberación de renina, enzima que convierte al angitensinógeno en angiotensina I (la angiotensina I es convertida a ngiotensina II por la enzima convertidora en el pulmóm). La angiotensina además de efectos vasoconstrictores estimula la liberación de aldosterona por la médula de la glandula suprarenal, esta hormona, finalmente, aumenta la reabsorción de Na (y la secreción de K) en TD y TC, lo que también contribuye a reducir la carga excretada de Na.
c. Ingesta de sal: aumenta la [Osm]p lo que conduce a aumentar la liberación de HAD (aumentan sus niveles) → concentración de la orina en TC → disminuye Vo'. El Na ingerido (arrastra H2O al VEC) expande al VEC y esto es sensado por los receptores de estiramiento en la aurícula derecha lo que conduce a un aumento de la liberación de PAN (aumentan sus niveles plasmáticos) → aumento la excreción urinaria de Na. Aumenta también la carga excretada de Na sensada a nivel de mácula densa → disminuye producción de renina → disminuye la liberación de aldosterona por la médula suprarenal (disminuyen sus niveles plasmáticos), lo que impide que se reabsorba Na (y se secrete K) en TD y TC → aumenta más la carga excretada de Na.

5.



Este gráfico ilustra lo que le sucede a **distintos solutos** en cuanto a su separación con el H20 a lo largo de **cada segmento** de los túbulos renales (eje X). Observar que el eje Y es la relación entre la concentración en el contenido tubular respecto a la concentración plasmática del soluto (es 1 cuando son iguales, lo cual sucede cuando el soluto no se diluye o concentra respecto al plasma porque su transporte es isoosmótico).

Las tres gráficas que son rectas con pendiente negativa que llegan a Y=0 en el TCP, corresponden a solutos que son reabsorbidos totalmente en esta porción de los túbulos: **proteinas, glucosa, aminoácidos**.

Las gráficas que corresponden al **sodio** y el **potasio**, durante su pasaje por el TCP sufren movimientos de reabsorción isoosmóticos, recordemos que en esta porción del túbulo se reabsorbe el 70% del sodio filtrado y lo hace acompañado de H20. Luego en AH, la asimetría de los segmentos ascendentes y descendentes hace que primero se reabsorba H20 y estos se concentren y luego, en el segmento impermeable al H20, estos se diluyan. En TCD y TD cuando hay HAD circulante la reabsorción de H20 hace que estos iones se concentren, el K que es secretado, alcanzará un nivel de concentración mayor.

El gráico de la **urea** indica que es tambien reabsorbida isoosmoticamete en TCP y que luego, prácticamente, se va concentrando cada vez más a lo largo de los túbulos (se separa de los movimientos de H20 y no sale de los túbulos a los que es impermeable), llegando a estar muy concentrada en TC, en donde, en presencia de HAD, es reabsorbida una parte y queda recirculando aumentando la osmolaridad del intersticio medular (sin embargo estos movimientos no cambian su concentracion -se reabsorbe también H20- a lo largo de los túbulos).

Guía Nº 6

Tejidos Excitables

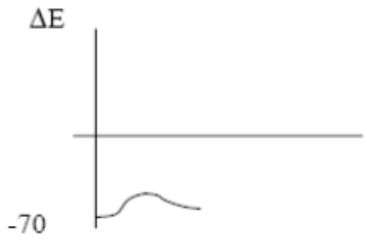
Ejercicios Preliminares de Autoevaluación

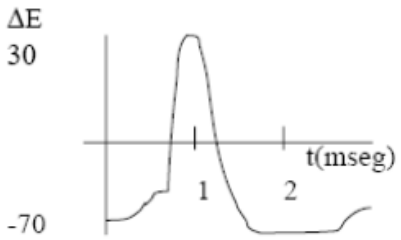
1- Indicar si las siguientes aseveraciones son verdaderas o falsas, justificando brevemente en cada caso:
a- El potencial de reposo de membrana (Em) se debe exclusivamente a la distinta permeabilidad de los iones difusibles.
b- Las respuestas subumbrales de los tejidos excitables se propagan en la membrana celular sin decremento.
c- Una despolarización que produce la apertura de canales catiónicos potencial-dependientes (activados por potencial) dispara un potencial de acción.
d- Durante el desarrollo de un P.A. en una célula excitable es imposible lograr desatar un nuevo P.A. con un nuevo estímulo.
e- El neurotransmisor en la terminal axónica efectora en el S. Nervioso Motor es la noradrenalina.
f- La acetilcolina y la noradrenalina se sintetizan y se liberan por las neuronas presinápticas sin participación del sistema de microtúbulos y microfilamentos de la célula.
g- Ante una disminución de fosfatos de alta energía en los tejidos musculares liso y estriado, no se produce modificación en el proceso de contracción.
h- En los tejidos musculares liso y estriado las proteínas contráctiles y regulatorias son las mismas.
2- Completar: En la unión neuromuscular, la enzima _____ hidroliza al neurotransmisor _____.
En una neurona adrenérgica, la enzima _____ es la limitante en la síntesis de la noradrenalina.
3- Indique qué tipo de músculo (esquelético, cardíaco, liso) presenta cada una de las siguientes características:
a) Inicio de la actividad contráctil en filamento fino.
b) Inervación autónoma.
c) Requerimiento de calcio extracelular.
d) Estímulos eléctricos repetidos producen sumación de efectos.
e) Potencial eléctrico de reposo inestable.

Guía de Ejercicios

1- Con el fin de estudiar las características electrofisiológicas de una fibra nerviosa, se colocó la misma en contacto con una solución de composición iónica semejante a la de su intersticio natural. Se ubicaron dos grupos de electrodos, dentro y fuera de la membrana celular, en distintos puntos del trayecto de la célula: -electrodos estimulantes y -electrodos registradores. Usando los electrodos estimulantes se aplicaron breves pulsos de corriente a través de la membrana, de distinta magnitud, luego de los cuales, en los electrodos registradores se registraron los siguientes cambios de potencial a lo largo del tiempo:
a) Explicar a qué tipo de respuestas corresponden ambos registros y los fenómenos iónicos característicos de cada una.

b) Al estimular nuevamente a la célula 1.5 mseg luego del primer estímulo, qué registro de potencial de membrana esperaría encontrar.
Justifique sus respuestas.





2- Una célula de axón gigante de calamar de Em –90 y Eumbral –50 mV, es colocada en distintos medios y estimulada para el estudio de su excitabilidad. Indicar en cada caso si el estímulo necesario para desatar un P.A. (excitabilidad) será **igual**, **mayor** o **menor** respecto a una situación normal. Justificar brevemente.
a) Presencia de un desacoplante de la fosforilación oxidativa.
b) Inhibición de los canales de Na^+ voltaje dependientes.
c) Disminución de su umbral a –70 mV.
d) Aumento del Cl^- en el medio extracelular.

3- En un sistema constituido por una sinapsis adrenérgica neurona-neurona, se aplica un estímulo umbral sobre el axolema de la neurona presináptica y se observa la consiguiente transmisión sináptica del potencial de acción en la neurona postsináptica. Luego se realiza el mismo experimento con la presencia en el sistema de una droga que produce anulación de la transmisión sináptica pero no afecta la excitabilidad de ambas neuronas cuando se las estimula separadamente. Indique cuál ó cuáles de los siguientes blancos puede ser inhibido por ésa droga produciendo el bloqueo sináptico. Justificar en cada caso:

a) Canales selectivos de Na^+.
b) Liberación de vesículas de noradrenalina.
c) Enzimas MAO y COMT.
d) Actividad tiroxina hidroxilasa.
e) Canales selectivos de K^+.
f) Canales no selectivos de K^+ y Na^+.

4- Describa lo que ocurre en una sinapsis neuromuscular con el acoplamiento excitación-contracción en las siguientes situaciones:
a- El sitio receptor es ocupado por una sustancia análoga al neurotransmisor, que actúa como un inhibidor competitivo y posee mayor afinidad por el receptor que el neurotransmisor.
b- Inhibición de la enzima responsable de la degradación del neurotransmisor.
c- Disminución en la captación de colina por modificaciones de la membrana del axón presináptico.
d- Presencia en el espacio intersináptico de una sustancia que se une irreversiblemente al Ca^{2+}.
e- Inhibición del transporte de Ac-CoA en el axón.

5. Indique, justificando las respuestas, si las siguientes aseveraciones son verdaderas o falsas:

- **a.** La contracción del músculo liso depende de los ciclos de puentes cruzados que se dan entre los filamentos finos y los filamentos gruesos.
- **b.** La contracción/relajación del músculo liso puede regularse por fosforilación/desfosforilación de la cadena liviana de la miosina.
- **c.** La contracción del músculo liso puede ser inducida por despolarización de la membrana.
- **d.** Los receptores acoplados a proteína Gs pueden inducir contracción del músculo liso a través de la fosforilación de la MLCK.
- **e.** Los receptores acoplados a proteína Gq pueden inducir contracción del músculo liso a través del aumento del inositol trifosfato.
- **f.** f. La fosforilación de la miosina fosfatasa por la Rho Kinasa inhibe la contracción del músculo liso.

6. Indique, justificando las respuestas, si las siguientes aseveraciones son verdaderas o falsas:

a. La estimulación de la contracción del músculo cardíaco depende de la sumación de PEPs generados a partir de la estimulación de receptores nicotínicos.

b. El músculo cardíaco se comporta como una unidad funcional, tal que la contracción de cada fibra está coordinada con la contracción de las otras fibras.

c. la prolongación de la duración del potencial de acción del músculo cardíaco se debe a una persistente permeabilidad aumentada al Na+.

d. Los fenómenos iónicos implicados en la fase de meseta intervienen en el acoplamiento excitación-contracción en el músculo cardiaco

e. La relajación del músculo cardíaco es secundaria a la disminución de la concentración de Ca++ citosólico generada exclusivamente por la actividad de la SERCA.

7. Se tienen fibras musculares (lisas, esqueléticas y cardiacas) aisladas en medios de cultivo apropiados, las cuales son sometidas a un estímulo apropiado para iniciar la contracción en cada caso. Indicar la contracción de qué tipo de músculo se va a ver afectada en las siguientes condiciones. Justificar la respuesta.

a. Presencia de inhibidores de la fosforilación oxidativa.

b. Mutación en la proteína Troponina C que afecta su afinidad por el Ca++.

c. Presencia de quelantes de Ca++ extracelular.

d. Presencia de tetrodotoxina .

e. Presencia de un inhibidor competitivo de receptores nicotínicos.

Bibliografía:

FISIOLOGÍA Berne-Levy. Ed. Harcourt, (última vers. 6º Ed.).

Tej. Excitables: Caps. 2, 3 y 4. Tej. Muscular: Caps. 12, 13 y 14.

FISIOLOGÍA HUMANA Houssay. Ed. El Ateneo, 2000 (7º Ed.). Cap. 4.

FISIOLOGÍA MÉDICA Rhoades-Tanner, 1997, Cap. 3. Potencial de Acción.

FISIOLOGÍA Linda Costanzo (5º Ed.).

Resolución Ejercicios Preliminares de Autoevaluación
Abreviaturas
PA: potencial de acción; Em: potencial de membrana de reposo; PR: periodos refractarios; PRA: periodo refractario absoluto; PRR: periodo refractario relativo; NT: neurotransmisor; R: receptor; ACh: acetil colina; NA: noradrenalina; CHE: acetilcolinesterasa/colineterasa; MAO: monoaminooxidasa; COMT: catecolamina orto-metiltransferasa; MLCK: quinasa de la cadena liviana de la miosina; Ca^{++}-CM: calcio-calmodulina; PKA: proteína quinasa A; AMPc: adenosin monofosfato cíclico.

1.

a. **Falso**, también contribuyen la bomba Na^+/K^+ ATPasa electrogénica y el efecto Gibbs-Donnan en menor medida.
b. **Falso**, las respuestas subumbrales se disipan (no alcanzan a abrirse canales voltaje dependientes y las cargas difunden, disipándose las diferencias de potencial); solo los potenciales de acción (PA) se propagan sin decremento (movimientos de cargas contiguas al area donde se aplicó la diferencia de potencial generan que se llegue al umbral y se abran canales voltaje dependientes y se desaten nuevos PA).
c. **Verdadero**, un PA se desata cuando la célula excitable es estimulada por encima de su (potencial) umbral, lo que permite la apertura de canales de Na^+ y/o canales de Ca^{++} voltaje dependientes que hace que estos cationes entren a la célula depolarizándola (esto significa pasar el potencial de negativo a positivo).
d. **Falso**, durante el PRR la célula puede desatar un nuevo PA si es estimulada con un estímulo mayor (que cuando está en reposo) y suficiente para llegar a un potencial más alto (menos negativo) que el umbral.
e. **Falso**, el neurotransmisor de las sinapsis motoras es la Acetilcolina.
f. **Falso**, se requiere del sistema de microtúbulos y microfilamentos (Ca^{++} y ATP dependiente) para la exocitosis de los NT.
g. **Falso**, se requieren ATP (y/o fosfocreatina) para la contracción (el desplazamiento entre filamentos finos y gruesos). La falta de ATP deja al músculo en rigor mortis, ya que el ADP debe ser desplazado de la cabeza de la miosina para que esta pierda afinidad por el sitio de unión en la actina.
h. **Falso**, Las proteínas regulatorias difieren: troponina y tropomiosina en músculo esquelético, calmodulina, MLCK en músculo liso.

2.

Acetilcolinesterasa (CHE), Acetil colina.
Tirosina hidroxilasa.

3.

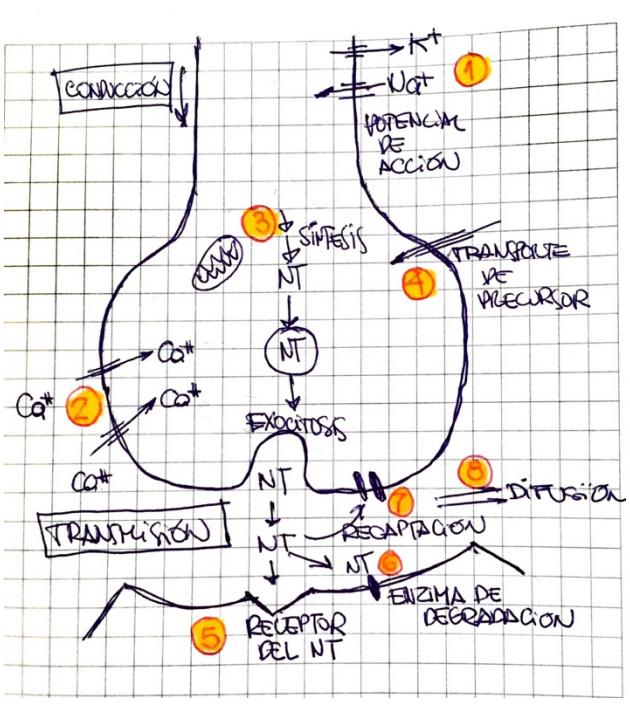
a. músculo estriado esquelético y cardíaco: La actina (filamento fino) posee su sitio de unión a la miosina que permanece bloquedo en ausencia de Ca^{++}. Al aumentar Ca^{++} (se une a la subunidad C de troponina), troponina y tropomiosina cambian su

conformación y tropomiosina se desplaza del sitio de unión actina-miosina liberando esta inhibición, lo que permite la contracción.

b. músculo liso y cardíaco: Ya que el músculo estriado esquelético es inervado por el sistema nervioso somático ó motor (SNM).
c. musculo liso y cardíaco: Ya que el ingreso de calcio desde el medio extracelular es el disparador del aumento del calcio citosólico necesario para que se origine la contracción en ambos casos. Por otro lado, la contracción en el musculo estriado esquelético depende fundamentalmente de los reservorios de Ca^{++} intracelular (retículo sarcoplasmático y mitocondria) siendo el disparador para la liberación a partir de estos reservorios el cambio de potencial de membrana en los túbulos T (formados por el sarcolema).
d. la sumación temporal de estímulos subumbrales existe **en todos los tejidos excitables**: Sin embargo los músculos liso y cardíaco tienen potenciales refractarios largos que no permiten la contracción repetida. En el músculo esquelético la sumación puede llevar a contraer al músculo antes de que baje el Ca^{++} y se relaje porque admite un tren de estímulos contínuos que sostienen la contracción (cuando la frecuencia de estimulación es muy alta esto se denomina tetanización).
e. fibras con automatismo del **músculo cardíaco** y del **músculo liso**.

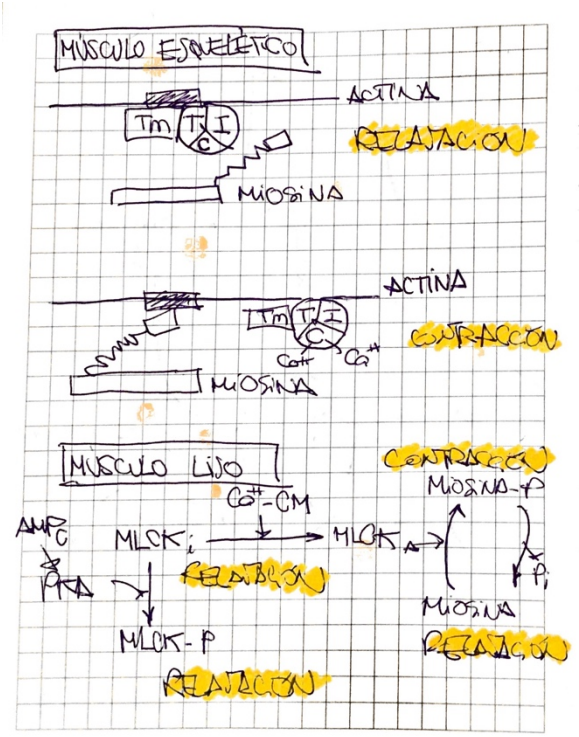
Resolución Guía de Ejercicios

Tengamos en mente para los primeros ejercicios, a manera de resumen, los fenómenos que tienen lugar en una sinapsis química mostrados en el siguiente **esquema de una célula presináptica y otra postsináptica** separadas por un espacio sináptico y los eventos en la **conducción y transmisión del impulso nervioso**.



1- Canales voltaje dependientes que se necesitan para los movimientos iónicos responsables del potencial de acción. 2- Canales voltaje dependientes permiten la entrada de calcio imprescindible para la exocitosis del neurotransmisor. 3- La síntesis del neurotransmisor (NT) puede necesitar más de un paso enzimático. Para la noradrenalina el paso limitante es catalizado por la tirosina hidroxilasa. Para la acetilcolina lo limitante es el transporte de colina (4). 5- Los receptores de los neurotransmisores en la célula postsináptica son proteínas distribuidas según el tipo de célula (pueden ser activados por agonistas o ser inhibidos o bloqueados por antagonistas).
6- El final de la acción del neurotransmisor depende de distintos factores según el tipo de sinapsis: enzimas de degradación, en el caso de la acetilcolina la colinesterasa; en el caso de la noradrenalina son más importantes para la finalización del estímulo los sistemas de recaptación (7) neuronal y extra neuronal (su inhibición competitiva por "drogas simpático miméticas" aumenta la vida media del NT en la hendidura sináptica) y la difusión hacia el torrente sanguíneo (8). La degradación enzimática de noradrenalina se da en células postsinápticas y en tejidos extraneurales por dos enzimas: MAO y COMT.

En los ejercicios finales, tengamos presente las **diferencias en rol del Ca^{++} en la contracción en el músculo estriado y en el músculo liso**, según se ilustra en el siguiente esquema.



En el músculo estriado el papel del calcio, es, al unirse a las subunidad C de la troponina, cambiar la conformación de ella y de la tropomiosina (Tm) lo que libera el sitio de unión a la miosina en la actina, permitiendo así la interacción de ambas y la contracción.
En el músculo liso el rol del calcio es, a través de unirse a la calmodulina, activar a la MLCK que pasa de su forma inactiva (i) a su forma activa (A) y así pude fosforilar a la miosina, que con esta fosforilación adquiere la conformación para interaccionar con actina y permitir la contracción. A su vez, la MLCK inactiva, -MLCKi- en estado de relajación es fosforilada por quinasas como la proteína quinasa A (PKA) en respuesta al aumento de los niveles de AMP cíclico y la MLCK fosforilada permanece de esta manera todavía más lejos de ser activa y, por lo tanto, esto induce la relajación.

1.

a. Izquierda: Respuesta subumbral. La célula es estimulada por una diferencia de voltaje que no alcanza a llevar su potencial de reposo hasta el potencial umbral y por lo tanto el potencial se disipa (por conducción electrotónica). **Derecha:** Potencial de acción (PA). La célula es estimulada por una diferencia de voltaje que alcanza para que su potencial de reposo llegue al umbral, lo que permite que se abran canales (de Na^+ y de K^+, estos últimos algo después que los primeros) dependientes de voltaje que solo se abren si el potencial de membrana llega valores determinados. Se desata entonces un PA que consiste, fundamentalmente, en una fase de depolarización (entrada de Na^+ -ó de Ca^{++}-) y otra de repolarización (salida de K^+, a veces una inercia a cerrarse de estos canales provoca que la célula alcance un potencial inferior al de reposo y esa fase se denomina de hiperpolarización).
b. Izquierda: No se muestra la escala de tiempo, pero si a ese tiempo (1.5 mseg) todavía no se hubiera vuelto al potencial de reposo, se daría una sumación de efectos (los potenciales subumbrales se suman). **Derecha**: Considerando que en ese tiempo (1.5 mseg) la célula está aun en fase de repolarización, estará en su período refractario relativo (PRR), por lo que sólo podría registrarse un nuevo PA si la célula fuese

estimulada con un potencial mayor a la diferencia entre reposo y umbral (ya que hay aun un número de canales que están inactivados por voltaje).

2.

a. Sin ATP la bombas decaen, la bomba Na^+/K^+ ATPasa contribuye al potencial de reposo, su falta haría que la célula tenga un potencial menos negativo, es decir más cercano al umbral, esto la haría momentáneamente más excitable (es decir más propensa al acanzar el umbral y desatar un PA), sin embargo sin Na^+/K^+ ATPasa no habría posibilidad de bombear el Na^+ tras un PA, con lo que se perdería la excitabilidad de la célula.
b. Los canales de Na^+ voltaje dependientes se requieren para la fase 0 (depolarización) del PA. La célula sin canales voltaje dependientes funcionales deja de ser excitable.
c. Si el potencial umbral se hace más negativo, habrá menos diferencia entre el mismo y el potencial de reposo (Em). La célula será más excitable; esto es, será más fácil que un estímulo la haga llegar al umbral y desatar un PA.
d. El potencial de reposo (Em) es la sumatoria de los productos de la conductancia (g) y el potencial de Nerst (E) de cada ion → $Em = \frac{gK.EK}{Gt} + \frac{gNa.ENa}{Gt} + \frac{gCl.ECl}{Gt}$,

   donde Gt es la conductancia total (la suma de las g de cada ion) y E de cada ion es E= carga. 60. log [extracelular]/[intracelular].

   El aumento de $[Cl^-]$ en el espacio extracelular conducirá a que el potencial de membrana sea más negativo (según resulta de la ecuación de E). Si el Em es más negativo la célula será menos excitable, ya que será mayor el estímulo necesario para que alcance el umbral y se dispare un potencial de acción.

3.

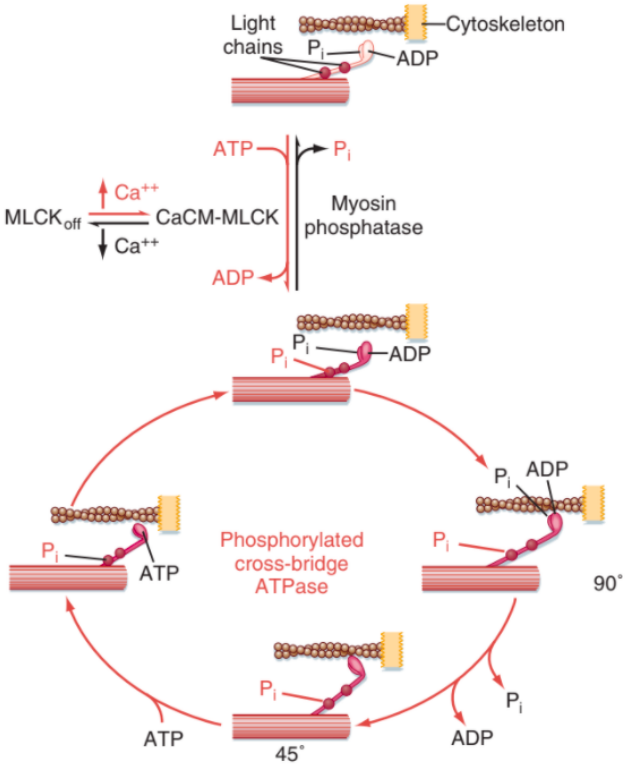
a. No puede ser blanco de la droga, porque los canales selectivos intervienen en el desarrollo del PA haciendo posible los fenomenos iónicos (los canales de Na^+ para la entrada del catión que genera la depolarización y los canales de K^+ para la salida del catión que genera la repolarización) del PA cuando se alcanzan los potenciales que los abren en las neuronas pre y postsinapticas, con lo cual son fundamentales en la excitabilidad neuronal, y acá está aclarado que ambas neuronas conservan la excitabilidad cuando se las estimula por separado.
b. Sí puede ser blanco, ya que la liberación del NT de sus vesículas es necesaria para la transmisión sináptica, con lo cual su inhibición va a afectar la transmisión sináptica sin modificar la excitabilidad de cada neurona por separado.
c. No puden ser blanco, ya que las enzimas **MAO y COMT** participan en la **degradación del NT noradrenalina** (aunque los mecanismos principales de disminución de la

actividad del NT noradrenalina son su difusión y su recaptación). La estimulación de la actividad de MAO/COMT sí podría aunmentar la degradación del NT y condicionar la transmisión sináptica. Pero en este caso habla de que la droga inhibe a su target, por lo que una droga así sería estimulatoria.
d. Si puede ser blanco, ya que la **tirosina hidroxilasa es la enzima que cataliza el paso limitante en la síntesis del NT**. Esto inhibiría la producción del NT y por ende la transmisión sináptica.
e. No. Canales selectivos de K^+ **idem item a**.
f. No puede ser target. Los canales no selectivos Na^+/K^+ (asociados a R colinérgico) **no participan en la conducción ni en la transmisión sináptica adrenérgica**.

4.

a. Disminución/inhibición de la contracción: El NT acetil colina es liberado pero no habrá transmisión sináptica normal porque **su unión al R será prevenida por la presencia inhibidor (antagonista ó bloqueador)**.
b- Estimulación/aumento de la contracción: El NT **acetil colina no será degradado por la acetilcolinesterasa (CHE) permaneciendo unida al R**. El estímulo para la contracción muscular se permenecerá en tanto hay mayor vida media de la ACh. Nota: Cabe aclarar que si la inhibición de la enzima es irreversible, la persistencia del NT unido hará que el músculo no pueda volver a ser estimulado, lo que conduce a una **parálisis (parálisis en contracción o tetánica)**, que es lo que sucede en la intoxicación aguda con organofosforados.
c. Disminución/inhibición de la contracción: La **capatación de colina es un paso limitante en la síntesis del NT**. Disminuye la producción y liberación de ACh → disminuye la transmisión y por ende la contracción muscular.
d. Disminución/inhibición de la contracción: El **calcio requiere ingresar** en la neurona presináptica (a través de canales V dependientes) para permitir la **contracción de microfilamentos y liberación de NT por exocitosis**. Sin su presenca no hay liberación de NT → se inhibe la transmisión sináptica y por ende la contracción.
e. Sin cambios: La acetil colina se sintetiza a partir de colina (transportada a las neuronas desde el exterior) y de **Ac CoA producida en las mitocondrias del botón terminal**. No requiere del transporte de Ac CoA desde el soma neuronal → No se modifica la transmisión y la contracción (mientras la **migración axonal de mitocondrias** sea normal).

5. Indique, justificando las respuestas, si las siguientes aseveraciones son verdaderas o falsas:



a. La contracción del músculo liso depende de los ciclos de puentes cruzados que se dan entre los filamentos finos y los filamentos gruesos.

Verdadero. Ante el aumento del Ca++ intracelular, se produce la unión de cuatro iones Ca++ a una molécula de calmodulina, lo cual es seguido de la interacción de este complejo Ca-calmodulina con la MLCK, y la consiguiente activación de la quinasa, que entonces fosforila a la cadena liviana de la miosina (MLC). A partir de este mecanismo regulatorio inicial, luego se suceden pasos similares a los que ocurren en el músculo estriado, que componen el ciclo de los puentes cruzados: la interacción actina/miosina activa la actividad ATPasa de la miosina, que libera ADP y Pi produciendo el deslizamiento de los filamentos. Luego se une una molécula de ATP, con lo cual la miosina pierde afinidad por la actina, y se produce la desfosforilación parcial de ATP en ADP y Pi, iniciandose un nuevo ciclo siempre y cuando la MLC continúe fosforilada. Al igual que en el músculo esquelético, el arreglo bipolar de la miosina dentro de los filamentos gruesos permite que los puentes cruzados tironeen de los filamentos de actina hacia el centro del filamento grueso. Como los filamentos finos están atacheados a los cuerpos densos y a la membrana plasmática, esto produce el acortamiento de la fibra.

b. **La contracción/relajación del músculo liso puede regularse por fosforilación/ desfosforilación de la cadena liviana de la miosina.**

Verdadero. Tal como se muestra en la figura, en el caso del músculo liso la interacción entre la actina y la miosina sólo se da cuando la cadena liviana de la miosina está fosforilada. Así es que el ciclo de los puentes cruzados y consiguientemente la contracción se genera cuando, ante un aumento del Ca++ citoplasmático, se activa la MLCK por interacción con el complejo Ca++-CaM y fosforila a la cadena liviana de la miosina, mientras que la relajación se da cuando la cadena liviana de la miosina es desfosforilada por la miosin-fosfatasa. Diversos procesos regulatorios convergen en la capacidad de la MLCK de activarse y por lo tanto de fosforilar a la cadena liviana de la miosina, mientras que otros convergen en la inactivación de la miosin-fosfatasa y, por lo tanto, la reducción de su capacidad de desfosforilar a la miosina.

c. La contracción del músculo liso puede ser inducida por despolarización de la membrana.

Verdadero. En el músculo liso, la despolarización de la membrana promueve la activación (apertura) de canales de Ca++ que responden a voltaje del sarcolema, y por lo tanto la difusión iónica del Ca++ desde el medio extracelular al intracelular y el consiguiente aumento del Ca++ citoplasmático.

d. Los receptores acoplados a proteína Gs pueden inducir contracción del músculo liso a través de la fosforilación de la MLCK.

Falso. Los receptores acoplados a proteína Gs inducen aumento de AMPc y activación de PKA, lo que lleva a la fosforilación de la MLCK por PKA, pero esto induce la inhibición de la MLCK, reduciendo su activación ante un aumento de Ca++ citoplasmático y, por lo tanto, la inhibición de la contracción.

e. Los receptores acoplados a proteína Gq pueden inducir contracción del músculo liso a través del aumento del inositol trifosfato.

Verdadero. La unión de hormonas y neurotransmisores que activan receptores acoplados a proteína Gq, promueve la activación de la fosfolipasa C, con lo que se produce aumento de IP3 y de DAG. El IP3 induce apertura de los canales de Ca++ del retículo sarcoplasmático operados por este mediador intracelular, y la consiguiente difusión iónica del Ca++ desde el retículo sarcoplasmático hacia el citoplasma, aumento del Ca++ citoplasmático, y activación de la MLCK. Por otro lado el aumento de DAG y del Ca++ promueven la activación de PKC, que también tiene efectos regulatorios.

f. La fosforilación de la miosina fosfatasa por la Rho Kinasa inhibe la contracción del músculo liso.

Falso. La fosforilación de la miosina fosfatasa por la Rho Kinasa inhibe la actividad de la fosfatasa, con lo cual, para niveles similares de Ca++ citoplasmático, aumentan los niveles de cadena liviana de miosina fosforilada y se promueve la contracción en el músculo liso.

6- Indique, justificando las respuestas, si las siguientes aseveraciones son verdaderas o falsas:

a. La estimulación de la contracción del músculo cardíaco depende de la sumación de PEPs generados a partir de la estimulación de receptores nicotínicos.

Falso. A diferencia de lo que ocurre en el músculo esquelético, los receptores nicotínicos no participan en forma directa en la contracción del músculo cardiaco. La estimulación de la contracción del músculo cardíaco se da a partir de la despolarización de la membrana inducida por conducción electrotónica de estímulos que fisiológicamente provienen, en primera instancia, de las células marcapasos.

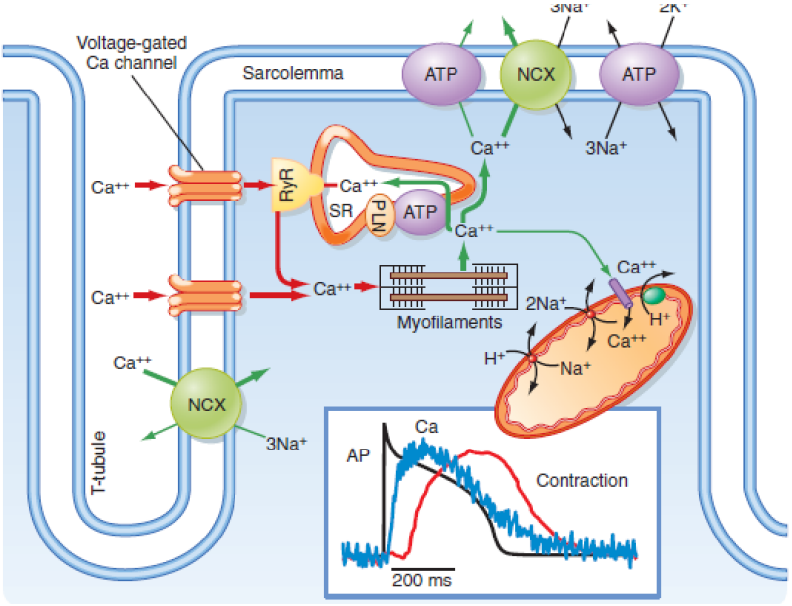
b. El músculo cardíaco se comporta como una unidad funcional, tal que la contracción de cada fibra está coordinada con la contracción de las otras fibras.

Verdadero. El músculo cardíaco se comporta como una unidad funcional (músculo unitario), lo que se asocia anatómicamente a la presencia de los discos intercalares, que proveen la conexión entre las fibras cardíacas. Los discos intercalares incluyen una combinación de uniones mecánicas (fascia adherens y desmosomas) que permiten acoplar mecánicamente la contracción de las distintas células, impidiendo que se separen, y las uniones GAP, que componen canales iónicos que permiten el paso de las corrientes iónicas a una velocidad similar a la que se da en la célula, facilitando la propagación de los potenciales de acción de una célula a otra por conducción electrotónica.

c. La prolongación de la duración del potencial de acción del músculo cardíaco se debe a una persistente permeabilidad aumentada al Na+.

Falso. La prolongación de la duración del potencial de acción del músculo cardíaco se debe a la apertura de canales de Ca++ dependientes de voltaje que permiten la entrada de corrientes catiónicas, que contrarrestan las corrientes de salida de K+, generando la fase de meseta. La permeabilidad al Na+ disminuye antes del inicio de esta fase.

d. Los fenómenos iónicos implicados en la fase de meseta intervienen en el acoplamiento excitación-contracción en el músculo cardiaco



Verdadero. La entrada de Ca++ inducida por apertura de canales dependientes de voltaje que se asocia a la fase de meseta produce la apertura de los receptores de rianodina, que permiten la difusión iónica del Ca++ desde el retículo sarcoplasmático hacia el citoplasma, a la vez que contribuyen per se al aumento del Ca++ citoplasmático. El aumento del Ca++ citoplasmático promueve la liberación del sitio de interacción actina-miosina al unirse a la Troponina C y generar el corrimiento de la tropomiosina.

e. La relajación del músculo cardiaco es secundaria a la disminución de la concentración de Ca++ citoplasmático generada exclusivamente por la actividad de la SERCA.

Falso. La disminución de los niveles de Ca++ citoplasmático es generada por la actividad de la SERCA pero también contribuyen el contratransportador 3Na+/Ca++ y la bomba ATPasa de Ca++ presente en el sarcolema (ver figura item 6d).

7. Se tienen fibras musculares (lisas, esqueléticas y cardiacas) aisladas en medios de cultivo apropiados, las cuales son sometidas a un estímulo apropiado para iniciar la contracción en cada caso. Indicar la contracción de qué tipo de músculo se va a ver afectada en las siguientes condiciones. Justifica la respuesta.

a. Presencia de inhibidores de la fosforilación oxidativa.

Los tres tipos de músculo se ven afectados, ya que en todos los casos el ciclo de puentes cruzados depende de la hidrólisis del ATP, y los inhibidores de la fosforilación oxidativa inhiben la producción de ATP.

b. Mutación en la proteína Troponina C que afecta su afinidad por el Ca++.
Se ven afectados el **músculo esquelético y el músculo cardiaco**. En ambos casos el acoplamiento excitación contracción se debe a la interacción del Ca++ con la troponina C, lo que promueve el desplazamiento de la tropomisiona respecto a su ubicación basal sobre los filamentos de actina y la liberación del sitio de interacción entre actina y miosina, habilitando el ciclo de puentes cruzados. La disminución de la afinidad de la troponina C por el Ca++ va a disminuir su capacidad de unirse al Ca++, y por lo tanto acoplar el aumento del Ca++ citoplasmático al inicio del ciclo de puentes cruzados.

c. Presencia de quelantes de Ca++ extracelular.
Se ven afectados el **músculo cardiaco y el músculo liso**, en los cuales la contracción depende de la entrada de Ca++ desde el medio extracelular a través de canales de Ca++ del sarcolema.

d. Presencia de tetrodotoxina.
Músculo esquelético y músculo cardiaco. En ambos músculos el acoplamiento excitación contracción depende de la generación y propagación de potenciales de acción que implican la apertura de canales de Na+ sensibles a tetrodotoxina. Esto no ocurre en el músculo liso.

e. Presencia de un inhibidor competitivo de receptores nicotínicos.
Músculo esquelético. El acoplamiento excitación contracción en este tipo de músculo depende de la unión de acetil-colina (liberada en la sinapsis neuromuscular por la neurona motora) a sus receptores nicotínicos. Esta unión promueve cambios conformacionales en estos receptores que actúan como canales catiónicos que promueven la entrada neta de corrientes catiónicas y la generación de PEPs que, sumados, van a promover el disparo de potenciales de acción que, finalmente, promoverán la activación de los receptores DHPR y la activación secundaria de los receptores de rianodina del retículo sarcoplasmático. Los receptores nicotínicos no participan en forma directa en la generación de la contracción en el músculo liso ni en el cardiaco.

Guía N° 7. Sistema Cardiovascular
Ejercicios Preliminares de Autoevaluación

1) Relacione letras con números

a) Ley de Frank &Starling.	1) Es la diferencia entre el volumen diastólico final y el volumen sistólico final.
b) Precarga	2) Es la tensión pasiva en la pared ventricular al momento de iniciarse la contracción
c) Postcarga	3) En esta etapa, porque todas las válvulas están cerradas, la sangre no puede salir del ventrículo.
d) Contractilidad	4) Es la relación entre el volumen de eyección y el volumen diastólico
e) Fracción de eyección	5) Depende principalmente de la resistencia arteriolar
f) Resistencia periférica total	6) Es independiente de la precarga y de la postcarga.
g) Lecho vascular pulmonar	7) Es el volumen de sangre a final de la diástole.
h) Relajación isovolumétrica	8) Su componente fisiológico principal es la presión arterial
i) Contracción isovolumétrica	9) Circuito de alto flujo, con baja resistencia
j) Descarga sistólica	10) Propiedad del corazón de contraerse en forma proporcional a su llenado.
k) Volumen de fin de lleno	11) Es el volumen sanguíneo eyectado en un minuto por el corazón (*también denominado volumen minuto cardiaco*).
l) Gasto cardíaco	12) Periodo de la diástole sin cambios de volumen

2) Indique cuáles de las siguientes aseveraciones son verdaderas/falsas, justificando sus respuestas.
a) La contractilidad está determinada principalmente por la actividad simpática.
b) Según la ley de Starling a mayor volumen de fin de diástole, menor será el volumen eyectado.
c) Las variaciones en la resistencia periférica total depende principalmente de cambios en la viscosidad de la sangre.
d) Durante la relajación isovolumétrica la válvula aórtica permanece abierta.
e) El intercambio transcapilar es independiente de la concentración de proteínas plasmáticas.
f) El mayor flujo sanguíneo se da en los capilares sistémicos.
g) El aumento de la concentración de sodio intracelular es el responsable de la despolarización de las células del NSA.
h) Durante el proceso "contracción-relajación" cardiaco, la liberación del Calcio desde el retículo sarcoplásmico es un proceso activo.
i) Un aumento de la fuerza de contracción del miocardio provoca un aumento del volumen residual cardíaco
j) El aumento de la actividad simpática disminuye la pendiente de la fase IV del potencial de acción del nódulo marcapasos.
k) El aumento de adrenalina plasmática provoca un aumento del gasto cardíaco.

Guía de Ejercicios
1. En un individuo, el volumen minuto cardiaco (VMC) es de 4200 mL/min, la frecuencia (F) de 70/min y la descarga sistólica (DS) un 50% del volumen de fin de lleno (VFLL). Si realiza un ejercicio intenso, su F aumenta a 180/min. Calcule en estas condiciones el VMC considerando que el VFLL se mantiene constante y la fracción de eyección aumenta a 80%.
2. En un individuo tenía los siguientes valores vinculados con su dinámica cardíaca

Frecuencia (F)= 70/min
Volumen de fin de lleno (VFLL)= 120 ml
Fracción de eyección (FE)= 55%
Luego de una pérdida de un volumen importante de sangre, quedó con los siguientes parámetros:
F=85/min
VFLL=90 ml
FE= 59 %
Calcule el volumen minuto cardiaco (VMC) antes y después de producido el disturbio.

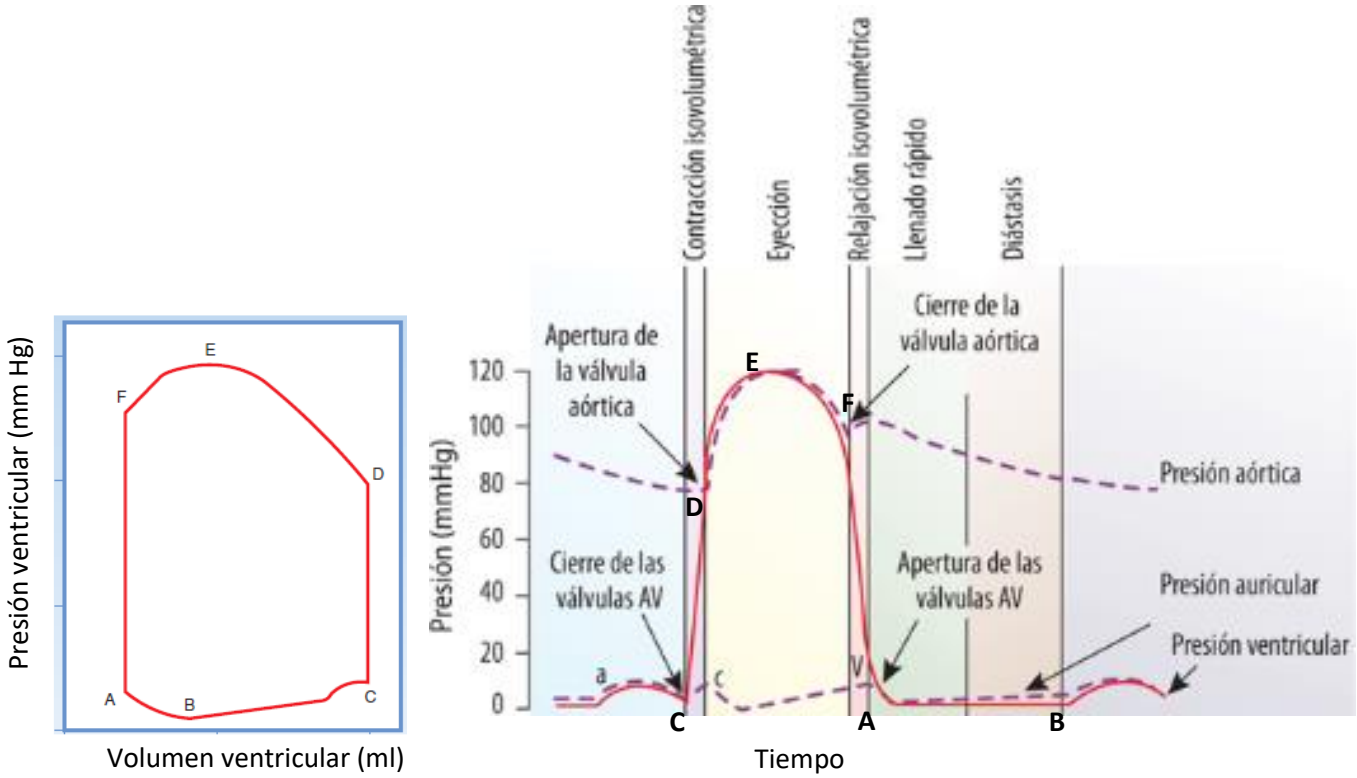
3. Indique cómo espera encontrar el volumen minuto cardíaco y los parámetros determinantes del mismo en caso de:
a) Ejercicio intenso.
b) Hipovolemia severa.

4. Cómo encontrará el gasto cardíaco ante las siguientes circunstancias:
a) Sección de la inervación simpática.
b) Sección de la inervación parasimpática.
c) Aumento del tono venoso.
d) Rigidez del pericardio.
e) Aumento de la presión arterial sistémica.

5. Detallar las fuerzas que actúan a través de un capilar, diagramando como varían a lo largo del mismo. Repetir dicho esquema en las siguientes condiciones:
a) Aumento de la presión arterial.
b) Disminución de la presión arterial.
c) Hipoproteinemia.
d) Deshidratación.
e) Aumento de la presión venosa.

Bibliografía:
FISIOLOGÍA Berne-Levy. (*vers. en español de la 6a Ed. en inglés*).

INTRODUCCIÓN. CICLO CARDIACO



Sístole ventricular (C-F)

Sístole o contracción isovolumétrica (C-D): las válvulas están cerradas y el miocardio ventricular se contrae sin cambio en la longitud de las fibras. La presión intraventricular aumenta sin cambio en el volumen ventricular.

Eyección (D-F): comienza con la apertura de las válvulas semilunares (aórtica y pulmonar) y termina con el cierre de las mismas. Está compuesta por una fase de eyección rápida (D-E), en la que la presión ventricular excede a la aórtica, y una fase de eyección lenta (E-F), en la que la presión aórtica excede a la presión ventricular por la naturaleza elástica de la pared de la aorta. El volumen de sangre que es eyectado durante esta fase se denomina **descarga sistólica** (DS) o volumen latido, mientras que el volumen de sangre que queda en el ventrículo luego de la misma se denomina **volumen residual**. La relación entre la descarga sistólica y el volumen de sangre ventricular al final de la diástole (**volumen de fin de lleno**, VFLL, o **volumen diastólico**) se denomina fracción de eyección (FE=DS/VFLL).

Diastole ventricular (F-C)

Relajación isovolumétrica (F-A). Ambos sistemas valvulares están cerrados y existe una brusca caída en la presión ventricular debido a la relajación de las fibras ventriculares, sin cambio en su longitud**.**

Fase de llenado rápido (A-B). Se inicia con la apertura de las válvulas aurículo-ventriculares, lo que produce el paso abrupto de la sangre que volvió a las aurículas durante la sístole ventricular hacia los ventrículos, cuyas fibras están relajadas. A pesar del aumento en el volumen ventricular, la presión continúa disminuyendo debido a que las fibras ventriculares continúan relajándose.

Diastasis y sístole auricular (B-C). Sigue pasando al ventrículo la sangre que vuelve, y finalmente se produce la sístole auricular que completa el llenado ventricular. Esta fase termina con el cierre de las válvulas auriculoventriculares.

RESPUESTAS

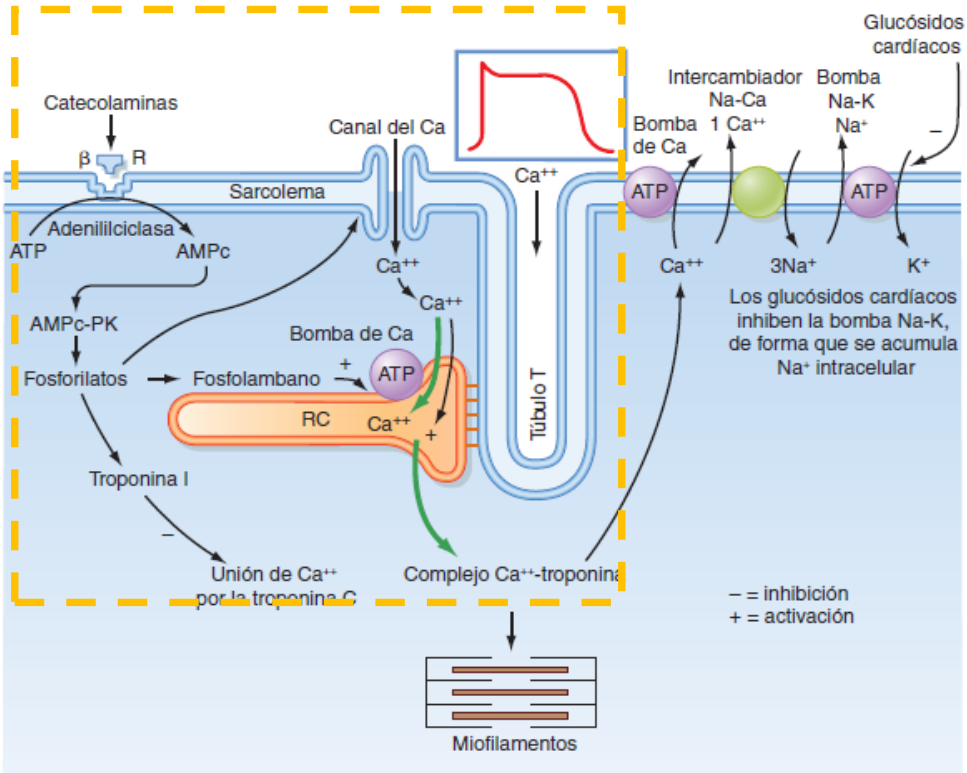
Guía de Estudio

1) Relacione letra con número

a) **Ley de Frank & Starling**: Propiedad del corazón de contraerse en forma proporcional a su llenado (10).
b) **Precarga:** Es la tensión pasiva en la pared ventricular al momento de iniciarse la contracción (2).
c) **Postcarga:** su componente fisiológico principal es la presión arterial (8).
d) **Contractilidad:** es independiente de la precarga y de la postcarga. (6).
e) **Fracción de eyección**: es la relación entre el volumen eyectado y el volumen diastólico (4).
f) **Resistencia periférica total:** Depende principalmente de la resistencia arteriolar (5).
g) **Lecho vascular pulmonar:** circuito de alto flujo, con baja resistencia (9).
h) **Relajación isovolumétrica:** periodo de la diástole sin cambios de volumen (12).
i) **Contracción isovolumétrica**: en esta etapa, porque todas las válvulas están cerradas, la sangre no puede salir del ventrículo (isovolumétrico) (3).
j) **Descarga sistólica**: Es la diferencia entre el volumen diastólico final y el volumen sistólico final (1).
k) **Volumen de fin de lleno**: Es el volumen de sangre a final de la diástole (7).
l) **Gasto Cardíaco (l):** Es el volumen sanguíneo eyectado en un minuto por el corazón *también denominado volumen minuto cardiaco* (11).

2) Verdadero (V) o Falso (F)

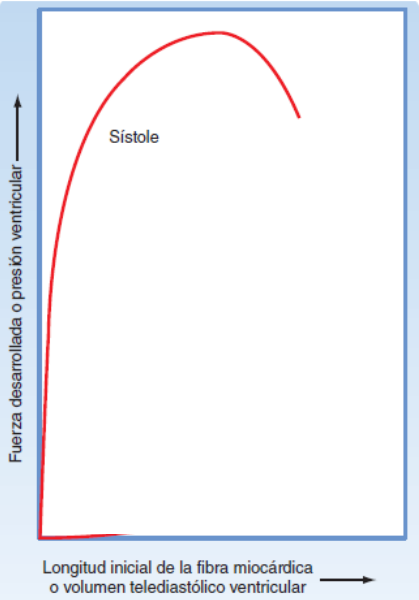
a) La contractililidad está determinada principalmente por la actividad simpática.
V. La estimulación simpática (aumento de las catecolaminas adrenalina o noradrenalina) induce un aumento de la entrada de Ca^{++} durante la fase de meseta, lo que induce una aumento en la liberación de Ca^{++} desde el retículo sarcoplasmático y, por lo tanto, aumento de los los niveles citoplasmáticos de calcio, lo que lleva a aumento de la fuerza de contracción.



La estimulación de los receptores para catecolaminas del sarcolema, estimula la activación de proteín kinasa A (PKA o AMPc-PK) lo que, indirectamente, activa canales de Ca^{++} del sarcolema (permitiendo la entrada difusiva de Ca^{++}). Este aumento en la entrada de Ca^{++} es responsable de la mayor liberación de Ca^{++} desde el retículo sarcoplasmático, y, por lo tanto, del aumento en la contractilidad. Por otro lado, también aumenta, indirectamente, la actividad de la bomba de Ca^{++}, favoreciendo la recaptación de Ca^{++} asociada a la relajación muscular.

b) Según la ley de Staling, a mayor volumen de fin de diástole, mayor será el volumen eyectado.

.



V. La ley de Starling es una propiedad originada fundamentalmente en las características de la estructura contráctil del miocardio. Al estirarse, los miocitos responden con una mayor magnitud de acortamiento (en valor absoluto, no relativo: la fracción de acortamiento disminuye).

c) La resistencia arterial periférica depende principalmente de cambios en la viscosidad de la sangre.

F, depende principalmente de la resistencia arteriolar; la viscosidad es un componente secundario.

d) Durante la relajación isovolumétrica la válvula aórtica permanece abierta

F. la válvula permanece cerrada (ver figura introducción).

e) El intercambio transcapilar es independiente de la concentración de proteínas plasmáticas.

F, la concentración de las proteínas modifica la presión oncótica y por lo tanto modifica el gradiente de presiones de los que depende el intercambio:

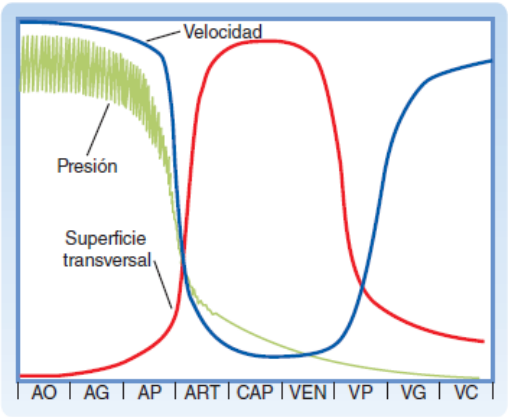
Flujo transcapilar = K x Pef,

K = constante de permeabilidad hidráulica

Pef = Ph_{cap}-Ph_{int} –(Π_{cap}-Π_{int}), siendo Ph_{cap} y Ph_{int} la presión hidrostática en la luz capilar y en el intersticio, y Π_{cap} y Π_{int} la presión oncótica en el capilar y en el intersticio, respectivamente.

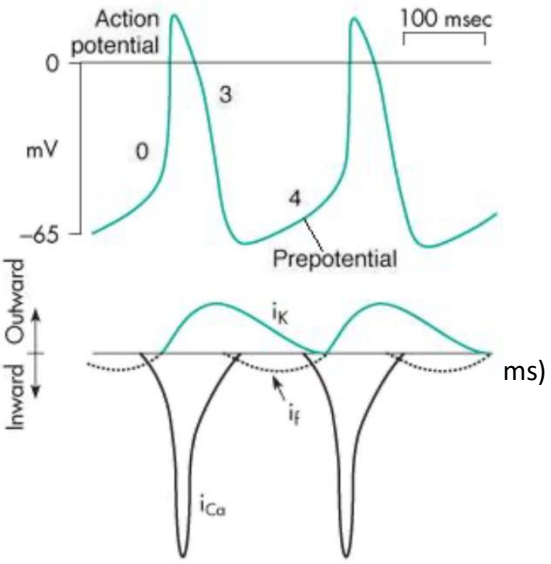
f) El mayor flujo sanguíneo se da en los capilares sistémicos.

F, el flujo en los lechos capilares es mínino debido a que si bien el área de un dado capilar es muy pequeña, la suma de las secciones de todo el lecho es máxima, y el flujo, (denominado velocidad (de flujo) en la imagen ilustrativa) es el caudal dividido por el área. De esta manera se asegura una velocidad lineal mínima que asegura el intercambio transcapilar, dando más tiempo a que ocurra el transporte difusivo y convectivo.



Presión sanguínea, velocidad de flujo y superficie transversal total de los vasos en cada nivel en función del nivel del circuito cardiovascular: AO, arteria aorta; AG, grandes arterias; AP, arterias pequeñas; ART, arteriolas; CAP, capilares; VEN, vénulas; VP, venas pequeñas; VC, vencas cavas.

g) El aumento de la concentración de sodio intracelular es el responsable de la despolarización de las células del NSA.

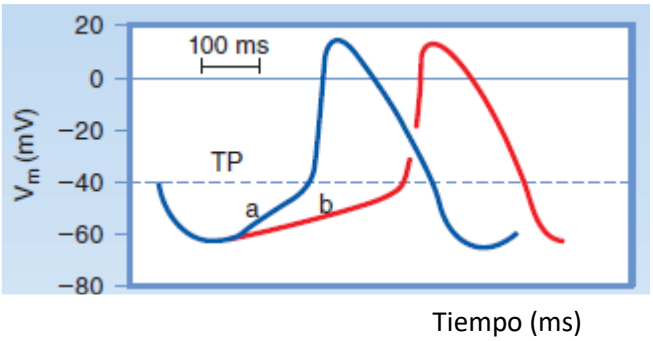


Parcialmente **F. La fase 4 de despolarización se inicia por una corriente de entrada (I_f) de Na+ por canales específicos (distintos a los canales rápidos operados por voltaje) que se activan cuando la célula se hiperpolariza y una corriente de entrada de Ca^{++} (por canales L) que se activa más tarde en la fase 4 y es responsable de la aceleración de la despolarización (fase 0).**

h) Durante el proceso "contracción-relajación" cardiaco, la liberación del Calcio desde el retículo sarcoplásmico es un proceso activo.
F, la liberación es difusiva y se da a través de unos canales de Ca^{++} denominados receptores de rianodina. El hecho de que sea difusiva se debe a que la concentración citoplasmática de Ca^{++} es varios órdenes de magnitud menor que la concentración del ion dentro del retículo sarcoplasmático. Viceversa, durante la finalización de la contracción, la recaptación de Ca^{++}por el retículo sarcoplasmático (en contra de su gradiente) es un transporte activo primario mediado por una bomba de Ca++ (ver imagen del verdadero/falso a).

i) Un aumento de la fuerza de contracción del miocardio provoca un aumento del volumen residual cardíaco
F, el aumento de la contracción, aumenta la fracción de sangre eyectada y, por lo tanto, disminuye el volumen residual.

j) El aumento de la actividad simpática disminuye la pendiente de la fase IV del potencial de acción del nódulo marcapasos.



F, el aumento de la actividad simpática hace que aumente la pendiente de la fase IV (pasa de rojo (b) a azul (a)) por aumento en la permeabilidad de los canales responsables de las corrientes de entrada I_f y de Ca^{++}. Como consecuencia se van a disparar más potenciales por unidad de tiempo (aumenta la frecuencia cardiaca)

k) El aumento de adrenalina plasmática provoca un aumento del gasto cardíaco.
V, GC = FC x DS, donde GC es el gasto cardiaco o volumen minuto cardiaco; FC es la frecuencia cardiaca y DS es descarga sistólica o volumen latido. La adrenalina aumenta tanto la FC, por su acción sobre las células marcapasos, como la DS, por aumento de la contractilidad de las fibras ventriculares (por aumento de la entrada de Ca^{++} durante la fase de meseta de las mismas), y del retorno venoso (por aumento del tono venoso).

1. VMC = 4200 ml/min
   FC = 70/min
   VMC = DS x FC ⇒ DS = VMC/FC = 60 ml
   FE = DS/VFLL = 0,5 ⇒ VFLL = DS/FE = 120 ml

   Luego del ejercicio intenso:
   FC = 180/min
   VFLL = 120 ml
   FE = 0.8 ⇒ DS = VFLL x FE = 96 ml
   VMC = 180/min x 96 ml = 17280 ml/min

2. FC = 70/min
   FE = 0.55 y VFLL = 120 ml ⇒ DS = 120 ml x 0.55 = 66 ml
   VMC = FC x DS = 4620 ml/min

   Luego de la hemorragia
   FC=85/min
   VFLL=90 ml y FE= 0,59 ⇒ DS = 90 ml x 0,59 = 53.1 ml
   VMC = 4513,5 ml/min

3. A) En ejercicio intenso el **gasto cardiaco (o VMC) aumenta**. Esto ocurre por las siguientes modificaciones:

a. **Aumenta el volumen de fin de lleno** ya que aumenta el retorno venoso (aumenta la precarga) por venocontricción por acción del simpático y por el ejercicio en sí que si involucra a los miembros inferiores actúa como una bomba al presionar la venas (gracias a sus válvulas el flujo venoso es unidireccional). También favorece el retorno venoso la disminución de la presión intratorácica producida por la hiperventilación;

b. **Aumenta la frecuencia** por acción del simpático sobre las células del nódulo sinoauricular;

c. **Aumenta la fuerza de contracción** (acción simpática) y **disminuye la postcarga** por disminución de la resistencia periférica producida por la vasodilatación de los plexos musculares (compensada en parte por contracción de otros lechos por acción del simpático). Ambos efectos llevan a un aumento de la fracción de eyección y consiguiente **aumento de la descarga sistólica** y disminución del volumen residual.

B) En la hipovolemia se suman algebraicamente los efectos de la disminución del volumen sanguíneo con los efectos compensatorios del simpático. El **gasto cardiaco (o VMC) disminuirá** en una magnitud que dependerá de la pérdida de sangre.

a) El **volumen de fin de lleno estará disminuido** (disminuye la precarga) por la disminución de la volemia, que va a ser parcialmente compensada por la venoconstricción inducida por el SN simpático;

b) **Aumenta la frecuencia cardiaca** por acción del simpático;

c) Aumenta la fuerza de contracción por efecto del simpático, a la vez que disminuye la postcarga ya que, si bien aumenta la resistencia periférica (acción simpática), disminuye el contenido vascular. Esto lleva a un **aumento de la fracción de eyección**, **aunque la descarga sistólica disminuye**, disminuyendo más aún el volumen residual.

d) La presión tiende a disminuir por la disminución del volumen minuto cardiaco.

4.

a) En condiciones de reposo, predomina la acción del parasimpático sobre el corazón. El simpático prácticamente no tiene efecto. En caso de bipedestación, sí es necesaria la acción del simpático, por lo que en este caso se vería una **disminución del gasto cardíaco** por disminución de la frecuencia cardiaca y de la contractilidad ventricular. También cae el retorno venoso por la falta de venoconstricción, lo que también contribuye a la disminución del gasto cardiaco por disminución del volumen de fin de lleno.

b) En ausencia de inervación parasimpática, aumenta la frecuencia hasta 100/min que es el ritmo natural del nódulo sinoauricular (NSA), y, por lo tanto, **aumenta el gasto cardíaco**.

c) Aumenta el volumen de fin de lleno por aumento del retorno venoso (aumenta la precarga), lo que lleva a un aumento de la descarga sistólica y, por lo tanto, **aumenta el gasto cardíaco**.

d) Impide el llenado cardiaco adecuado por restricción mecánica, disminuyendo el volumen de fin de lleno y la precarga, por lo tanto **disminuye la descarga sistólica y el gasto cardíaco**. (Nota: esto generará efectos compensatorios simpáticos que llevarán a una frecuencia aumentada y mayor fracción de eyección).

e) Es un aumento de la postcarga, que llevará transitoriamente a una **disminución del gasto cardiaco** con aumento del volumen residual. (Nota: esto también generará una respuesta compensatoria simpática)

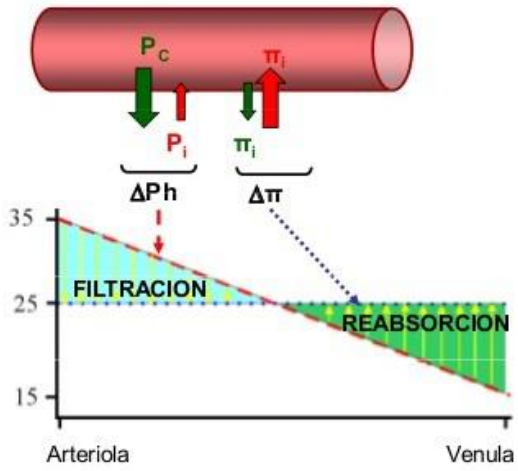
5.

Flujo transcapilar = K x Pef,

K = constante de permeabilidad hidráulica

$Pef = Ph_{cap} - Ph_{int} - (\Pi_{cap} - \Pi_{int})$

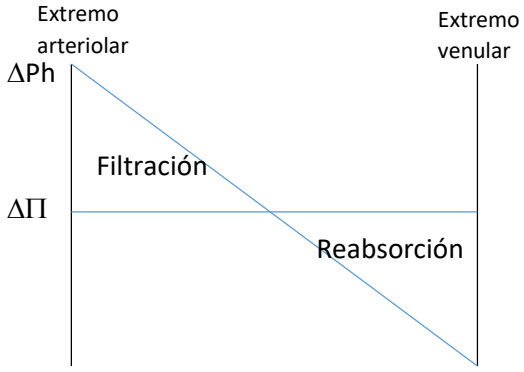
Una presión efectiva de filtración positiva favorecerá la filtración de agua y flujo convectivo de solutos desde el plasma hacia el intersticio, mientras que una presión efectiva de filtración negativa favorecerá la reabsorción desde el intersticio hacia el plasma. En condiciones normales el flujo de filtración es levemente mayor al de reabsorción, siendo el excedente de líquido filtrado hacia el intersticio drenado por el sistema linfático. Cuando el exceso de líquido filtrado excede la capacidad de drenaje del sistema linfático, se acumula líquido en el intersticio (edema).



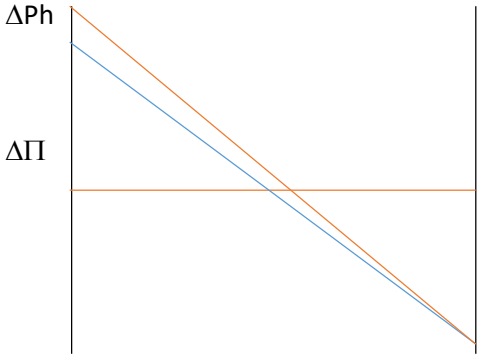
Variación de las fuerzas de Starling a lo largo del capilar. El esquema se puede considerar un sistema de coordenadas, tal que en *y* se grafica la diferencia de presión hidrostática (ΔPh) y oncótica (ΔΠ) entre el capilar y el intersticio, y en el eje *x* la longitud del capilar desde el extremo arteriolar al venular. El área comprendida entre ΔPh y ΔΠ por sobre la recta de ΔΠ corresponde a la sección del capilar donde la presión efectiva de filtración es positiva ((ΔPh >ΔΠ) y es proporcional por lo tanto al flujo de filtración, mientras que el área comprendida entre ΔΠ y ΔPh por debajo de la recta de ΔΠ corresponde a la sección del capilar donde la presión efectiva de filtración es negativa ((ΔPh < ΔΠ) y es proporcional por lo tanto al flujo de reabsorción.

A continuación mostramos primero un esquema de una situación normal, mientras que en los esquemas siguientes dejaremos en celeste como referencia la situación normal, para comparar con lo que ocurre con las curvas rojas correspondientes a las situaciones planteadas. En el caso que la curva correspondiente a la situación planteada coincida con la normal (no haya cambio) se observará directamente en rojo.

Situación normal: el área correspondiente a la filtración es similar a la correspondiente a la reabsorción

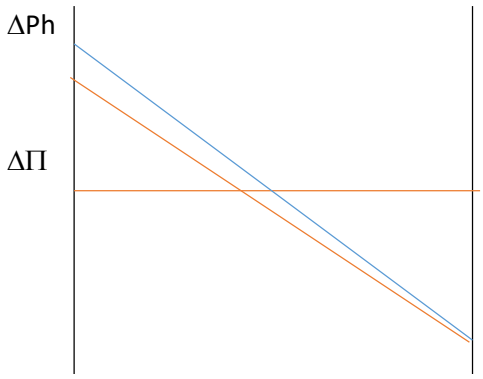


a.



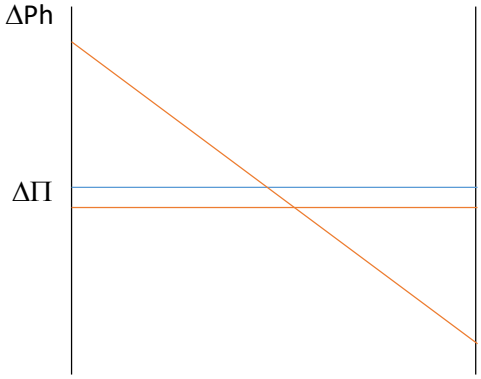
Si aumenta la presión arterial, aumentará la presión hidrostática en el extremo arteriolar del capilar, sin cambiar los otros parámetros. Por lo tanto va a aumentar el área correspondiente a la filtración en relación a la correspondiente a la reabsorción. Filtrará más líquido que lo que se reabsorberá, con lo cual puede ocurrir que se acumule líquido en el intersticio.

b.



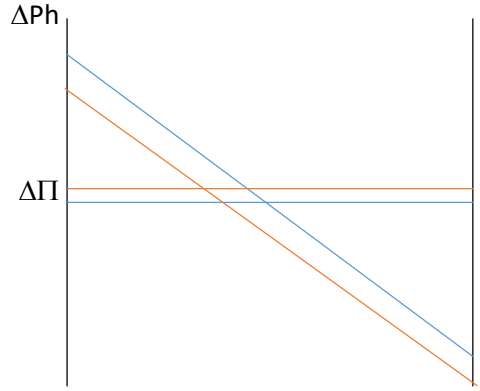
Si disminuye la presión arterial, disminuirá la presión hidrostática en el extremo arteriolar del capilar, sin cambiar los otros parámetros. Por lo tanto va a disminuir el área correspondiente a la filtración en relación a la correspondiente a la reabsorción. Se reabsorberá más líquido que lo que filtre.

c.



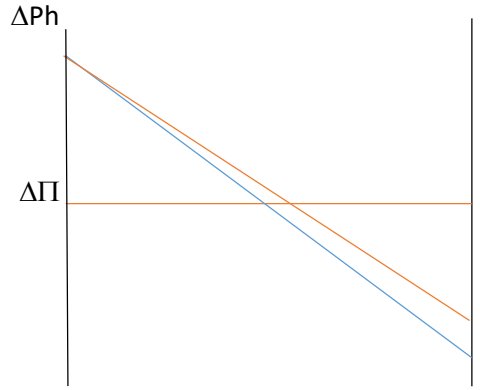
La hipoproteinemia (disminución de la concentración de proteínas en sangre) provocará una disminución de la presión oncótica, aumentando la filtración sobre la reabsorción.

d.



La deshidratación produce una disminución de la presión arterial y venosa, y un aumento de la proteinemia, con el consiguiente aumento de la presión oncótica en plasma. Todo contribuye a que disminuya la fitración y aumente la reabsorción de líquido desde el intersticio al plasma.

e.



El aumento de la presión venosa va a producir un aumento en la presión hidrostática en el extremo venular del capilar. Eso va a llevar a un aumento de la filtración desde el capilar al intersticio respecto a la reabsorción desde el intersticio al capilar.

Guía N° 8: **Fisiología hepática**

Guía de Estudio

1. Indique cuáles de las siguientes aseveraciones son **verdaderas o falsas**, justificando la respuesta:

A. La sangre se vuelca a los sinusoides a partir de la vena central. **F.** *La sangre de los sinusoides proviene de una mezcla de la sangre portal y arterial hepática.*

B. Los hepatocitos tienen funciones endócrinas y exócrinas. **V.** *La formación y secreción de bilis son características de una glándula exócrina, mientras que el hígado la síntesis de angiotensinógeno es una función endócrina.*

C. La familia de las enzimas Cit P450 catalizan reacciones redox. **V.** *La reacción más común catalizada por el citocromo P450 es una monooxigenación, es decir, la inserción de un átomo de oxígeno proveniente de oxígeno molecular (O_2) en un sustrato orgánico (RH) a la vez que el otro átomo de oxígeno es reducido a agua*.

D. El decaimiento plasmático en la concentración plasmática de xenobióticos liposolubles es independiente de los sistemas hepáticos de conjugación**. F**. *El decaimiento plasmático de compuestos liposolubles se da principalmente a través del hígado, y la secreción biliar de los mismos depende de que estos se vuelvan hidrosolubles, para lo cual son fundamentales las reacciones de conjugación*.

E. La fase rápida del decaimiento plasmático de BSF depende del transporte canalicular del colorante. **F.** *La fase rápida depende de la captación hepática de BSF, la cual depende de la actividad del polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP, localizado en la membrana basolateral del hepatocito.*

F. La glucuronización de bilirrubina es esencial para su excreción biliar. **V**. *La glucuronización de Brr catalizada por UGT da lugar a la formación de mono- y di-glucurónidos de Brr, los cuales son hidrosolubles (a diferencia de la forma libre que es muy lipofílica) y son sustratos de MRP2, la proteína transportadora de mayor relevancia en la secreción biliar de Brr.*

G. La resección del ileon no modifica la recirculación enterohepática de sales biliares. **F**. *Las mayoría de las sales biliares volcadas al intestino a través de la bilis son reabsorbidas a nivel del íleon por un sistema de cotransporte con Na^+ mediado por la proteína transportadora ASBT, localizada en la membrana apical de los enterocitos.*

H. Los niveles urinarios de urobilina dependen de la llegada de bilirrubina al intestino. **V**. *La síntesis del urobilinógeno a partir de la Brr se da a nivel intestinal; luego el urobilinógeno puede ser reabsorbido y llegar por circulación a riñones donde es excretado como urobilina, que es su forma oxidada.*

2. Describa cuál es el rol del hígado en las siguientes funciones:

A. Almacenamiento de hidratos de carbono. *Síntesis y almacenamiento de glucógeno.*

B. Almacenamiento de triacilglicéridos. *No*

C. Síntesis de proteínas plasmáticas. *El hígado es el principal responsable de la síntesis de proteínas plasmáticas, incluyendo albúmina (la proteína cuantitativamente más importante) y los factores de coagulación.*

D. Síntesis de lipoproteínas. *El hígado sintetiza VLDL y HDL, a la vez que capta quilomicrones, LDL y HDL.*

E. Almacenamiento de Fe. *A través de ferritina.*

F. Coagulación de la sangre. *Síntesis de los factores de coagulación.*

G. Destoxificación de amonio. *Síntesis de urea y glutamina.*

3. Relacione letras con números: *A5, B8, C1, D7, E6, F2, G3, H4*

a. Fracción biliar ductular.	1.Son sintetizadas en el hígado a partir del colesterol
b. Clearence de eritritol	2.Es dependiente de ATP
c. Sales biliares primarias	3.Destrucción de glóbulos rojos
d. Sales biliares secundarias	4.Es la diferencia de presión osmótica entre el sinuoside y la luz canalicular
e. Fracción biliar independiente de sales biliares	5.Es regulado por la hormona secretina
f. Transporte canalicular de sales biliares y aniones orgánicos	6.Depende de la secreción de GSH y HCO_3^-
g. Sintesis de bilirrubina	7.Se originan a partir del metabolismo de bacterias intestinales
h. La fuerza impulsora en la secreción biliar primaria	8.-Estima el flujo biliar canalicular

Guía de Ejercicios

1. Se estudió el decaimiento plasmático de la droga **A** en animales controles y sometidos a tratamiento con el compuesto **X**. **A** circula en plasma unida a albúmina y no es sustrato directo de los sistema hepáticos de biotransformación II (conjugación). El tiempo de vida media en plasma de **A** difirió significativamente entre ambos grupos:

Control: (250 ± 5) min *vs* Trat X: (130 ± 8) min
Se comprobó que la actividad de los transportadores canaliculares MRP2 y MDR1 está conservada. Proponer un posible mecanismo involucrado en la acción del compuesto X.

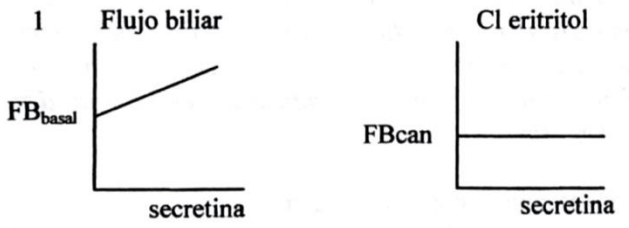
Es muy factible que la depuración plasmática de A dependa del hígado, ya que la misma circula unida a albúmina. El hecho de que el tiempo de vida media de A en plasma disminuya en presencia de X indica que su depuración (hepática) está aumentada. Es muy probable que X actúe como inductor del sistema de citocromo P450 (fase I), lo cual induciría un aumento en el metabolismo, y por lo tanto en la excreción biliar, de A. También puede ser que X induzca la captación de A.

2. Dados los siguientes datos obtenidos de un animal de experimentación:
FB = 20.0 µl/min
$[eritritol]_{bilis}$ / $[eritritol]_{plasma}$ = 0.90
$[sales\ biliares]_{bilis}$ = 20.5 µmol/ml
Eficiencia colerética de las sales biliares = 0.022 ml/µmol SB.

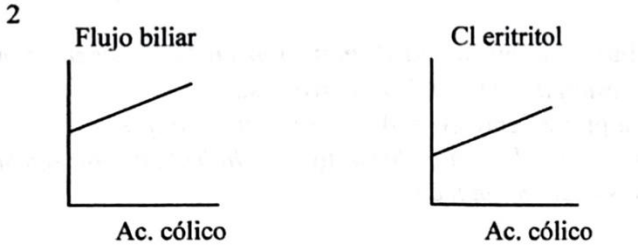
a) Calcular las fracciones del FB canalicular dependiente e independiente de las sales biliares y el FB ductular.
$FBcan = FB \times [eritritol]_{bilis} / [eritritol]_{plasma} = 18\ \mu l/min$
$FBDSB = FB \times [SB]_{bilis} \times Ef\ col\ SB = 9\ \mu l/min$
$FB - FBcan = FBduc = 2\ \mu l/min$

B. Construya los gráficos de FB y Cl_E (Clearance eritritol) que espera encontrar en condiciones de administración de:

1. dosis creciente de secretina



2. dosis creciente de ácido cólico



3. Durante la evaluación de una droga se detecta que los pacientes que la reciben presentan una alta incidencia de esteatorrea (materia fecal rica en grasas). Se realiza un experimento para evaluar el efecto de la droga sobre el flujo biliar de animales de experimentación:

	Controles	**Tratadas**
Flujo biliar (µL/min g híg.)	2.0	1.3
[eritritol]$_{bilis}$/[eritritol]$_{plasma}$	0.9	0.85
VESB (nmol/min g hig)	26.1	5.7
Ef. colerética (µL/nmol SB)	0.0345	0.0351
Colato (%)	45	80
Quenodesoxicolato (%)	15	18
Desoxicolato (%)	20	1
Litocolato (%)	2	0.1
Otras SB (%)	18	0.9

Sobre la base de estos datos calcule las distintas fracciones del flujo biliar e indique cuál/es fue afectada por el tratamiento. Explique qué relación puede existir entre las alteraciones del FB y la esteatorrea y cuál es el mecanismo por el que el tratamiento afectó la formación de bilis.

	controles	*tratadas*
FB can (µL/min g híg.)	*1.8*	*1.1*
FBDSB (µL/min g híg.)	*0.9*	*0.20*
FBcanISB (µL/min g híg.)	*0.9*	*0.9*
FB duct (µL/min g híg.)	*0.2*	*0.2*

	controles	*tratadas*
Sales biliares primarias	*60 %*	*98 %*
Sales biliares secundarias	*22 %*	*1 %*

La disminución del FB se da por disminución del FBcan, a expensas del FBDSB, lo que explica la menor llegada de SB la intestino, la deficiente digestión y absorción de los lípidos, y, por lo tanto, la esteatorrea. Existe una disminución en la excreción de sales biliares (sin cambio significativo en la eficiencia colerética), que se acompaña de una caída, fundamentalmente, en la excreción de sales biliares secundarias (aunque la excreción de SB primarias también está disminuida). Este patrón es compatible con una alteración en la recirculación enterohepática, que inhibe la reabsorción tanto de SB primarias como secundarias. Esto sería parcialmente compensado en las tratadas por un aumento en la síntesis de ácidos biliares primarios.

4. Si a un sujeto se le coloca una sonda en el colédoco que se conecta al exterior:

- ¿Qué sucede con el pool de ácidos bliares? *Disminuyen las SB totales, con disminución porcentual de las SB secundarias.*

- ¿Qué sucede con la síntesis de ácidos biliares? *Aumenta, la disminución en la concentración citosólica de ácidos biliares lleva a la desrepresión de la Colesterol 7α–hidroxilasa.*

- ¿Qué sucede con la excreción fecal de grasa proveniente de la dieta*? Aumenta, ya que disminuye la emulsión de las grasas en la luz intestinal, por lo tanto disminuye su digestión por lipasas pancreáticas y su absorción intestinal.*

5. Con la finalidad de cuantificar las diferentes fracciones del flujo biliar total se infundió en un animal de experimentación taurocolato de sodio, i.v., recogiéndose bilis en períodos de tiempo constantes, determinándose en las muestras las sales biliares totales (SB). Simultáneamente se administró [^{14}C]-eritritol, determinándose la radioactividad en las muestras de bilis y en el plasma, a fin de estimar el *clearance* de eritritol para cada período. Cuando se graficó Flujo biliar total *vs.* Velocidad de excreción de SB se obtuvo una relación lineal que respondió a la fórmula:

$y = 15\ \mu l/min + (0.02\ \mu l/nmol)\ x$

donde x representa velocidad de excreción de SB en nmol/min. La función Clearance eritritol *vs.* Velocidad de excreción de SB respondió por su parte a la fórmula:

$y = 18\ \mu l/min + (0.02\ \mu l/nmol)\ x$.

Calcule el flujo biliar canalicular independiente de SB y el flujo biliar ductular, indicando para este último, el sentido del mismo (reabsorción o secreción).

FBcISB= 18 µl/min; FBduc= FBtISB – FBcISB = 15 µl/min - 18 µl/min = ***-3*** *µl/min (**absortivo**)*

6. La evaluación del decaimiento plasmático de BSF en un individuo posibilitó obtener las pendientes α y β de decaimiento plasmático, las que arrojaron los siguientes valores:

$\alpha = 0.390\ (min^{-1})$	valores normales	$\alpha = 0.390\ (min^{-1})$
$\beta = 0.042\ (min^{-1})$		$\beta = 0.077\ (min^{-1})$

Subsiguientemente, el paciente recibió una inyección única de DBSF, un colorante que no sufre metabolización hepática, obteniéndose los siguientes valores para ambas pendientes:

$\alpha = 0.420\ (min^{-1})$	valores normales	$\alpha = 0.420\ (min^{-1})$
$\beta = 0.040\ (min^{-1})$		$\beta = 0.040\ (min^{-1})$

a) Indique, justificando brevemente su respuesta, cuál o cuáles mecanismos hepáticos se encuentran alterados en este individuo.

La disminución de β, pendiente de decaimiento lento, puede ser debida a una alteración en la conjugación (por GST) o en la excreción biliar (por MRP2) de BSF. Dado que la β de DBSF no está alterada, la excreción biliar estaría conservada, por lo tanto la alteración se daría a nivel de la conjugación por GST.

b) Dicho individuo, como parte de su tratamiento, recibe un fármaco que compite por el transportador basolateral de ambos colorantes. ¿Cómo espera encontrar en esta nueva situación las pendientes de decaimiento α y β para ambos colorantes? Justifique brevemente su respuesta.

Si sólo compite por los OATPs, sólo afectará la pendiente α, pendiente de fase rápida, correspondiente a la captación.

7. Una mujer consulta porque se ve "amarilla" desde el día anterior. El médico la revisa y comprueba que está ictérica (bilirrubina sérica total aumentada). La paciente relata que 48 hs antes cambió por **un nuevo medicamento** para el tratamiento de una enfermedad muscular. Se le solicita determinación de bilirrubina sérica que muestra **aumentos de bilirrubina no conjugada y total**. Otros estudios descartaron hemólisis o alteración en la fijación a albúmina. Se realiza un estudio de decaimiento plasmático de **BSF** que muestra los siguientes resultados:

α= 0.37 min^{-1} VN: 0.34 – 0.46 min^{-1}

β= 0.08 min^{-1} VN: 0.06 – 0.10 min^{-1}

¿Cuál puede ser el sitio de acción del medicamento que altera el manejo de la bilirrubina?
Justifique cada uno de los hallazgos en la paciente, tanto normales como alterados.

El hecho que α y β de BSF estén normal indica que no está alterada la captación (OATPs) o la secreción de los conjugados de Brr por MRP2, ya que son comunes a ambos compuestos. Si el

aumento no se debe a aumento en la producción, lo más factible es que se deba a una inhibición de su conjugación por la UGT, por ejemplo, por competición. La disminución en la conjugación de Brr induciría un aumento del reflujo a plasma de la forma no conjugada.

8. Una línea de ratas (Wistar TR^-) posee un defecto genético que disminuye la expresión del transportador multiespecífico de aniones orgánicos (MRP2) en la membrana canalicular del hepatocito, sin modificación de los sistemas transportadores de sales biliares. Indique, justificando su respuesta, cómo espera encontrar en dichos animales, en comparación con la rata Wistar normal, los siguientes parámetros:

a) Bilirrubinemia y relación bilirrubina conjugada/bilirrubina no conjugada en plasma.

Aumento de Brr total en plasma, principalmente debido a un aumento en el reflujo a plasma de la Brr conjugada que no puede ser excretada a bilis por Mrp2. Esto se va a ver reflejado en un aumento de la relación Brr conj/Brr no conj.

b) Constantes α y β de las curvas de decaimiento plasmático de BSF.

Disminución de la constante β, sin cambio de la α.

c) Urobilinuria.

Disminuída. Debido al defecto en transporte de Brr conjugada mediado por Mrp2, la Brr conjugada no llega a intestino y por lo tanto no se forma urobilinógeno, llevando a que se encuentre muy disminuída la excreción urinaria de urobilina. La Brr conjugada que no se excreta a bilis refluye a sangre, donde circula libre, pudiendo filtrar a nivel glomerular y aumentar su excreción en orina.

d) T_m hepatobiliar de BSF.

Muy disminuido, dado que el paso limitante en la excreción biliar de BSF (y por lo tanto determinante de su T_m) es la excreción canalicular mediada por Mrp2.

9. Relacione, justificando brevemente su respuesta, las causas que se indican a la izquierda con los efectos sobre la secreción biliar que se indican a la derecha:

I-c, II-a, III-d, IV-b, V-e

Causa	Efecto
I. incremento de la ruptura intravascular de glóbulos rojos.	a) disminución de la excreción biliar de sales biliares.
II. resección del íleon.	b) disminución de la relación de concentración de eritritol en bilis/plasma.
III. inhibición farmacológica de la actividad UDP-glucuronosiltransferasa.	c) incremento de la excreción biliar de bilirrubina.
IV. administración intravenosa de secretina.	d) disminución de la excreción biliar de bilirrubina.
V. inducción enzimática de la glutation S-transferasa.	e) aumento de la pendiente lenta de desaparición plasmática de BSF.

Bibliografía: FISIOLOGÍA Berne Levy, 2006 (4° Edic.). Capítulo 34.
FISIOLOGÍA HUMANA Houssay. Ed. El Ateneo, 2000 (7º Edic.). Caps. 5 y 7.

Guía N° 9: ***Secreciones, digestión y absorción en el tracto gastrointestinal***

Ejercicios Preliminares de Autoevaluación

Indique si las siguientes proposiciones son verdaderas o falsas. Justifique brevemente su respuesta.

1. La secreción salival es estimulada por el sistema nervioso simpático e inhibida por el sistema nervioso parasimpático.

F. *Ambos sistemas nerviosos estimulan la secreción salival. El SN simpático estimula la síntesis y secreción de α-amilasa y mucina, y la actividad de los transportadores ductulares para HCO_3^- y K^+. El SN parasimpático estimula la secreción salival por estímulo de:*

1. *el metabolismo y crecimiento glandular*
2. *la síntesis y secreción de amilasa y mucinas en acinos*
3. *el transporte en epitelio ductular y el flujo sanguíneo*

2. La distensión del antro estomacal provoca la estimulación de las células parietales.

V. *La distensión del antro estomacal provoca la estimulación de mecano-receptores, que mediante un arco reflejo corto induce estimulación de neuronas colinérgicas locales, y a través de la estimulación del SN central (SNC), induce una respuesta vagal, también colinérgica. La acetil colina actúa en forma directa sobre las células parietales, y en forma indirecta a través de la estimulación de las células enterocromafines y células G.*

3. Las células parietales secretan pepsinógeno.

F. *Las células parietales secretan HCl y factor intrínseco. El pepsinógeno es secretado por las células principales.*

4. La fase gástrica de la secreción estomacal solo depende de la liberación de acetilcolina.

F. *La fase gástrica depende en primera instancia de la secreción de acetil-colina, que a la vez induce la liberación de histamina por las células cromafines y de la gastrina por las células G. Los tres agonistas inducen la secreción de ácido y factor intrínseco por las células parietales, siendo la histamina el agonista más fuerte.*

5. La secreción enzimática pancreática es producida en las células ductulares del páncreas exócrino.

F. *La secreción enzimática pancreática es producida en las células acinares, las células ductulares producen la secreción acuosa alcalina.*

6. La secretina se une a receptores de las células acinares estimulando la secreción enzimática pancreática.

V. *Aunque el principal estímulo para la secreción enzimática por las células acinares es la colecistoquinina, la secretina también actúa sobre estas células potenciando el efecto de la colecistoquinina.*

7. Las enzimas responsables de la digestión de las biomoléculas son secretadas por el páncreas en su forma activa.

F. *Muchas de las enzimas pancreáticas no son activas cuando son secretadas, sino que son secretadas como zimógenos (tripsinógeno, profosfolipasa, quimotrisinógeno, proelastasa, calicreinógeno, procarboxipeptidasa).*

8. Todos los polímeros biológicos son digeridos por las enzimas pancreáticas hasta sus monómeros constitutivos.

F. *Los hidratos de carbono son terminados de hidrolizar por las oligosacaridasas del ribete en cepillo (lactasa, sucrasa, alfa dextrinasas, glucoamilasa). Los péptidos provenientes de la acción de las proteasas pancreáticas también son terminados de hidrolizar por las peptidasas del ribete en cepillo, y algunos absorbidos como tales.*

Guía de Ejercicios

Hormonas

1. Construir un cuadro que incluya: lugar de síntesis, estímulo primario para la liberación, principales sitios de acción y principales efectos para secretina, colecistoquinina y gastrina.

	Síntesis	Estímulo Primario	Sitio de Acción	Efectos
Secretina	Células. S duodenales	pH ácido	Células ductulares pancreáticas	Aumento secreción acuosa alcalina
			Colangiocitos	Aumento secreción acuosa alcanina (flujo ductular)
Colecistoquinina	Células I duodenales	Ácidos grasos Aminoácidos	Vesícula biliar	Contracción (vaciamiento) que coincide con una relajación del esfínter de Oddi
			Células Acinares pancréaticas	Secreción enzimática pancréatica
			Estómago	Disminuye el vaciado gástrico
Gastrina	Células G	Estimulación colinérgica por distensión gástrica o secretagogos, estimulación vagal (mediada por GRP, péptido liberador de gastrina). La liberación es inhibida por somatostatina, secretina.	Cel. Enterocromafines	Secreción de histamina
			Cel. Parietales	Secreción de HCl

Secreción gástrica

2. En un animal de experimentación se construye una bolsa gástrica desprovista de inervación extrínseca pero conservando intacta su irrigación. Qué efectos tienen sobre la secreción ácida de la bolsa las siguientes modificaciones:

a- Distensión de la bolsa.
b- Inyección de acetilcolina.
c- Inyección de somatostatina.
d- Introducción de una solución ácida en duodeno.
e- Inyección de insulina.
Justifique sus respuestas.

a. La distensión gástrica activa mecano-receptores que, a pesar de no poder actuar a través del SNC por estar cortada la inervación externa, pueden actuar por vía local, por lo tanto igual se producirá la estimulación de liberación de acetilcolina que va a conducir al *aumento de la secreción de ácido por las células parietales*.

b. La acetilcolina estimula las células parietales, a la vez que induce la liberación de histamina por las células enterocromafines y de la gastrina por las células G. Los tres agonistas inducen un *aumento de la secreción de ácido por las células parietales*.

c. La somastotatina inhibe la secreción de gastrina por las células G. Así, en presencia de un estímulo para la secreción ácida (ej. luego de una ingesta), la inyección de somastotatina va a *disminuir la secreción ácida gástrica*.

d. La disminución del pH intestinal estimula la secreción de secretina por las células S duodenales. En condiciones post-prandiales, el aumento en los niveles de secretina inhibe a las células G y a las células parietales, llevando así a una *disminución de la secreción ácida por las células parietales*.

e. En condiciones normales, la hipoglicemia inducida por el aumento en los niveles de insulina induce estimulación vagal a través del SNC, con el consiguiente aumento de la secreción ácida. En ausencia de inervación del estómago *este estímulo no tendrá efecto sobre la secreción ácida*.

3. Para el desarrollo de posibles fármacos del aparato digestivo, se estudia el efecto de distintos compuestos sobre la secreción gástrica parietal. Indicar cómo espera que cada uno de los siguientes candidatos actúe sobre esta secreción (aumento-disminución-sin cambio), según los datos que se ofrecen en cada caso. Justificar brevemente cada respuesta:
a- Compuesto A: inhibe la producción de somatostatina.
b- Compuesto B: bloquea los receptores H_2 de histamina en las células parietales.
c- Compuesto C: destruye la proliferación de las células S.
d- Compuesto D: disminuye la sensibilidad de las células G a la acetil-colina.
e- Compuesto E: inhibe la anhidrasa carbónica en las células parietales.

a. *Aumenta la producción ácida gástrica*. La somatostatina regula los niveles de gastrina por lo que no se frena su producción cuando el pH baja por debajo de 2.

b. *Disminuye la secreción gástrica parietal*. No puede actuar la histamina, que es el principal efector final de la estimulación de las cél. parietales. Es el principio de acción de drogas muy utilizadas para regular la secreción ácida como la ranitidina y la cimetidina.

c. *Aumenta la secreción*. Al no haber cél. S, no hay secretina (que inhibe a cél. G y cél. parietales), por lo tanto no ocurre el freno de la secreción debido al exceso de ácido mediada por secretina (fase intestinal de la secreción gástrica).

d. *Disminuye la secreción*. Ante un mismo estímulo en que participe acetilcolina (distensión de la bolsa, acción de secretagogos, acción del vago por estímulo central) la liberación de gastrina será menor (luego la liberación de histamina disminuirá y en consecuencia la liberación de ácido)

e. *Disminuye la secreción*. Al estar inhibida la anhidrasa carbónica, se producirán menos protones ($H_2O + CO_2 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$) por lo que la excreción de HCl se resentirá.

Secreciones gastrointestinales

4. En un experimento se estudian posibles estímulos sobre células pancreáticas exócrinas en cultivo. Cómo espera que respondan dichas células en cuanto a su secreción de proenzimas proteolíticas, amilolíticas y lipolíticas (*sin cambio, aumentada o disminuida*) en presencia en el medio de cultivo de:
a- Colecistoquinina
b- Secretina
c- Acetilcolina
d- Enteroquinasa
Justificar brevemente en cada caso

a. *Aumenta la secreción*. La CCK tiene receptores en las células acinares exócrinas que provocan la exocitosis de las vesículas conteniendo proenzimas.

b. *No se modifica la secreción*. La secretina tiene receptores en las células acinares cuya acción es aumentar AMPc por lo que puede potenciar las acciones de CCK. No tiene efecto *per se*.

c. *Aumenta la secreción*. Las células exócrinas pancreáticas tienen receptores para acetilcolina que estimulan la exocitosis de vesículas con proenzimas.

d. *Disminuye la secreción*. La enteroquinasa inicia la cascada de activación de las proenzimas que hayan sido liberadas al medio de cultivo celular, las cuales pueden degradar las membranas celulares y matar las células exócrinas.

5. Indique para cada uno de los efectos señalados en la columna A, la/s sustancia/s de la columna B que los producen.

A	B
a) Activación del tripsinógeno a tripsina	I. Colecistoquinina
b) Aumento de la secreción pancreática acuosa alcalina	II. Somatostatina
c) Aumento del flujo biliar	III. Secretina
d) Aumento de la secreción pancreática enzimática	IV. Histamina
e) Acción colagoga	V. Enteroquinasa

a - V
b - III
c - III
d - I, III
e - I

Digestión y absorción

6. A un grupo de animales de experimentación se les administra intragástricamente una mezcla compuesta de almidón, triglicéridos esterificados con ácidos grasos de cadena corta y polipéptidos de glicina. Después de producidos los procesos de digestión y absorción, indique qué sustancias espera encontrar en la sangre portal en las siguientes situaciones:
a- Animal normal.
b- Animal con conducto biliar obstruido.
c- Animal con conducto pancreático obstruido.
d- Animal con inhibición de receptores para colecistoquinina en acino pancreático.
e- Animal con destrucción de células S duodenales.
Justifique brevemente.

a. *En un animal* Normal*, el almidón es degradado a oligosacáridos por la amilasa pancreática, y a la vez a glucosa por las oligosacaridasas del ribete en cepillo. La glucosa es cotransportada con Na^+ en membrana apical (SGLT1), y pasa por difusión facilitada por la membrana basolateral (GLUT2) al intersticio, desde donde pasa a circulación portal. Los triglicéridos esterificados con ácidos grasos (AG) de cadena corta son hidrolizados por la lipasa pancreática en la interfase micela-agua, cuya superficie es aumentada por la presencia de ácidos biliares. Los monoacilglicéridos y AG difunden a través del ribete en cepillo. Los AG pueden ser reesterificados en el retículo endoplasmático de los enterocitos, y pasar a formar parte de los quilomicrones (que son absorbidos por vía linfática) o, en el caso de los AG de cadena corta, difundir por membrana basolateral y pasar a circulación portal. Los polipéptidos de glicina son*

degradados por las proteasas pancreáticas y las peptidasas del ribete en cepillo a glicina. La glicina es cotransportada con Na^+ por la membrana apical del enterocito, y los di y tripéptidos de glicina por transportadores de di y tripéptidos. Los di y tripéptidos pueden ser terminados de degradar en el citosol de los enterocitos, y los monómeros de glicina son transportados a través de la membrana basolateral por medio de transportadores específicos. Desde el intersticio la glicina pasa a circulación portal. Por tanto, en sangre portal encontraremos: Glucosa, glicina, glicerol y AG de cadena corta (una fracción de lo que se digirió, ya que los triglicéridos reesterificados estarán en linfa).

b. Faltan sales biliares y la secreción acuosa alcalina que contribuye a neutralizar el pH del quimo proveniente del estómago. Habrá glucosa y glicina, *ambas disminuidas*, y glicerol y ácidos grasos *muy disminuidos*.

c. No habrá enzimas para digerir y no se neutralizará el pH. *Todas las sustancias estarán muy disminuidos o ausentes*.

d. No ocurrirá la liberación de enzimas pancreáticas en respuesta al alimento por que la colecistoquinina liberada no tiene acción estimulante sobre el páncreas. Las enzimas estarán disminuidas por lo que *habrá disminución de todas las sustancias en sangre portal*.

e. No habrá liberación de secretina por lo que se disminuirá la secreción acuosa alcalina biliar y pancreática. No se neutralizará el pH del quimo y las enzimas pancreáticas tendrán menor actividad. *Todos los compuestos estarán disminuidos en sangre portal*.

7. Un paciente sufre un trastorno digestivo por el cual:
- *Pierde abundante grasas esterificadas en materia fecal, pero no hidratos de carbono complejos ni proteínas.*
- *La administración oral de enzimas pancreáticas no mejora el trastorno.*
- *Una biopsia del epitelio intestinal no muestra lesiones de ningún tipo.*

I. Sugiera qué trastorno digestivo puede haber sufrido el paciente, indicando a qué nivel podría haberse producido la alteración.
II. Indique cómo procedería para corregir rápidamente el disturbio.

I- La alteración está a nivel de la digestión de lípidos. No tiene que ver con deficiencias de lipasa ni con alteraciones en la mucosa intestinal. La deficiencia estaría en las sales biliares. Las sales biliares pueden estar disminuidas por problemas de síntesis o alteración de la recirculación enterohepática. Puede estar alterada la secreción canalicular, vaciamiento de la vesícula o apertura del esfínter de Oddi, reabsorción ileal o recaptación sinusoidal.

II- El disturbio se corrige sintomáticamente administrando sales biliares por vía oral. *Esto resuelve el problema de pérdida de lípidos por materia fecal, pero no necesariamente el trastorno*.

Misceláneas

8. Justifique brevemente las siguientes aseveraciones:

a- La osmolaridad final de la saliva es menor que la plasmática.
b- La llegada de quimo ácido a duodeno induce aumento del flujo biliar.
c- La digestión intestinal de proteínas requiere de factores extrapancreáticos para su activación.
d- La gastrectomía total no afecta la capacidad de digerir alimentos.

a. La secreción acinar es isoosmótica, pero a medida que pasa por los conductos se reabsorben Na^+ y Cl^- y se excreta en menor medida K^+ y HCO_3^-. Los movimientos de iones no son seguidos de movimientos de agua de la misma magnitud porque los conductos son impermeables al agua (similar a la rama gruesa ascendente del asa de Henle), resultando en una saliva hipoosmótica con respecto al plasma.

b. El quimo ácido en el duodeno estimula las células S, que llevan a un aumento de los niveles de *secretina* que actúa sobre los colangiocitos, produciendo un aumento de secreción de H_2O y HCO_3^- produciendo un incremento del flujo biliar ductular.

c. La digestión de proteínas requiere de enzimas pancréaticas. Como éstas se secretan como proenzimas, necesitan de la acción de la enteroquinasa intestinal para que comience la cascada de activación, transformando al tripsinógeno en tripsina. La tripsina luego activa a otras proproteasas.

d. El estómago cumple una serie de funciones que contribuyen a la digestión, sin embargo estas funciones no son imprescindibles. Su función de volcar poco a poco el alimento al intestino puede ser compensado, alimentando al paciente de a bocados pequeños repartidos en el tiempo. La función digestiva de la lipasa gástrica y la pepsina es suplida totalmente por las enzimas pancréaticas.

9. Justifique brevemente las siguientes aseveraciones:
a- La destrucción de células productoras de colecistoquinina disminuye la concentración de quilomicrones en la linfa intestinal.
b- En la fase intestinal de la digestión, aumenta la concentración de sales biliares en sangre portal.
c- La ausencia de Na^+ en la luz intestinal disminuye la absorción de glucosa, sin afectar la absorción de fructosa.
d- Las peptonas producen estimulación de la secreción ácida gástrica aún luego de una resección vagal.

a. Debido a la falta de la colecistoquinina, existirá una deficiencia en la llegada de las sales biliares al intestino (no hay vaciado de la vesícula biliar) y por lo tanto en la acción de la lipasa pancreática. En estas condiciones no se pueden absorber los lípidos que luego constituirán los quilomicrones.

b. Una vez que los lípidos son absorbidos, las sales biliares quedan libres y pueden ser reabsorbidas a nivel del íleon. De allí pasan a sangre portal.

c. La glucosa se absorbe mediante un cotransporte con Na^+, mientras que la fructosa lo hace por difusión simple.

d. Las peptonas actúan como secretagogos que estimulan a los quimiorreceptores de la pared gástrica. Luego estos receptores activan un arcoreflejo corto (vías colinérgicas locales) que llevan a la estimulación de la secreción ácida gástrica.

Bibliografía: FISIOLOGÍA Berne-Levy. Ed. Harcourt, 2001 (vers. en español de la 3º Ed. en inglés). Caps. 32, 33 y 34

Guía Adicional sugerida para ejercitar la forma de integración de temas en los exámenes

Estudio integrado de los mecanismos y funciones de los sistemas de órganos en situaciones fisiológicas y fisiopatológicas definidas

Guía de problemas

1. Respuesta ante una hemorragia

1.1. Esquematice la variación de la presión arterial media a lo largo del circuito sistémico, a qué altura del mismo se regula el flujo sanguíneo que perfunde los tejidos y qué mecanismos participan en dicha regulación.

Se regula a nivel de las arteriolas, modulando la contracción del músculo liso de sus paredes que tiene inervación del SNS y también es sensible a hormonas vasoactivas. La contracción de este músculo liso arteriolar conduce a aumento de la resistencia de las arteriolas a la circulación sanguínea (disminuye el radio arteriolar) y consecuentemente disminuye el flujo sanguíneo. Contrariamente, la relajación del musculo liso conduce a disminución de la R (aumenta el radio) y consecuentemente aumenta el flujo sanguíneo. $\Phi = \frac{\Delta P}{R}$

1.2. Esquematice la regulación de la presión arterial sistémica luego de una hemorragia.

La Pa es regulada entre valores fisiológicos mediante la integración, en el bulbo raquídeo, de información proveniente de aferencias del SNS sensibles al estiramiento y de otras variables, incluidas la temperatura y algunas emociones. Una hemorragia producirá una caída de la Pa que será sensada por baroreceptores (en grandes vasos y corazón) que producen un aumento de la descarga simpática con las consecuencias cardiovasculares que esto conlleva, las mismas tenderán a compensar la disminución en la Pa sin llegar a restaurarla. A la vez, otras respuestas regulatorias que tienen lugar con la hemorragia tienen que ver con el disturbio hidroelectrolítrico que implica la pérdida de líquido isotónico. Ver esquema adjunto al final.

2. Fisiología en el ejercicio

2.1. El ejercicio produce un aumento del consumo energético en el músculo esquelético, lo que induce la liberación de sustancias que actúan como vasodilatadores:
a) Cómo incidirá esto sobre el flujo sanguíneo en el músculo en ejercicio,

Estos vasodilatadores locales responsables de la hiperemia activa (en respuesta a la demanda del tejido) relajan el músculo liso de las arteriolas que irrigan al músculo aumentando su irrigación. La caída de la resistencia en este lecho conduce a disminuir la resistencia periférica total.

b) Qué mecanismo compensador se desencadenará como consecuencia de la disminución en la resistencia periférica total (RPT),

Al caer RPT, disminuye transitoriamente la Pa y esto es sensado por aferencias del SNS del centro integrador/regulador de la Pa en el bulbo raquídeo, lo que lleva a aumentar la descarga simpática para restaurar la Pa. Ver esquema adjunto al final.

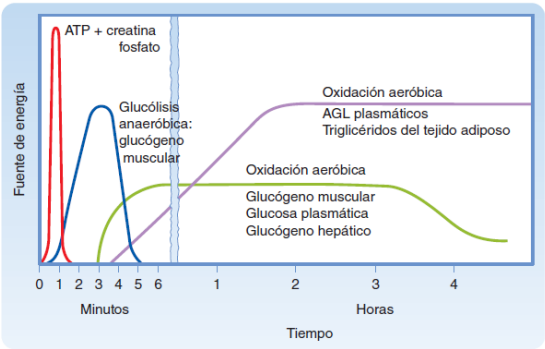
c) Qué ocurrirá con el gasto cardiaco en estas condiciones.

El gasto cardíaco aumentará por efectos del SNS sobre el sistema cardiovascular: aumento de retorno venoso, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la fuera de contracción, etc.

2.2. Durante el ejercicio hay un aumento del consumo de glucosa por músculo estriado, qué mecanismos hormonales y nerviosos relacionados con la homeostasis de la glucosa se activan en esta situación.

El metabolismo de glucosa es fundamental en el músculo y su captación depende de GLUT4, tanto en reposo como en ejercicio. El SNS (que aumenta su descarga en respuesta al ejercicio)

y las catecolaminas circulantes son las principales hormonas involucradas en los cambios metabólicos en el ejercicio (otras hormonas que se conoce que tienen implicancias en el metabolismo energético muscular y en el desarrollo de fuerza son el cortisol y los estereoides sexuales como testosterona), las mismas dilatan arteriolas que aumentan la irrigación del músculo activo que tiene demanda de sustratos energéticos y oxígeno. Un ejercicio corto se da fundamentalmente en anaerobiosis. La glucosa tiene la ventaja sobre otros sustratos de proveer un metabolismo anaeróbico (fermentación a lactato), que tiene lugar en los primeros momentos del ejercicio. Las catecolaminas circulantes (adrenalina) son importantes como hiperglucemiantes al favorecer la movilización de glucosa del hígado junto con el aumento de glucagón/insulina que cobra relevancia, sobre todo, en el ejercicio prolongado (en las personas más sedentarias la insulina baja más), aumentando la producción hepática de glucosa e inhibiendo las vías anabólicas y favoreciendo la lipolisis en tejido adiposo. En un ejercicio de segundos lo primero que se consume es el ATP y fosfato de creatina que tiene disponible el músculo (*ver figura*), luego la glucosa muscular depositada en el glucógeno es hidrolizada anaeróbicamente lo que se puede sostener por algunos minutos (el límite es la acumulación de ácido láctico). Para ejercicio de mayor duración se requiere metabolismo aeróbico de la propia glucosa del músculo (un músculo entrenado tiene depósitos mayores que pueden durar por horas) y hepática, y luego de los sustratos circulantes de mayor rendimiento energético (ácidos grasos y cuerpos cetónicos).



2.3. Durante el ejercicio prolongado se produce una disminución de la relación insulina/glucagon. En esta situación diga como se encontrará:

a) La cetogénesis en hígado:

Aumenta. Debido a que por la baja insulina (y alto glucagón) aumenta la β oxidación de ácidos grasos (AG) y se acumula acCoA que origina aceto acetato y derivados (cuerpos cetónicos); una parte de esta acCoA puede ser a su vez desviada a la gluconeogénesis.

b) La captación de glucosa en:

Hígado: Disminuye y aumenta su salida. No cambian los niveles del transportador en hepatocitos GLUT2 porque no dependen de insulina pero disminuyen las vías oxidativas de glucosa y aumentan la glucogenolisis y la gluconeogénesis (aumenta la producción hepática de glucosa).

Músculo: Aumenta, porque, si bien este transporte depende de GLUT4 y este se trasnloca de citosol a la membrana por fosforilación dependiente de insulina (que en este momento estará más baja que en reposo, en la regulación de GLUT4, también influye la contracción: aumenta (localización en membrana y expresión) cuando en el músculo en actividad baja el ATP (y sube AMP) y cuando aumenta Ca^{++} (ambas cosas conducen a la activación de la enzima AMPK -proteinquinasa activada por AMP– que es la que regula a GLUT4 en esta condición).

Cerebro: Constante, no depende de insulina.

c) La glucogenolisis en el hígado:
Aumenta, es fundamentalmente regulada por glucagón y también por adrenalina (que parece contribuir menos a la producción hepática de glucosa en el ejercicio prolongado). La gluconeogénesis empieza a cobrar importancia después, en el ejercicio muy prolongado.
d) La liberación de ácidos grasos en adipocitos: Aumenta, ya que aumenta la lipolisis. Los AG son una fuente energética ideal para el ejercicio aeróbico por su alto rendimiento energético.

2.4. Qué factor influye para que el aumento en la frecuencia cardiaca no conduzca a una disminución en el volumen latido?

Muy rápidamente con el ejercicio, el SNS y catecolaminas aumentan el retorno venoso (sumado al efecto de los movimientos respiratorios y de los músculos activos) y también la frecuencia cardíaca (pendiente fase 4); en valores de ésta que no comprometen el tiempo de diástole, solo la regulación intrínseca del corazón basta y el corazón es capaz de expulsar esa sangre acorde a la mayor precarga y aumenta rápidamente el volumen latido. A mayores niveles de esfuerzo y frecuencias más elevadas que reducen la diástole, el corazón se llenará menos, pero cobra protagonismo el aumento de la fuerza de contracción del miocardio regulado también por el SNS y catecolaminas (disminuye el volumen residual), por lo que el volumen latido (o descarga sistólica) no disminuye.

2.5. La activación de los receptores adrenérgico $\beta 2$ presentes en la musculatura lisa de las arteriolas pre-capilares en músculo esquelético induce disminución del tono muscular, mientras que los receptores $\alpha 2$ de la vasculatura de otros tejidos, tales como el renal, esplácnico y mesentérico, induce aumento del tono muscular. Cómo repercutirá sobre el flujo sanguíneo en los distintos tejidos el aumento del tono simpático?

La presencia de distintos tipos de receptores adrenérgicos en las arteriolas de distintos tejidos y órganos permite distintas respuestas en los flujos sanguíneos locales, lo que hace posible una redistribución de la sangre en el ejercicio. Así los receptores $\beta 2$ de las arteriolas de músculo esquelético y de las coronarias conducen a relajación, con lo que aumenta el radio arteriolar y la irrigación en ambos lechos; mientras que los receptores $\alpha 2$ en arteriolas de riñón y bazo conducen a la contracción y disminución del radio arteriolar y de la irrigación en ambos órganos. Esto garantiza que la sangre que se necesita en los tejidos activos sea derivada de otros lechos.

2.6. El efecto neto de los cambios en los tonos vasculares durante el ejercicio es la disminución de la RPT. Cómo justifica que la Presión Arterial Media en estas condiciones esté aumentada.

La RPT es una resultante de los cambios en las resistencias vasculares (que cambian en ambos sentidos, como mencionamos arriba) con un resultado neto de disminución ya que, en tanto más músculos requiera el ejercicio, se relajan más lechos que los que se contraen. Sin embargo el gasto cardíaco (producto de la F y el VL) está aumentado por acción del SNS y catecolaminas sobre estas variables y como Pa= VMC . RPT, durante el ejercicio aumenta la presión arterial media porque es mayor el aumento de VMC (por los mecanismos que ya mencionamos) que la disminución de RPT.

2.7. De qué modo el metabolismo del músculo y su capacidad de generar trabajo serán afectados ante los cambios cardiovasculares descriptos.

Estos cambios cardiovasculares podrán, en la adaptación al ejercicio aeróbico, satisfacer la demanda de O_2 (así como la de remover CO_2) y de sustratos energéticos, ya que en el ejercicio sostenido se requerirá que la energía sea alta y se obtenga a mayor velocidad, para lo cual se oxidan sustratos aportados por la circulación además del glucógeno muscular (el aumento del

flujo puede aumentar por acción del SNS unas 20 veces y, por su parte, la captación de glucosa puede aumentar unas 30 veces respecto al reposo). Los momentos anaeróbicos del ejercicio generan una "deuda de O_2", que es el oxígeno extra que será requerido luego en el reposo para reponer el nivel basal de ATP/fosfocreatina, etc. del músculo; para eso continuará la hiperventilación una vez finalizado el ejercicio.

2.8. Durante el ejercicio se produce un aumento en la acumulación de líquido en el intersticio que es posteriormente drenado por el sistema linfático. Justifique este fenómeno.

Como mencionamos, el aumento de descarga del SNS conduce a un aumento de la Pa a expensas de un aumento del gasto cardíaco. Este aumento en la Pa media lleva a que se incremente la filtración en los capilares sistémicos, lo cual normalmente no provoca edema intersticial porque pasa a los vasos linfáticos.

2.9. Cómo estima que repercutirá el aumento en la resistencia arteriolar en riñón durante el ejercicio sobre la función renal.

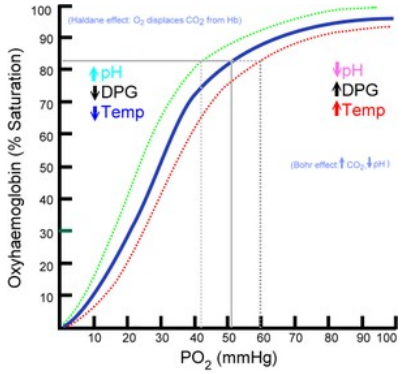
Disminuye la irrigación de los riñones y con ello el FPR (puede caer a la mitad o al 25% en el ejercicio intenso), la VFG podrá mantenerse algo menos disminuída por la autoregulación renal pero también cae en proporción a la intensidad del ejercicio y según la hidratación previa.

2.10. Cuál será la respuesta hormonal ante la pérdida de líquido por sudoración durante el ejercicio prolongado.

Como se pierde solución hipotónica, esto conduce a una disminución de VEC y aumento de la [Osm]p que conducen a un aumento de la liberación de HAD, y disminución de los niveles de PAN y aumento de la liberación de renina que llevará a un aumento de la liberación de aldosterona por parte de la glándula suprarrenal.

2.11. Durante el ejercicio, teniendo en cuenta la curva de disociación de Hb-O2, cómo justifica que aún cuando el flujo sanguíneo a músculo permaneciera constante, el paso de oxígeno al tejido muscular aumentaría.

Además de los cambios en el flujo sanguíneo, la oxigenación al músculo activo está garantizada por el aumento de la capacidad de disociación del O_2 de la hemoglobina. La afinidad al O_2 (K) depende del pH y disminuye a menor pH (desplazamiento de la curva de disociación hacia la derecha, ver figura). Al pH de un tejido metabólicamente activo como el músculo en ejercicio, a una misma pO_2 la saturación será menor que a pH normal de 7.4 (lo mismo sucede con el aumento de la temperatura y del difosfoglicerato –intermediario de la glucólisis anaeróbica en los glóbulos rojos–).



2.12. Cómo se modificará el flujo sanguíneo cutáneo:

-al iniciar el ejercicio

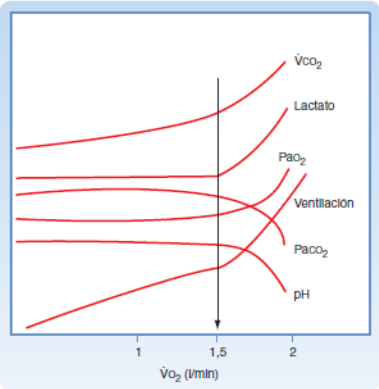
Al comienzo del ejercicio disminuye el flujo cutáneo por presencia de receptores adrenérgicos que conducen a la contracción de las arteriolas que regulan los lechos vasculares de la piel contribuyendo al redireccionamiento de sangre a los músculos activos.

-durante el ejercicio prolongado

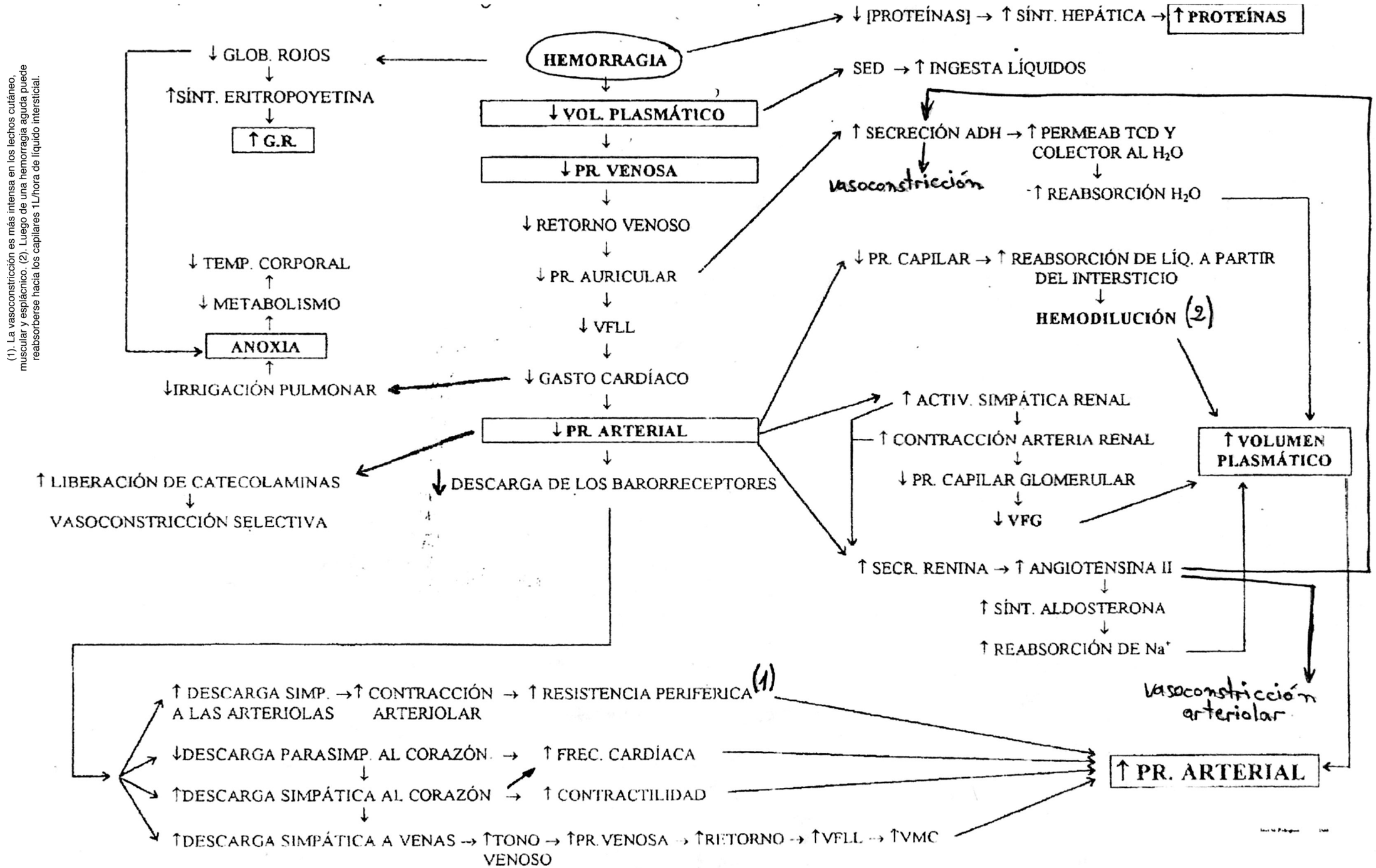
Al continuar un ejercicio moderado o intenso, el aumento de la temperatura corporal dispara sus mecanismos regulatorios y se relajan arteriolas de los lechos vasculares cutáneos aumentando el flujo sanguíneo a este nivel para perder temperatura. Si estas regulaciones no suceden correctamente pueden producirse descompensación por hipertermia.

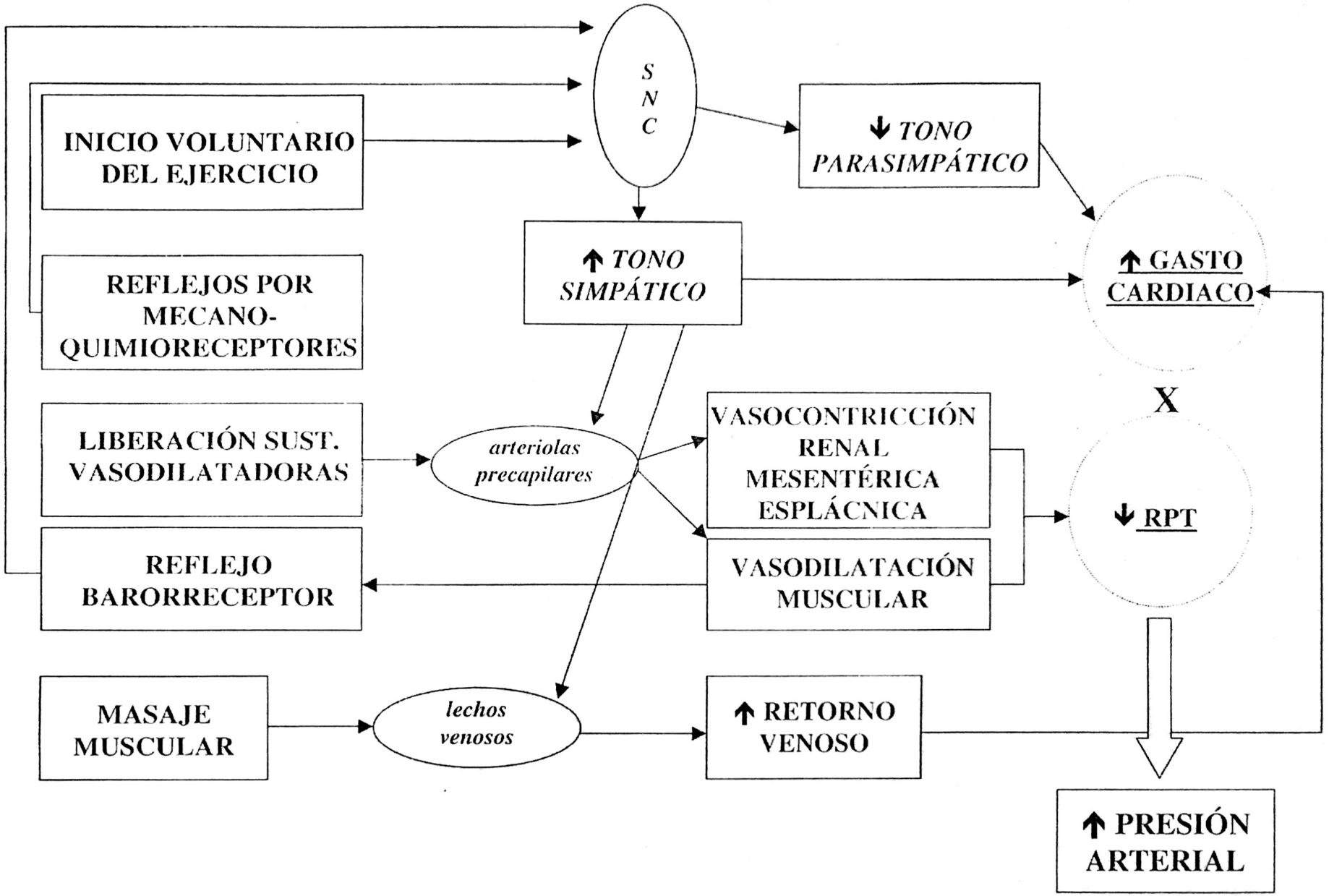
2.13. Durante el ejercicio intenso, a pesar de estar aumentada la producción de CO2, los valores de PCO2 se encuentran disminuidos. Qué sistemas regulatorios están involucrados en este fenómeno.

En el ejercicio moderado la producción de CO_2 en tejido es rápidamente seguida de un aumento de la ventilación –que es proporcional a la producción de CO_2 y al consumo de O_2–. Los gases en sangre arterial se mantienen dentro de valores normales y sin cambios mientras no existan problemas respiratorios y el ejercicio tenga una duración y exigencia física bajas (ver figura). Si el ejercicio es intenso, la demanda de O_2 puede no ser satisfecha y el metabolismo anaeróbico ser tal que la producción de protones por los músculos activos conduce a una acidosis metabólica (antes de este punto de desequilibrio ácido-base, que se denomina “umbral anaeróbico” –indicado en la figura con flecha–, pO_2, pCO_2 y pH son mantenidos casi sin modificaciones) que debe ser compensada respiratoriamente con un aumento de la ventilación, esta mayor hiperventilación lleva a disminuir la pCO_2.



Bibliografía: FISIOLOGÍA Berne-Levy. Ed. Harcourt, 2001 (vers. en español de la 3er Ed. en inglés). Caps. 21, 22, 23. (Regulación de la presión arterial y microcirculación) y Cap. 26 (Fisiología en el ejercicio). Tanner.



(1). La vasoconstricción es más intensa en los lechos cutáneo, muscular y esplácnico. (2). Luego de una hemorragia aguda puede reabsorberse hacia los capilares 1L/hora de líquido intersticial.

Regulación de la presión arterial durante el ejercicio moderado