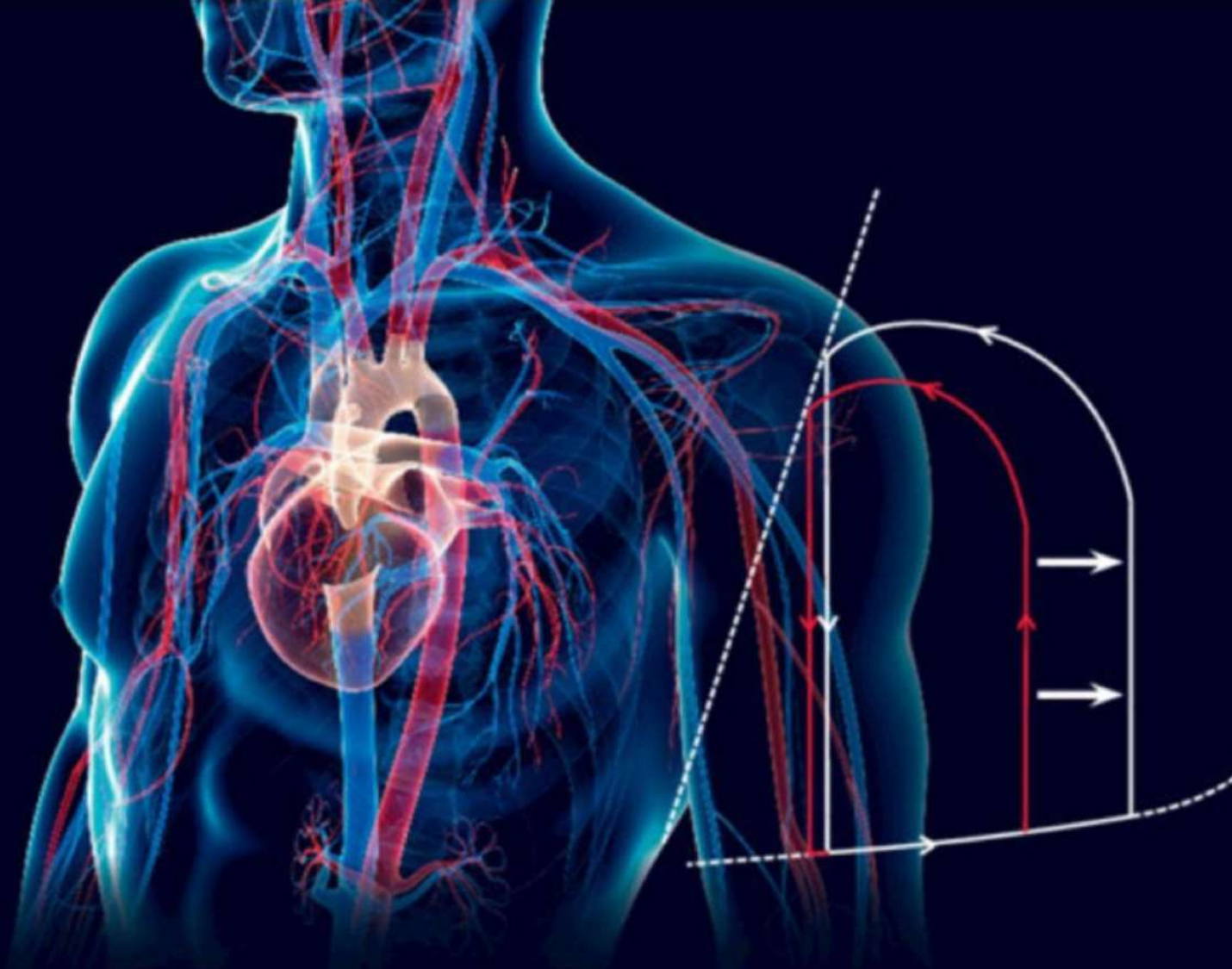




Fisiología Básica para Anestelistas

David Chambers, Christopher Huang
Gareth Matthews

SEGUNDA EDICIÓN

CAMBRIDGE

CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS

Imprenta de la Universidad, Cambridge CB2 8BS, Reino Unido

One Liberty Plaza, piso 20, Nueva York, NY 10006, EE. UU.

477 Williamstown Road, Puerto Melbourne, VIC 3207, Australia

314-321, 3er piso, parcela 3, Splendor Forum, Jasola District Centre, Nueva
Delhi - 110025, India

79 Anson Road, #06-04/06, Singapur 079906

Cambridge University Press es parte de la Universidad de Cambridge.

Promueve la misión de la Universidad mediante la difusión del conocimiento en la búsqueda de la
educación, el aprendizaje y la investigación en los más altos niveles internacionales de excelencia.

www.cambridge.org

Información sobre este título: www.cambridge.org/9781108463997

DOI: 10.1017/9781108565011

© Prensa de la Universidad de Cambridge 2022

Esta publicación tiene derechos de autor. Sujeto a la excepción legal y a las disposiciones de
los acuerdos de licencia colectiva relevantes, no se puede realizar ninguna reproducción de
ninguna parte sin el permiso por escrito de Cambridge University Press.

Publicado por primera vez en 2015

Segunda edición 2022

Impreso en el Reino Unido por TJ International Ltd. Padstow Cornwall.

Un registro de catálogo para esta publicación está disponible en la Biblioteca Británica.

Datos de catalogación en publicación de la Biblioteca del Congreso

Nombres: Chambers, David, 1979- autor. | Huang, Christopher, 1951- autor. |
Matthews, Gareth, 1987- autor.

Título: Fisiología básica para anestesiistas / David Chambers, Christopher
Huang, Gareth Matthews.

Descripción: Segunda edición. | Cambridge, Reino Unido ; Nueva York, NY :

Prensa de la Universidad de Cambridge, 2022. | Incluye referencias
bibliográficas e índice.

Identificadores: LCCN 2019009280 | ISBN 9781108463997 (pbk. : papel

alcalino) Temas: | MESH: Fenómenos fisiológicos | Anestesiología-

métodos Clasificación: LCC RD82 | NLM QT 104 | DDC 617.9/6-dc23

Registro de LC disponible en <https://lccn.loc.gov/2019009280>

ISBN 978-1-108-46399-7 Tapa blanda

Cambridge University Press no es responsable de la persistencia o precisión de las
URL de los sitios web de Internet externos o de terceros a los que se hace
referencia en esta publicación y no garantiza que el contenido de dichos sitios web
sea, o siga siendo, exacto o apropiado.

.....

Se ha hecho todo lo posible en la preparación de este libro para
proporcionar información precisa y actualizada que esté de acuerdo con las
normas y prácticas aceptadas en el momento de la publicación. Aunque las
historias de casos se extraen de casos reales, se ha hecho todo lo posible
para ocultar las identidades de las personas involucradas. Sin embargo, los
autores, editores y editores no pueden garantizar que la información
contenida en este documento esté totalmente libre de errores, sobre todo
porque los estándares clínicos cambian constantemente a través de la
investigación y la regulación. Los autores, editores y editores, por lo tanto,
renuncian a toda responsabilidad por daños directos o indirectos que
resulten del uso del material contenido en este libro.

Contenido

Sección 1 Los fundamentos

- 1 Organización General del Cuerpo
- 2 Componentes y función de la célula
- 3 Genética
- 4 La membrana celular
- 5 Enzimas

Sección 2 Fisiología Respiratoria

- 6 Las vías aéreas superiores
- 7 Las vías respiratorias inferiores
- 8 Transporte de oxígeno
- 9 Transporte de dióxido de carbono
- 10 Difusión alveolar
- 11 Ventilación y Espacio Muerto
- 12 Volúmenes pulmonares estáticos
- 13 Espirometría
- 14 Hipoxia y Shunts
- 15 Relaciones ventilación-perfusión
- 16 Zonas de ventilación-perfusión en el pulmón
- 17 Suministro y demanda de oxígeno
- 18 Ecuación de gas alveolar
- 19 Cascada de oxígeno
- 20 Conformidad pulmonar
- 21 Trabajo de respiración
- 22 Control de Ventilación
- 23 Circulación pulmonar
- 24 Toxicidad del oxígeno
- 25 Insuficiencia ventilatoria
- 26 Anestesia y el Pulmón

Sección 3 Fisiología cardiovascular

- 27 Anatomía y función cardíaca
- 28 Ciclo cardíaco
- 29 Gasto cardíaco y su medición
- 30 Ley de Starling y disfunción cardíaca
- 31 Bucles de presión-volumen cardíacos
- 32 Isquemia cardíaca
- 33 Circulación sistémica
- 34 Sistema arterial
- 35 Formas de onda de presión arterial
- 36 Capilares y Endotelio
- 37 Sistema venoso
- 38 Formas de onda de presión venosa
- 39 Linfáticos
- 40 Reflejos cardiovasculares
- 41 *Maniobra de Valsalva*
- 42 Fisiología del Ejercicio
- 43 Prueba de ejercicio

Sección 4 Neurofisiología

- 44 Estructura y función neuronal
- 45 El cerebro
- 46 Fluido cerebroespinal
- 47 Barrera hematoencefálica
- 48 El flujo sanguíneo cerebral
- 49 Presión intracraneal y lesión en la cabeza
- 50 La médula espinal
- 51 Potencial de membrana en reposo

- 52 Potencial de acción nerviosa y propagación
- 53 Sinapsis y la unión neuromuscular
- 54 Músculo esquelético
- 55 Husillos musculares y órganos tendinosos de Golgi
- 56 Músculo liso
- 57 Músculo cardíaco
- 58 El electrocardiograma
- 59 Sistema nervioso autónomo
- 60 Fisiología del dolor
- 61 El ojo y la presión intraocular

Sección 5 Tracto Gastrointestinal

- 62 Saliva, esófago y deglución
- 63 Estómago y Vómitos
- 64 Digestión y Absorción Gastrointestinal
- 65 Hígado: anatomía y suministro de sangre
- 66 Función del hígado

Sección 6 Líquidos renales y corporales

- 67 Función renal, anatomía y flujo sanguíneo
- 68 Filtración y reabsorción renal
- 69 Regulación renal del equilibrio hídrico y electrolítico
- 70 Fisiología ácido-base
- 71 Micción

Sección 7 Sangre y Sistema Inmune

- 72 Hemostasia
- 73 Transfusión
- 74 Anemia y Policitemia
- 75 Sistema inmune
- 76 Constituyentes del plasma

Sección 8 Balance Energético

- 77 Metabolismo
- 78 Inanición
- 79 Respuesta al estrés

Sección 9 Fisiología Endocrina

- 80 Hipotálamo y pituitaria
- 81 Tiroides, Paratiroides y Suprarrenales

Sección 10 Fisiología del desarrollo

- 82 Fisiología materna durante el embarazo
- 83 Fisiología Fetal
- 84 Fisiología Pediátrica
- 85 Fisiología del envejecimiento
- 86 Fisiología de la Obesidad

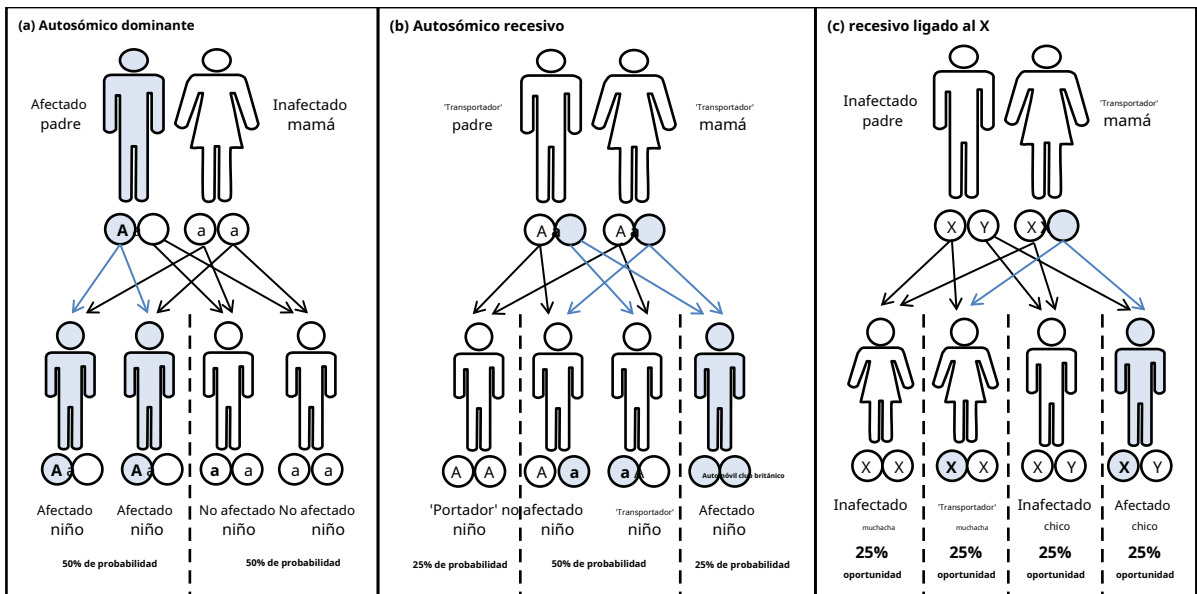


Figura 3.2 Patrones de herencia mendeliana: (a) autosómico dominante; (b) autosómico recesivo y (c) recesivo ligado al cromosoma X.

los alelos son recesivos; es decir, genotipo aa (denominado homocigoto). Los padres de un niño con una enfermedad autosómica recesiva no suelen tener la enfermedad ellos mismos: son portadores (o heterocigotos) con el genotipo Aa. Un hijo de dos padres heterocigotos (genotipo Aa) tiene un 50% de posibilidades de tener el genotipo Aa (un portador), un 25% de probabilidad de genotipo AA (estar libre de enfermedad) y un 25% de probabilidad de tener genotipo **Automóvil club británico** (es decir, homocigotos, que tienen la enfermedad autosómica recesiva) (Figura 3.2b). Ejemplos de enfermedades autosómicas recesivas son la enfermedad de células falciformes, la enfermedad de Wilson y la fibrosis quística. Las enfermedades recesivas generalmente se presentan a edades más tempranas (a menudo desde el nacimiento) en comparación con las condiciones dominantes, que a menudo se presentan en la edad adulta temprana.

- **recesivo ligado al X.** Estas enfermedades se transmiten en el cromosoma X. Por lo general, solo afectan a los hombres (XY), porque las mujeres (XX) están protegidas por un alelo normal en el otro cromosoma X. De la descendencia de hembras portadoras (XX), el 25% son mujeres portadoras (XX), el 25% son mujeres libres de enfermedad (XX), el 25% son hombres libres de enfermedad (XY) y el 25% son hombres con la enfermedad (xY) (Figura 3.2c). Ejemplos de enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X son la hemofilia A, la distrofia muscular de Duchenne y el daltonismo rojo-verde.

La herencia mendeliana se refiere a la herencia del genotipo. Sin embargo, la herencia genética no siempre da como resultado la expresión fenotípica. Esto se conoce como 'penetrancia'. Por ejemplo, la miocardiopatía hipertrófica tiene una penetración de ~70 %, lo que significa que aproximadamente 70 de cada 100 pacientes que heredan la mutación genética en realidad contraerán la enfermedad. Esta es la penetrancia incompleta. La penetrancia completa es cuando la penetrancia es del 100%; un ejemplo sería la neurofibromatosis. La penetrancia incompleta generalmente se refiere a condiciones autosómicas dominantes, pero ocasionalmente se relaciona con condiciones autosómicas recesivas.

La mayoría de las características heredadas no obedecen las simples reglas monogenéticas mendelianas. Por ejemplo, enfermedades como la diabetes y la cardiopatía isquémica ciertamente pueden ser hereditarias, pero su heredabilidad es mucho más compleja, a menudo es poligénica, relacionada con la edad e involucra factores ambientales y genéticos.

Otras lecturas

- PC Turner, AG McLennan, AD Bates, MRH White. Notas instantáneas en biología molecular, 4ª edición. Oxford, Taylor y Francis, 2013.
- A. Gardner, T. Davies. Genética Humana, 2ª edición. Banbury, Scion Publishing Ltd, 2009.
- R. Landau, LA Bollag, JC Kraft. Farmacogenética y anestesia: el valor del perfil genético. Anestesia 2012; **67**(2): 165–79.

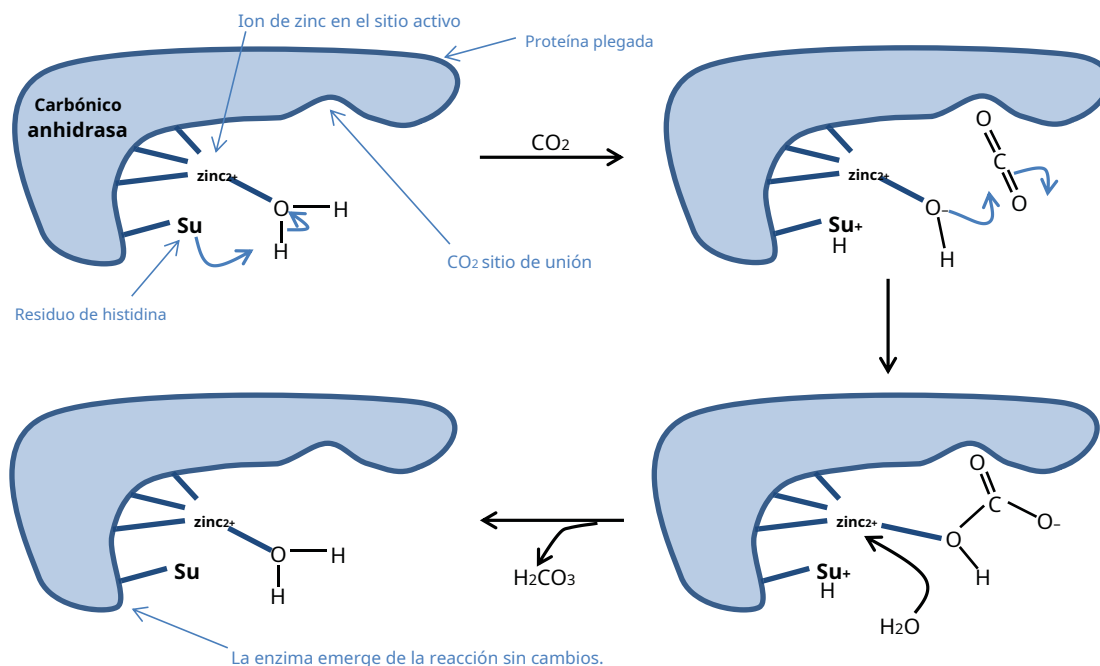


Figura 5.1 Catálisis de una reacción entre agua y CO_2 por anhidrasa carbónica.

¿Qué tipos de enzimas hay?

Las enzimas se clasifican según el tipo de reacción biológica que catalizan:

- **Oxidorreductasas**, que catalizan reacciones de oxidación y reducción (redox).
- **Transferasas**, que transfieren grupos funcionales (por ejemplo, una quinasa transfiere un grupo fosfato) de una molécula a otra.
- **hidrolasas**, que catalizan reacciones de hidrólisis.
- **liasas**, que escinden enlaces por medios distintos a la hidrólisis y la oxidación.
- **Isomerazas**, que permiten que una molécula se interconvierta entre sus isómeros.
- **ligasas**, que utilizan energía (derivada de la hidrólisis de ATP) para unir dos moléculas con enlaces covalentes.

¿Qué significan los términos 'cofactor' y 'coenzima'?

Algunas enzimas consisten puramente en proteínas y catalizan reacciones biológicas por sí mismas. Otro

las enzimas requieren moléculas no proteicas (llamadas cofactores) para ayudar a su actividad enzimática. Los cofactores pueden ser:

- **Inorgánico.** Muchas enzimas contienen iones metálicos en su sitio activo. Por ejemplo:
 - CA contiene Zn^{2+} , como se discutió anteriormente.
 - El grupo de enzimas del citocromo P450 contiene Fe^{2+} .
 - Vitamina B_{12} contiene Co^{2+} .
 - La superóxido dismutasa contiene Cu^{2+} .
 - Hexoquinasa contiene Mg^{2+} .
- **Orgánico.** Cuando el cofactor es orgánico, se le llama 'coenzima'. Los ejemplos son:
 - Coenzima A (CoA), una coenzima utilizada para transferir grupos acilo mediante una variedad de enzimas (p. ej., acetil-CoA carboxilasa).
 - Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD^+), una coenzima que acepta un hidruro (H^-) ion. NAD^+ se utiliza, por ejemplo, junto con la enzima alcohol deshidrogenasa.

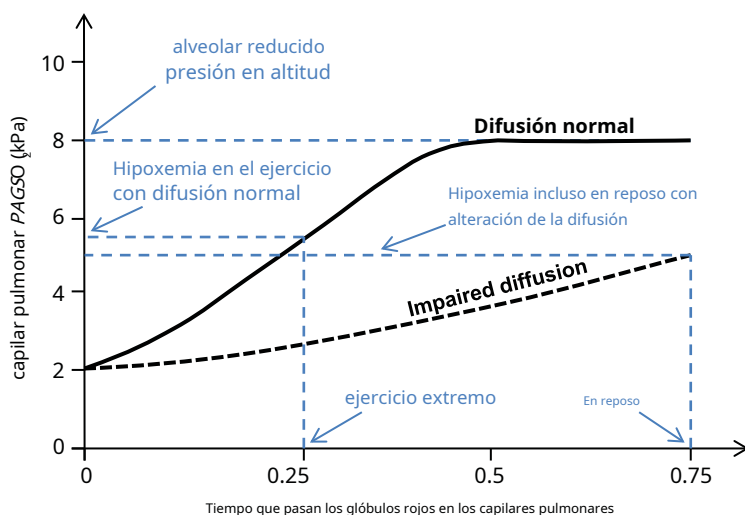


Figura 10.3 El efecto de la altitud en O_2 difusión.

- **Área de superficie reducida para el intercambio de gases.** Por ejemplo, enfisema, embolia pulmonar y después de una neumonectomía o lobectomía.

En pacientes que se han sometido previamente a una neumonectomía o lobectomía, una corrección (llamada coeficiente de transferencia k_{CO}) se hace para dar cuenta de la pérdida de volumen alveolar para que se pueda evaluar la capacidad de difusión de los alvéolos restantes.

Una mayor capacidad de difusión es menos común, pero se puede encontrar con:

- **Ejercicio**, siguiendo el reclutamiento y distensión de los capilares pulmonares;
- **hemorragia pulmonar**;
- **Asma**, pero la DLCO también puede ser normal;
- **Obesidad**.

Relevancia clínica: resección pulmonar

La neumonectomía se asocia con tasas de mortalidad de hasta el 8% (la mortalidad de la lobectomía ronda el 2%). Como parte de la evaluación preoperatoria, es importante poder predecir la función pulmonar posoperatoria de un paciente. Los pacientes que se consideran para la resección pulmonar se someten rutinariamente a pruebas de función pulmonar.

La función pulmonar postoperatoria se estima utilizando un cálculo basado en el volumen espiratorio forzado preoperatorio medido en 1 s (FEV_1) y DLCO, y luego comparándolos con los valores predichos. Al considerar tanto las capacidades mecánicas del pulmón como de la pared torácica (FEV_1) y una medida bruta de la función alveolar/capilar (DLCO), los pacientes pueden clasificarse como de bajo o alto riesgo de muerte y complicaciones pulmonares posoperatorias.

Relevancia clínica: manejo de un paciente con alteración de la difusión

Como se discutió anteriormente, la consecuencia de la alteración de la difusión alveolar es la hipoxemia. Cuando se maneja a un paciente con un defecto de difusión, la prevención y el manejo de la hipoxemia es la principal preocupación del anestesista.

De los cinco factores que rigen la velocidad de difusión, la solubilidad y el PM de O_2 son fijos, pero el anestesista tiene cierto grado de control sobre los otros tres factores:

- **Gradiente de presión.** La reducción en la tasa de difusión debido a una barrera alvéolo-capilar engrosada puede compensarse aumentando FiO_2 , aumentando así el O_2 gradiente de presión. Por ejemplo, suplemento portátil O_2 se utiliza para superar la hipoxemia inducida por el ejercicio en pacientes con fibrosis pulmonar.
- **Área de superficie/grosor de alveolar-membrana capilar.** En el caso específico del edema pulmonar agudo, la presión venosa pulmonar elevada da como resultado la extravasación de líquido hacia los alvéolos y el intersticio pulmonar. La barrera alveolo-capilar se engrosa y se reduce el área disponible para el intercambio de gases, lo que reduce la velocidad de difusión. Además de aumentar la FiO_2 , se puede aplicar presión positiva al final de la espiración, que:
 - Recluta los alvéolos colapsados, aumentando así el área de superficie para la difusión.
 - Aumenta la presión alveolar para redistribuir el edema alveolar, reduciendo así el grosor de la barrera alveolocapilar.

- Al final de la espiración tidal, se abre al paciente un espirómetro que contiene una concentración conocida de He.
- Luego, el paciente inhala y exhala a través del espirómetro durante el tiempo suficiente para permitir Él para equilibrar entre los pulmones y el espirómetro.
- Luego se mide la nueva concentración de He en el espirómetro. A partir de esto, se calcula el FRC.

Matemáticamente:

Antes del equilibrio:

- La cantidad inicial de He se calcula a partir de la ecuación:

$$\text{Número de moles} = \frac{\text{Concentración (M)} \times \text{Volumen (L)}}{1}$$
- El volumen del espirómetro es V_1 y la concentración inicial en el espirómetro es C_1 , por lo que la cantidad de He antes de la conexión con el paciente es igual a C_1V_1 .

Después del equilibrio:

- El volumen total es ahora el volumen inicial del espirómetro V_1 más el volumen en los pulmones (FRC).
- La concentración de He medida en el espirómetro es menor (C_2).
- No puede difundirse a través de la barrera alveolocapilar, por lo que la cantidad de He antes del equilibrio es igual a la cantidad de He después del equilibrio:

$$C_1V_1 = C_2(V_1 + \text{FRC})$$

Si se abre el mismo espirómetro al paciente después de una inspiración completa (es decir, en TLC), se puede calcular la TLC en lugar de la FRC.

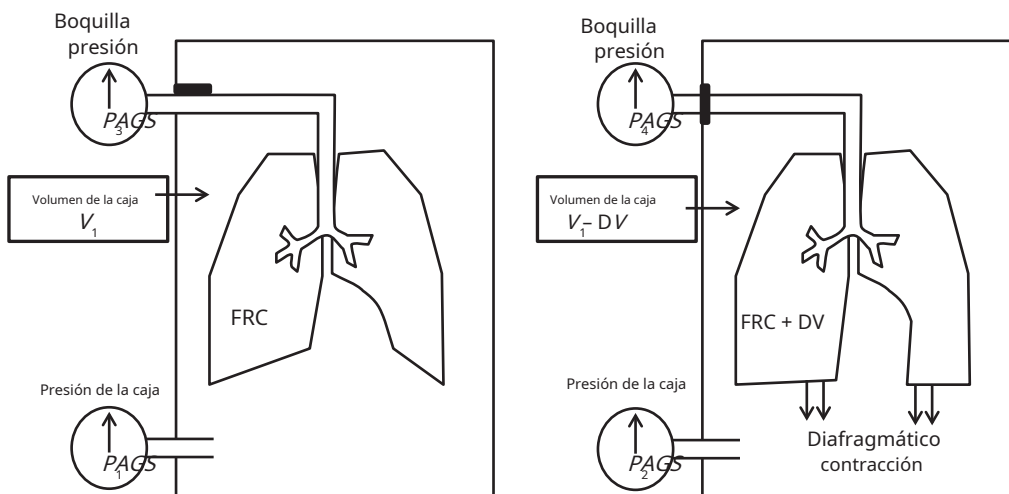
El método de dilución de gas puede subestimar los volúmenes pulmonares. Depende de que el He se equilibre con todo el aire de los pulmones, lo que solo puede hacer si todas las vías respiratorias están permeables. Por ejemplo, el atrapamiento de aire puede ocurrir en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): no todo el aire alveolar está en comunicación directa con la boca. Inspirado Él no puede acceder a estos alvéolos cerrados, por lo que estos alvéolos no se incluirán en el cálculo de FRC.

¿Cómo se calcula la FRC mediante pletismografía corporal?

A diferencia del método de dilución de gas, la pletismografía corporal tiene en cuenta todo el gas dentro del pulmón, incluido cualquier gas atrapado detrás de las vías respiratorias cerradas.

El pletismógrafo corporal (la 'caja del cuerpo') es una caja grande y hermética en la que se sienta el paciente. El paciente inhala y exhala a través de una boquilla que tiene un obturador y un transductor de presión. También hay un transductor de presión en la pared de la caja (Figura 12.3).

El principio físico detrás de este método es la ley de Boyle, que establece que, "a una temperatura constante, el volumen de una masa fija de gas es inversamente



Antes de que se cierre el obturador de la boquilla

El obturador de la boquilla se cierra, el paciente trata de inspirar

Figura 12.3 El pletismógrafo corporal.

Relevancia clínica: anemia

¿Qué le sucede a $\dot{V}O_2$ si un paciente es anémico? Si el paciente descrito anteriormente se vuelve anémico, con una concentración de Hb de, digamos, 8 g/dL:

$$\dot{V}O_2 = \frac{1}{4} \cdot 10.8 \cdot (13.4 - 8) = 100 \text{ mL/min}$$

$$\Rightarrow \dot{V}O_2 = \frac{1}{4} \cdot 5 \cdot 10.8 = 10 \text{ mL/min}$$

Esto corresponde a una caída en $\dot{V}O_2$ a casi la mitad del valor normal.

Sin embargo, hay una falla en el cálculo anterior. El CO de un paciente anémico no es el valor normal de 5 L/min. La anemia provoca un aumento compensatorio del CO para que $\dot{V}O_2$ se mantenga. El aumento de CO es en parte el resultado de la reducción de la viscosidad de la sangre anémica.

Como son $\dot{V}O_2$ y $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ ¿relacionado?

En reposo en un paciente normal, $\dot{V}O_2$ (valor típico 1000 mL/min) es mucho mayor que el $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ (valor típico 250 mL/min). Por lo tanto, se dice que los tejidos tienen un O_2 ratio de extracción (OER) del 25%.

Ecuación clave: REA

$$\text{REA} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{\dot{V}_{O_2\text{máx}}}$$

La REA normal es de 0,2 a 0,3; es decir, solo del 20 al 30% del O_2 entregado es consumido por los tejidos, siendo el resto devuelto a los pulmones en la sangre venosa.

Un OER de 0,2-0,3 corresponde a una Hb O_2 venosa mixta saturación de 70-80%.

Como $\dot{V}O_2$ caídas (por ejemplo, como resultado de hipotensión) o $\dot{V}O_2$ aumenta (por ejemplo, como resultado del ejercicio o la sepsis), los tejidos deben extraer más O_2 de la sangre que pasa si van a continuar experimentando un metabolismo aeróbico. También hay una diferencia considerable en el OER normal entre diferentes órganos. Por ejemplo:

Los cuerpos carotídeos tienen alta $\dot{V}O_2$ pero bajo $\dot{V}O_2$, lo que resulta en un OER bajo, lo que refleja su papel en la detección de cambios en la composición de la sangre.

El corazón tiene un OER elevado (aproximadamente 0,6), lo que lo hace muy susceptible a la isquemia tras una reducción de la presión de perfusión de las arterias coronarias.

¿Hay un punto en el que el suministro de oxígeno se vuelve inadecuado?

En reposo, los tejidos seguirán extrayendo O_2 para el metabolismo aeróbico del paso de la sangre capilar a razón de 250 mL/min, hasta un valor crítico de $\dot{V}O_2$ se alcanza (Figura 17.1a). Esta crítica $\dot{V}O_2$ se conoce como el umbral anaeróbico.

Antes de alcanzar el umbral anaeróbico, el $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ se dice que es independiente de la oferta. Una vez $\dot{V}O_2$ cae por debajo de este valor crítico, $\dot{V}O_2$ disminuye rápidamente y los tejidos se ven obligados a ganar su energía por medios anaeróbicos – $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ ahora se dice que depende de la oferta.

Relevancia clínica: enfermedad crítica y suministro de oxígeno

En el paciente crítico, O_2 la oferta y la demanda son más complicadas.

Factores adicionales pueden aumentar significativamente el $\dot{V}O_{2\text{máx}}$:

Inflamación, sepsis y pirexia; Administración de fármacos adrenérgicos; Destete del ventilador; Intervenciones como fisioterapia; Afecciones como quemaduras, traumatismos y convulsiones.

Existe una relación alterada entre el $\dot{V}O_2$ y $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ en pacientes con sepsis grave o síndrome de dificultad respiratoria aguda. $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ se vuelve dependiente de la oferta a un nivel mucho mayor $\dot{V}O_2$ (Figura 17.1b) – la relación bifásica normal entre el $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ y $\dot{V}O_2$ ya no se observa. No está claro si este efecto es el resultado de críticas $\dot{V}O_2$ siendo mucho más alto de lo normal en enfermedades críticas o si los tejidos son menos capaces de extraer O_2 de la sangre.

La terapia temprana dirigida por objetivos tradicionalmente ha implicado la monitorización invasiva y el manejo hemodinámico agresivo de pacientes con riesgo de insuficiencia orgánica. Sin embargo, los resultados de los pacientes de los ensayos aleatorios más recientes han tenido resultados contradictorios (ver Lectura adicional).

Relevancia clínica: anestesia, consumo de oxígeno y suministro de oxígeno

En el período perioperatorio, el $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ es frecuentemente más alto que el valor de 'reposo' de 250 mL/min. Varios factores están implicados:

Cirugía;
Dolor y ansiedad;
Inflamación, sepsis y pirexia;
escalofríos postoperatorios;

sigue siendo alta debido al VPH. Esto da como resultado una mala perfusión alveolar y la muerte de los neumocitos. Los neumocitos necróticos forman una barrera (conocida como membrana hialina debido a su apariencia histopatológica) que dificulta la difusión y, por lo tanto, aumenta el VPH, lo que genera un círculo vicioso.

- **Neumonía.** El VPH aumenta la PVR de las arteriolas en la vecindad de los alvéolos hipóxicos, lo que dirige la sangre a los alvéolos mejor ventilados, lo que reduce el desajuste V/Q.
- **Alta altitud.** BajoPAGS_B produce hipoxia alveolar en todos los pulmones. El resultado es una vasoconstricción pulmonar generalizada y venoconstricción; la venoconstricción pulmonar está implicada en el desarrollo de edema pulmonar a gran altitud (capítulo 87).
- **Derivación del lóbulo superior en el edema pulmonar cardiogénico.** En la insuficiencia ventricular izquierda, la presión diastólica final del ventrículo izquierdo y la presión venosa pulmonar están elevadas. Debido al efecto de las zonas occidentales, la presión venosa pulmonar es mayor en las bases pulmonares que en los vértices; la mayor presión da como resultado la trasudación de líquido a través de la barrera alveolo-capilar (es decir, edema pulmonar). Los alvéolos basales se vuelven hipóxicos: el VPH desvía la sangre hacia los vértices mejor ventilados.

Mientras que el VPH es principalmente el resultado de alveolar hipoxia, se produce cierta vasoconstricción pulmonar en respuesta a la hipoxemia arterial. Algunos pacientes con hipoxemia arterial secundaria a enfermedad pulmonar crónica (p. ej., fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC) desarrollan hipertensión arterial pulmonar, que se cree que se debe a la diseminación del VPH. La hipertensión pulmonar resultante puede provocar insuficiencia ventricular derecha, conocida como cor pulmonale.

El VPH se modifica por varios factores:

- El VPH se ve potenciado por la acidosis y la hipercapnea.
- El VPH se reduce por alcalosis, hipocapnea, vasodilatadores (nitratos, nitroprusiato de sodio, NO), broncodilatadores y agentes anestésicos volátiles.

Relevancia clínica: el VPH y el anestesta

Al desviar la sangre de los alvéolos hipóxicos, el VPH reduce el desajuste V/Q. Por lo tanto, si se inhibe el VPH, puede producirse un desajuste de V/Q e hipoxemia.

Los anestésicos volátiles inhiben el VPH. En un paciente con neumonía, la inhibición intraoperatoria del VPH por agentes anestésicos volátiles puede causar una derivación significativa, lo que resulta en hipoxemia. Por suerte,

la inhibición significativa del VPH solo ocurre con los anestésicos volátiles de uso común por encima de 1 CAM (concentración alveolar mínima). nortezO tiene poco efecto sobre el VPH y los agentes intravenosos no tienen ningún efecto.

El VPH es importante en la anestesia de un solo pulmón. Sin HPV, la ventilación de un solo pulmón daría como resultado una incompatibilidad significativa de V/Q. El VPH redirige la sangre del pulmón no ventilado al pulmón ventilado, minimizando la hipoxemia.

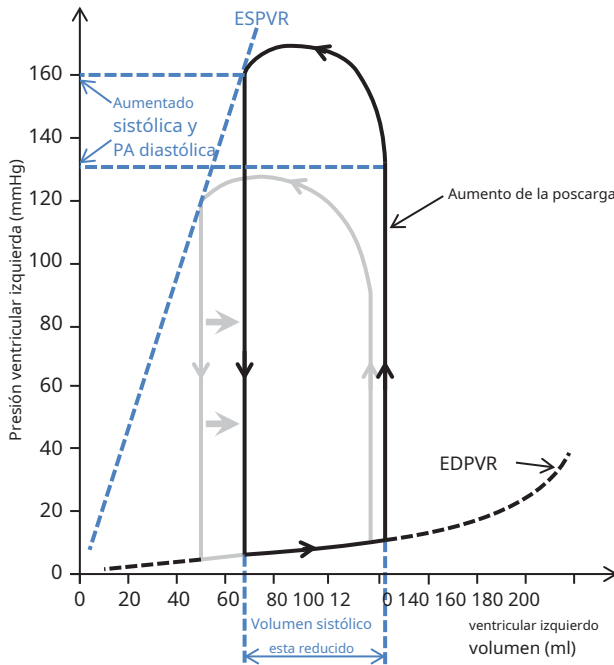
Relevancia clínica: presión positiva al final de la espiración, PVR y ventilación unipulmonar

La presión positiva al final de la espiración (PEEP) y la ventilación con presión positiva aumentan la presión alveolar, lo que lleva a la compresión de los capilares alveolares y, por lo tanto, a una RVP más alta. Esto puede ser un problema en la ventilación de un solo pulmón:

- En la posición lateral, el peso del mediastino y del pulmón no dependiente (superior) tiende a reducir el volumen del pulmón dependiente (inferior) ventilado. La atelectasia es más común en volúmenes pulmonares bajos, lo que lleva a un desajuste de V/Q e hipoxemia.
- Para contrarrestar esto, muchos anestesistas aplican PEEP al pulmón dependiente para prevenir la atelectasia. Sin embargo, si se aplica demasiada PEEP, la PVR del pulmón dependiente puede aumentar: la sangre se desvía hacia el pulmón no dependiente, lo que aumenta el desajuste V/Q y empeora la hipoxemia.
- En esta eventualidad, se puede aplicar presión positiva continua en las vías respiratorias al pulmón no dependiente a la misma presión que se aplica la PEEP al pulmón dependiente (p. ej., 5 cmH₂O). Esto aumenta la PVR del pulmón no dependiente, desviando la sangre de regreso al pulmón dependiente. El único problema con esta estrategia es que el volumen del pulmón no dependiente aumenta, lo que puede dificultar al cirujano (¡pero posiblemente menos que volver a la ventilación bipulmonar!).

Extrañamente, los pacientes con pulmones "normales" (es decir, buena espirometría preoperatoria) tienen más probabilidades de desarrollar hipoxemia con ventilación unipulmonar que los pacientes con una función pulmonar más deficiente (p. ej., aquellos con EPOC). La razón de esta paradoja no está demostrada con certeza, pero es probable que el atrapamiento de gases en pacientes con EPOC provoque una PEEP intrínseca, que aumenta el volumen del pulmón dependiente, reduce la atelectasia y mejora el emparejamiento V/Q.

(a) Aumento de la poscarga



(b) Aumento de la contractilidad

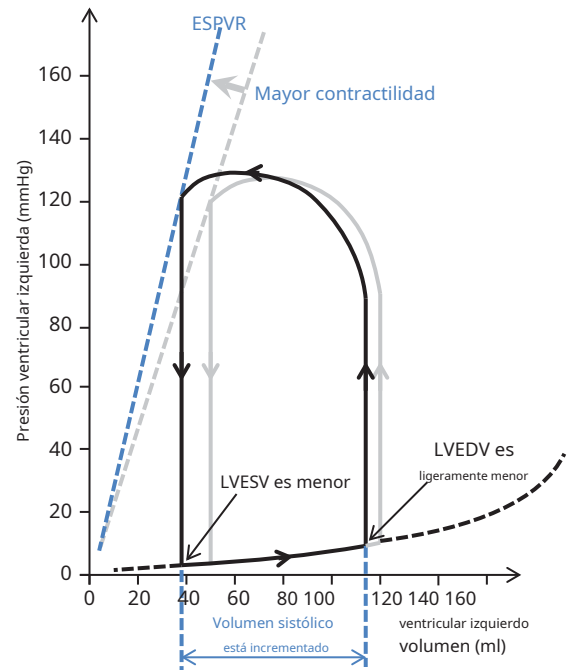


Figura 31.3 Efecto de (a) aumento de la poscarga y (b) aumento de la contractilidad en el ciclo de presión-volumen (PA = presión arterial).

de la línea de relación presión-volumen telesistólica (ESPVR) (Figura 31.3b).

El aumento de la fuerza de la contracción del miocardio expulsa sangre adicional, lo que da como resultado un LVESV más bajo. Tras la adición del retorno venoso, se reduce el LVEDV. Como la inotropía positiva disminuye LVESV más que LVEDV, el SV general aumenta.

¿Cómo se relaciona el bucle presión-volumen del ventrículo izquierdo con el trabajo cardíaco?

El trabajo mecánico del corazón se puede dividir en:

- **Trabajo externo** (o trabajo sistólico), la energía cinética gastada cuando la sangre es expulsada bajo presión desde el ventrículo. El área encerrada por el bucle de presión-volumen ventricular (es decir, presión-volumen) representa el trabajo externo realizado durante un solo ciclo cardíaco (Figura 31.4).
- **trabajo interno**, la energía gastada durante la contracción isovolumétrica. A veces se lo conoce como "trabajo de presión". Como no se produce acortamiento de los miofilamentos, la energía gastada durante la contracción isovolumétrica se convierte en energía térmica durante la diástole; es decir, la energía

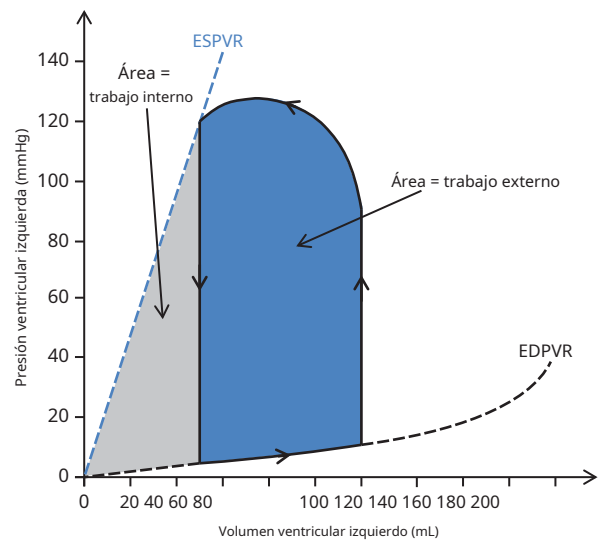


Figura 31.4 Trabajo externo e interno gastado durante el ciclo cardíaco.

gastado es energía potencial. El área encerrada dentro de la ESPVR, la EDPVR y las líneas de relajación isovolumétrica representa el trabajo interno.

Ecuación clave: ecuación de Hagen-Poiseuille

$$\Delta P \propto \frac{8Q\eta l}{\pi r^4}$$

donde ΔP es la caída de presión a lo largo del tubo, Q es el flujo, η es la viscosidad, l es la longitud del tubo y r es el radio.

La ecuación también se puede reorganizar para dar:

$$Q \propto \frac{\Delta P \pi r^4}{8\eta l}$$

La ley de Darcy establece: presión = flujo · resistencia; Así que si ΔP es presión y Q es flujo, entonces la resistencia al flujo es $8\eta l / \pi r^4$.

De acuerdo con la ecuación de Hagen-Poiseuille, el factor más importante que afecta el flujo es el radio del tubo, debido a su cuarta potencia. Por ejemplo, duplicar el radio produce un aumento de flujo de 16 veces. Sin embargo, la ecuación de Hagen-Poiseuille proporciona solo una aproximación del flujo, porque:

- **La caída de presión a lo largo del recipiente no es continua.** – tiene un componente pulsátil.
- **La sangre no se comporta como un fluido newtoniano.**
En cambio, su viscosidad varía con:
 - Tasa de flujo. Con un flujo sanguíneo bajo, hay una mayor interacción entre los glóbulos rojos (GR): se agregan en rouleaux, por lo que aumentando la viscosidad de la sangre, y por lo tanto la resistencia al flujo es mayor. A velocidades de flujo normales, la agregación se evita mediante residuos de ácido siálico con carga negativa en la superficie de los glóbulos rojos que repelen a otros glóbulos rojos.

- hematocrito. Las interacciones entre los glóbulos rojos significan que el hematocrito alto se asocia con una mayor viscosidad de la sangre en general. En la anemia, un hematocrito reducido aumenta el flujo sanguíneo; Se considera que un hematocrito de alrededor de 0,3 es el equilibrio óptimo entre el flujo sanguíneo y O_2 -capacidad de carga.
- Temperatura. La viscosidad aumenta a medida que la temperatura disminuye. Esto tiene cierta relevancia en cuidados intensivos: hasta hace poco, los pacientes se enfriaban después de un paro cardíaco y, por lo tanto, tenían una mayor viscosidad de la sangre. Por lo tanto, el flujo sanguíneo disminuyó en un momento en que el flujo ya puede ser bajo debido al shock cardiogénico coexistente.
- Efecto Fahraeus-Lindqvist. Con diámetros de vaso por debajo de 300 μm (es decir, arteriolas), los glóbulos rojos tienden a fluir hacia el centro del vaso, dejando el plasma en las paredes del vaso. Como el plasma tiene una viscosidad más baja que la sangre total, la se reduce la resistencia al flujo sanguíneo. Este efecto de Fahraeus-Lindqvist se opone a la tendencia de aumento de la resistencia a medida que disminuye el radio del vaso, especialmente en arteriolas y capilares.

Los vasos no son tubos rígidos uniformes..

- Los vasos no son uniformes. Pueden tener ramas, doblar las esquinas o estar estrechadas debido a placas ateroscleróticas o compresión externa. Estos factores aumentan el riesgo de turbulencia.
- Los vasos son distensibles. De acuerdo con la ecuación de Hagen-Poiseuille, un tubo rígido tiene una resistencia constante: por lo tanto, el flujo es proporcional a la presión (Figura 34.1).

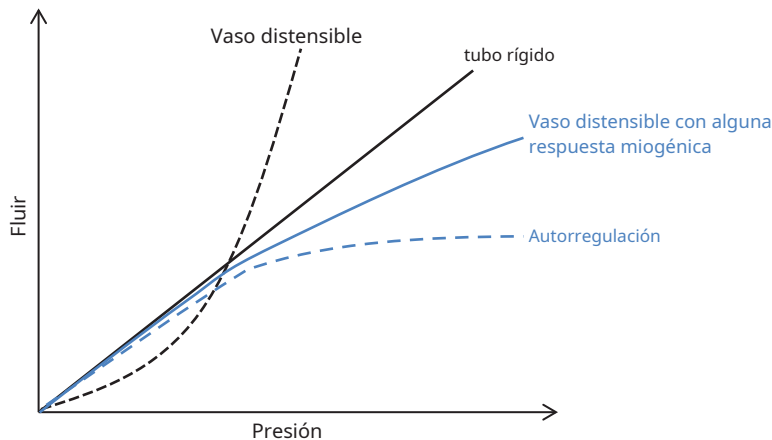
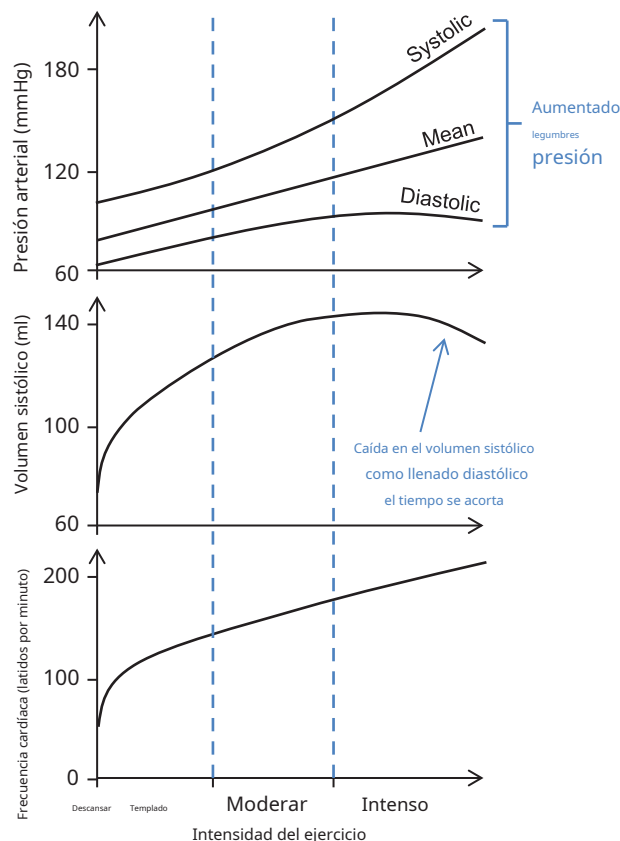


Figura 34.1 Comparación de vasos distensibles, tubos rígidos y respuesta miogénica.

(a) Cardiovascular changes with dynamic exercise



(b) Cambios respiratorios con el ejercicio

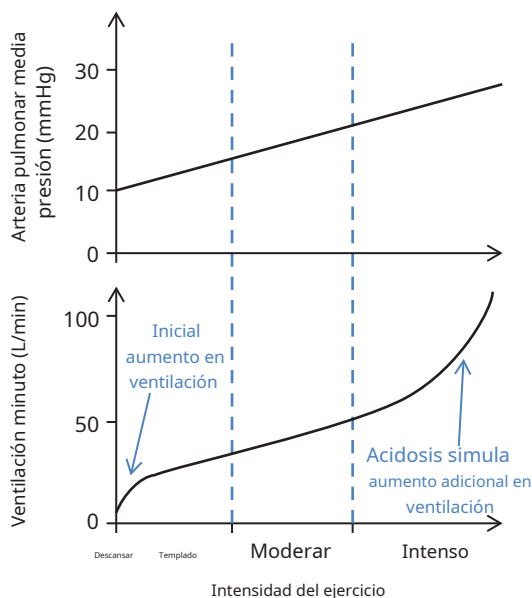


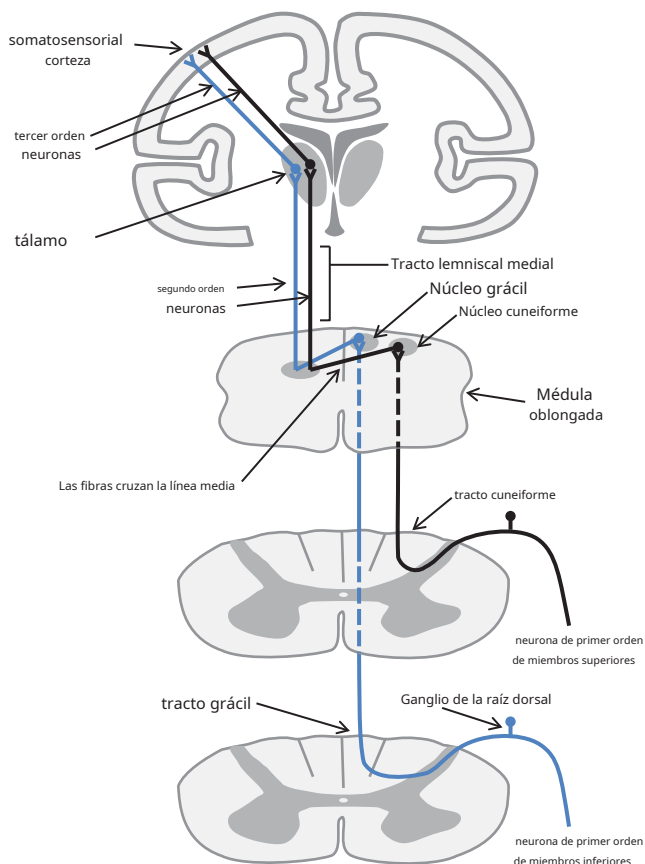
Figura 42.1 (a) cambios cardiovasculares con el ejercicio dinámico y (b) cambios respiratorios con el ejercicio.

- Cambios en el flujo sanguíneo regional. Mientras que el mayor aumento en el flujo de sangre es al músculo esquelético, el flujo de sangre a otros órganos también se altera durante el ejercicio:
 - El flujo sanguíneo coronario aumenta cinco veces para cumplir con el aumento de O_2 demanda de los miocitos cardíacos, desde un valor de reposo de 250 mL/min a 1250 mL/min.
 - El flujo de sangre a la piel aumenta sustancialmente para ayudar a la disipación del calor.
 - El flujo sanguíneo esplácnico cae sustancialmente durante el ejercicio.
 - El flujo sanguíneo renal cae, pero en menor medida que el flujo sanguíneo esplácnico, debido a una mecanismo de autorregulación más fuerte.
 - El flujo sanguíneo cerebral no se altera a ninguna intensidad de ejercicio.

– Sistema respiratorio.

- Un aumento sustancial en la ventilación por minuto, V_{mi} . En el ejercicio extenuante, O_2 el consumo puede aumentar desde un valor basal típico de 250 mL/min a 5000 mL/min; CO_2 la producción aumenta proporcionalmente. En pulmones sanos, el sistema respiratorio tiene una capacidad notable: V_{mi} aumenta en proporción a la intensidad del ejercicio hasta 20 veces, desde un nivel basal de 5 L/min hasta 100 L/min. Esto se compara con un aumento de cinco veces en CO por el sistema cardiovascular. Por lo tanto, el sistema respiratorio no suele ser el factor limitante en el rendimiento del ejercicio. El control de la ventilación se analiza en detalle en el Capítulo 22. En resumen:
 - Al comienzo del ejercicio, hay un rápido aumento en el VO_{mi} : tanto la frecuencia respiratoria como

(a) Columna dorsal-vía lemniscal medial



(b) Vía espinotalámica

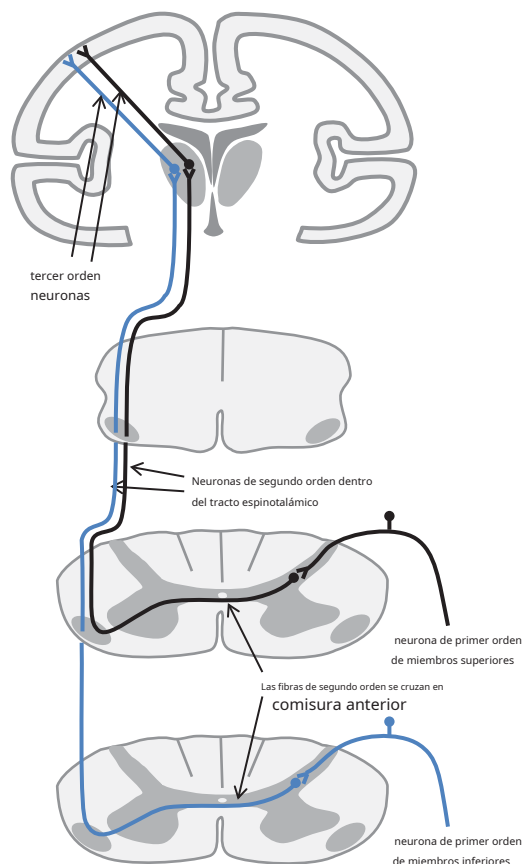


Figura 50.2 Las dos vías sensoriales principales: (a) columna dorsal-lemniscal medial y (b) espinotalámica.

- The axons of the second-order neurons decussate anterior to the central canal of the spinal cord, in an area called the anterior commissure, before ascending to the thalamus in the contralateral spinothalamic tract.

Relevancia clínica: pérdida sensorial disociada

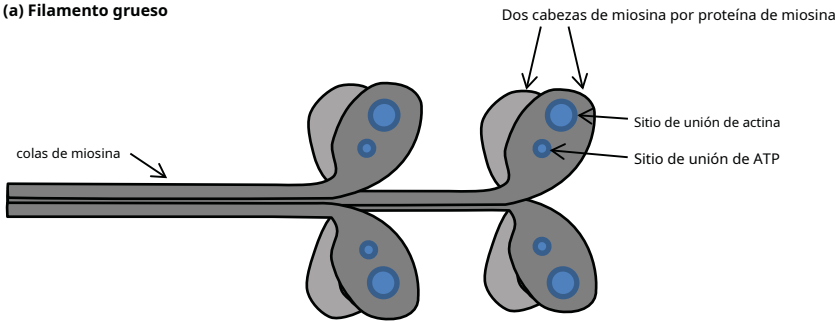
La pérdida sensorial disociada es un patrón relativamente raro de lesión neurológica que se caracteriza por la pérdida selectiva de la discriminación de dos puntos, el sentido de la vibración y la propiocepción sin pérdida del dolor y la temperatura, o viceversa. Esto se debe a los diferentes puntos de decusación de los tractos DCML y espinotalámicos. Las causas de la pérdida sensorial disociada incluyen:

- **Síndrome de Brown-Séquard**, en el que una hemisección de la médula espinal provoca motor ipsilateral

weakness, ipsilateral loss of two-point discrimination, proprioception and vibration sensation with contralateral loss of pain and temperature sensation below the level of the lesion (see Figure 50.4). Hemi-section of the cord may be the result of trauma (e.g. a gunshot wound), inflammatory disease (e.g. multiple sclerosis) or by local compression: spinal cord tumour or infection (e.g. tuberculosis).

- **Syringomyelia**, una afección en la que el canal central de la médula espinal se expande con el tiempo (denominado siringe), destruyendo las estructuras circundantes. Los axones del tracto espinotalámico que se decusan en la comisura anterior suelen ser los primeros en dañarse. La consecuencia clínica es la pérdida de la sensibilidad al dolor y la temperatura a nivel de la siringe, que suele afectar a los miembros superiores, con conservación de la

(a) Filamento grueso



(b) Filamento delgado

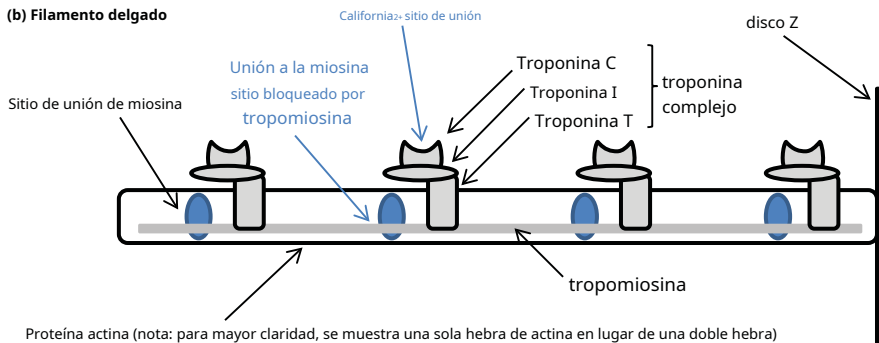


Figura 54.2 Estructura de (a) el filamento grueso y (b) el delgado.

por seis filamentos delgados en una disposición aproximadamente hexagonal

- **Filamento delgado.** Cada filamento delgado está compuesto por tres proteínas: la proteína contráctil actina y las proteínas reguladoras tropomiosina y troponina (Figura 54.2b):

- actina es una proteína globular que forma cadenas que se retuercen en hebras dobles. Cada filamento delgado contiene alrededor de 300 a 400 moléculas de actina con sitios de unión a miosina espaciados regularmente a lo largo de su longitud.
- tropomiosina es una cadena proteica fibrosa que se encuentra en el surco entre las dos hebras de actina. La tropomiosina obstruye el acceso al sitio de unión de la miosina, evitando la formación de puentes cruzados entre la actina y la miosina.
- Troponina. Este complejo proteico se encuentra a intervalos regularmente espaciados a lo largo de la cadena proteica de tropomiosina. El complejo de troponina está formado por tres subunidades:

- Troponina T une el complejo de troponina a la tropomiosina (de ahí 'T').

- Troponina I tiene un papel incierto. Puede inhibir la actividad de miosina ATPasa (de ahí 'I').

- Troponina C contiene el Ca^{2+} sitio de unión (de ahí 'C' para Ca^{2+}). Unión de Ca^{2+} a la troponina C hace que la tropomiosina ruede más profundamente en el surco de actina, lo que descubre el sitio de unión de la miosina, lo que permite que se formen puentes cruzados entre la actina y la miosina.

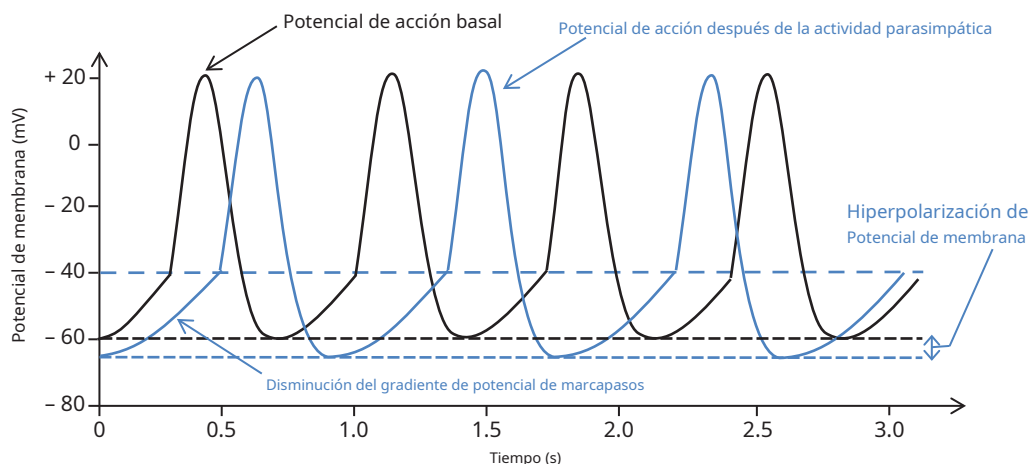
¿Qué se entiende por 'acoplamiento de excitación-contracción'?

El acoplamiento excitación-contracción se refiere a los procesos que vinculan la despolarización de la membrana de la célula muscular con el inicio de la contracción del miocito.

Al igual que las neuronas, el sarcolema tiene propiedades excitables:

- El potencial de membrana en reposo del miocito suele ser de -90 mV (capítulo 51).
- El sarcolema tiene la capacidad de disparar potenciales de acción (ver Capítulo 52): la actividad sináptica en la placa terminal motora provoca la despolarización del

(a) Estimulación parasimpática: la frecuencia cardíaca disminuye



(b) Estimulación simpática: aumenta la FC

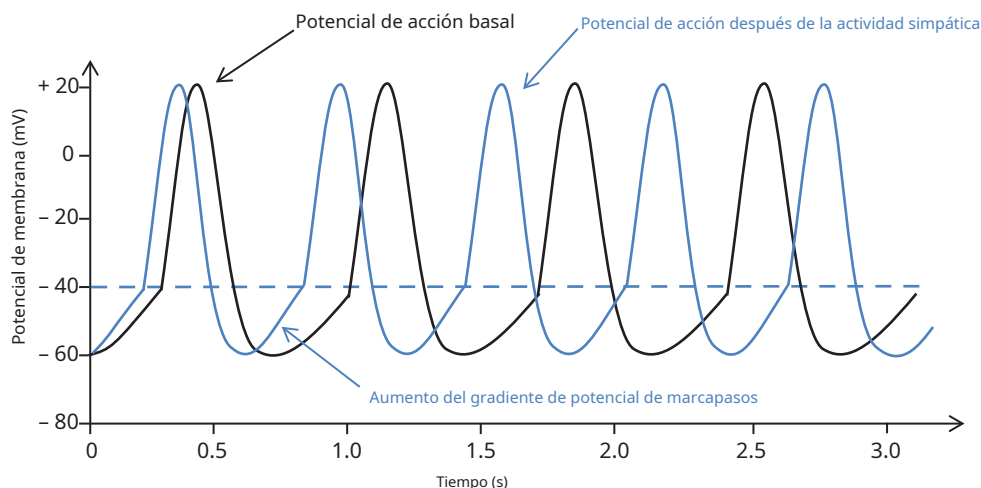


Figura 57.5 Los efectos de la actividad del sistema nervioso (a) parasimpático y (b) simpático sobre el potencial de acción del marcapasos.

- **inmunológico.** Los anestésicos locales pueden causar alergia, especialmente los anestésicos locales a base de ésteres cuyo metabolito, el ácido para-aminobenzoico, es especialmente alergénico. La alergia puede ser local (urticaria) o sistémica (anafilaxia).
- **toxicidad del SNC.** Las altas concentraciones plasmáticas de anestésico local pueden provocar toxicidad en el SNC, que se produce en dos fases:
 - Fase excitatoria. Inicialmente, bloqueo de Na^+ canales en las interneuronas inhibitorias provoca fenómenos excitatorios: tinnitus, parestesias peribucales, convulsiones.

- Fase depresiva. Esto es seguido por el bloqueo de Na^+ canales en las interneuronas excitatorias, lo que resulta en una depresión global del SNC: coma, depresión respiratoria.
- **Toxicidad cardíaca.** Además de Na^+ canales, anestésicos locales bloquean K^+ y Ca^{2+} canales en el corazón. Los signos iniciales de cardiotoxicidad son los de depresión miocárdica directa y bradicardia; una concentración plasmática más alta puede conducir a una fibrilación ventricular refractaria. Los puntos importantes a tener en cuenta son:

enteroquinasa, dando como resultado tripsina, una poderosa peptidasa. Luego, la tripsina escinde tanto el quimotripsinógeno como el tripsinógeno, lo que da como resultado quimotripsina y más tripsina. El proceso en el que la tripsina cataliza la formación de más tripsina se denomina autocatálisis y, una vez iniciado, da como resultado un aumento exponencial de la actividad de la peptidasa y, por lo tanto, debe controlarse (consulte el recuadro a continuación).

- **α -amilasa pancreática.** Esto cataliza la hidrólisis de polisacáridos grandes a polímeros de carbohidratos más pequeños, como el almidón a maltosa. No tiene actividad contra el polisacárido celulosa.
- **Lipasa pancreática.** Esto cataliza la hidrólisis de los triglicéridos de la dieta a ácidos grasos libres y 2-monoglicéridos.

Relevancia clínica: pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda es la inflamación del páncreas, que da lugar a un amplio espectro de enfermedades, desde una enfermedad leve y autolimitada hasta una enfermedad fulminante con disfunción multiorgánica. Hay muchas causas de pancreatitis aguda, las más comunes son el alcohol y los cálculos biliares.

Cualquiera que sea el precipitante, el problema es la activación inapropiada de proenzimas dentro del páncreas. El tripsinógeno se activa para producir tripsina, que

luego se somete a autocatálisis para producir más tripsina. La tripsina también activa otras proenzimas pancreáticas, como la profosfolipasa A.2 y proelastasa. Una de las características de la pancreatitis aguda grave es la necrosis hemorrágica del páncreas:

- Fosfolipasa A2 digiere los fosfolípidos de la membrana celular pancreática, causando necrosis.
- La elastasa digiere las paredes de los vasos sanguíneos y provoca hemorragias.

A medida que se digieren las células pancreáticas, se liberan mediadores inflamatorios (principalmente factor de necrosis tumoral- α e interleucina-1), lo que provoca un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave. La lipasa pancreática se libera en el intersticio, donde digiere la grasa retroperitoneal; la necrosis hemorrágica retroperitoneal resultante es la causa del signo de Gray Turner (decoloración de los flancos) y el signo de Cullen (decoloración periumbilical).

La porción inorgánica del jugo pancreático es producida por las células ductales. HCO_3^- es un componente esencial del jugo pancreático: neutraliza el ácido gástrico que ingresa al duodeno. Sin secreción de HCO_3^- , muchas de las enzimas pancreáticas se desnaturalizarían por el ambiente ácido. HCO_3^- La síntesis utiliza la enzima anhidrasa carbónica (CA) de manera similar a la secreción de ácido gástrico (Figura 64.1):

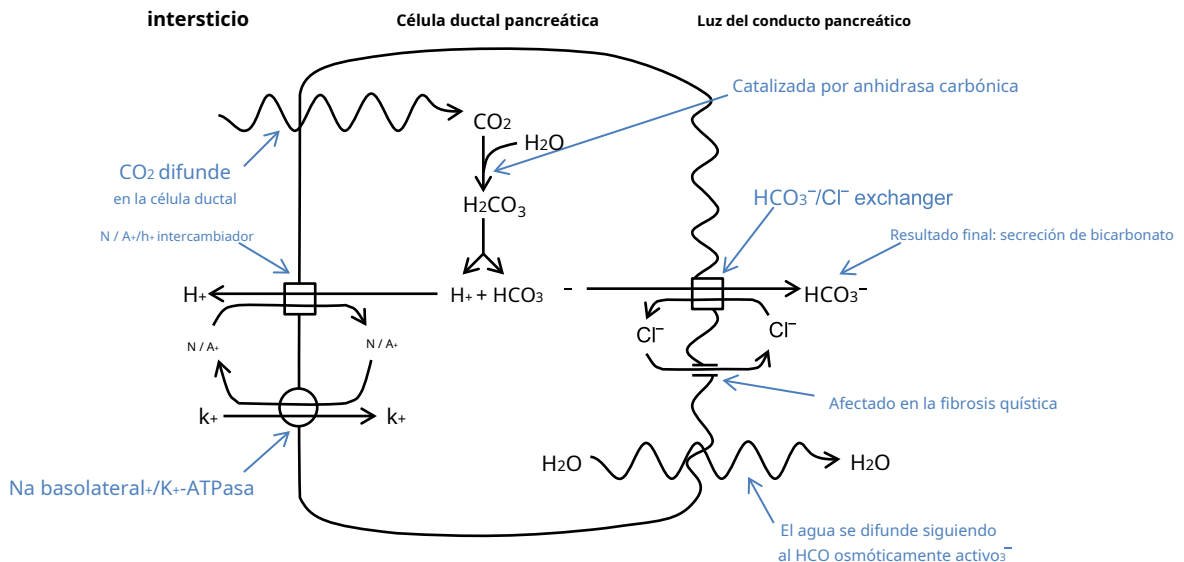


Figura 64.1 HCO_3^- síntesis en las células ductales pancreáticas.

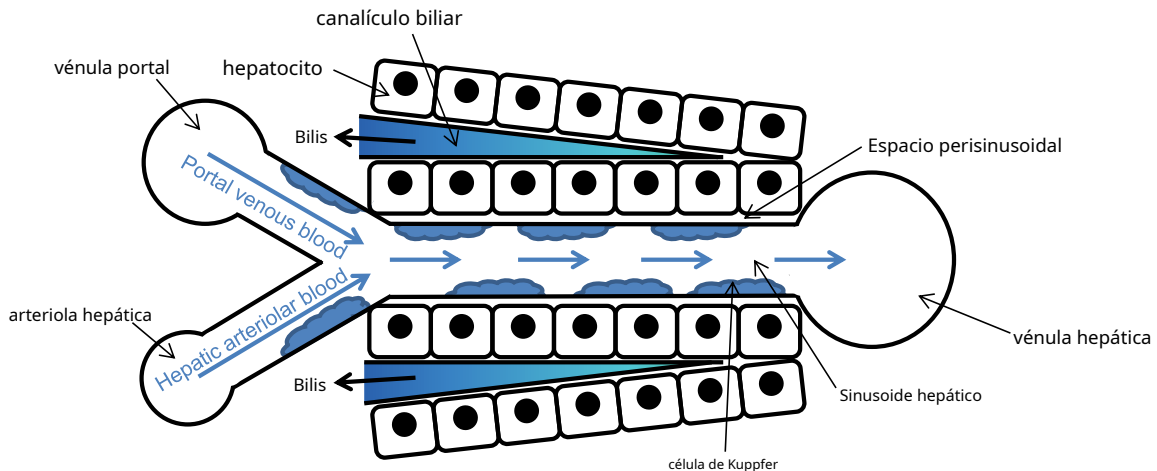


Figura 65.2 Hepatocitos, canalículos y sinusoides.

más susceptibles a la lesión hipóxica. La necrosis centrolobulillar se encuentra a menudo en la biopsia hepática de pacientes con sepsis grave complicada por disfunción hepática.

- **Metabolismo de fármacos.** La zona 3 es el sitio principal del metabolismo de los fármacos; Los metabolitos tóxicos producidos por el sistema enzimático del citocromo P450 pueden dañar los hepatocitos locales. La zona 3 es el sitio de acumulación del tóxico paracetamol. metabolito NORTE-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI) en sobredosis de paracetamol.

La hepatitis por halotano ejemplifica las dos anteriores. Después de la exposición al halotano, un paciente puede desarrollar dos tipos de lesiones en los hepatocitos:

- **Hepatitis por halotano tipo I** se caracteriza por un aumento posoperatorio leve y transitorio de las enzimas hepáticas séricas. El halotano se metaboliza en zonas 2 y 3 por el citocromo P450, generalmente a través de una vía oxidativa que da como resultado el metabolito ácido trifluoroacético. Una pequeña cantidad de el metabolismo ocurre a través de una vía reductora;

esto se ve favorecido por el entorno relativamente hipóxico de la zona 3. Esta vía reductora genera radicales libres, que dañan los hepatocitos.

- **Hepatitis por halotano tipo II** es una rara complicación de la anestesia con halotano con una mortalidad del 50%. Se cree que el mecanismo es autoinmune: los metabolitos de trifluoroacetilo se unen a las proteínas de los hepatocitos en la zona 3, formando un complejo de hapteno que activa el sistema inmunitario. Se producen anticuerpos que se dirigen a estos complejos de hepatocitos y metabolitos, lo que da como resultado una necrosis centrolobulillar masiva e insuficiencia hepática fulminante.

Otras lecturas

K. Barret. Fisiología Gastrointestinal, 2ª edición. Nueva York, McGraw-Hill Education, 2013.

JA Hinson, DW Roberts, LP James. Mecanismos de necrosis hepática inducida por paracetamol. Handb Exp Pharmacol 2010; **196**: 369-405.

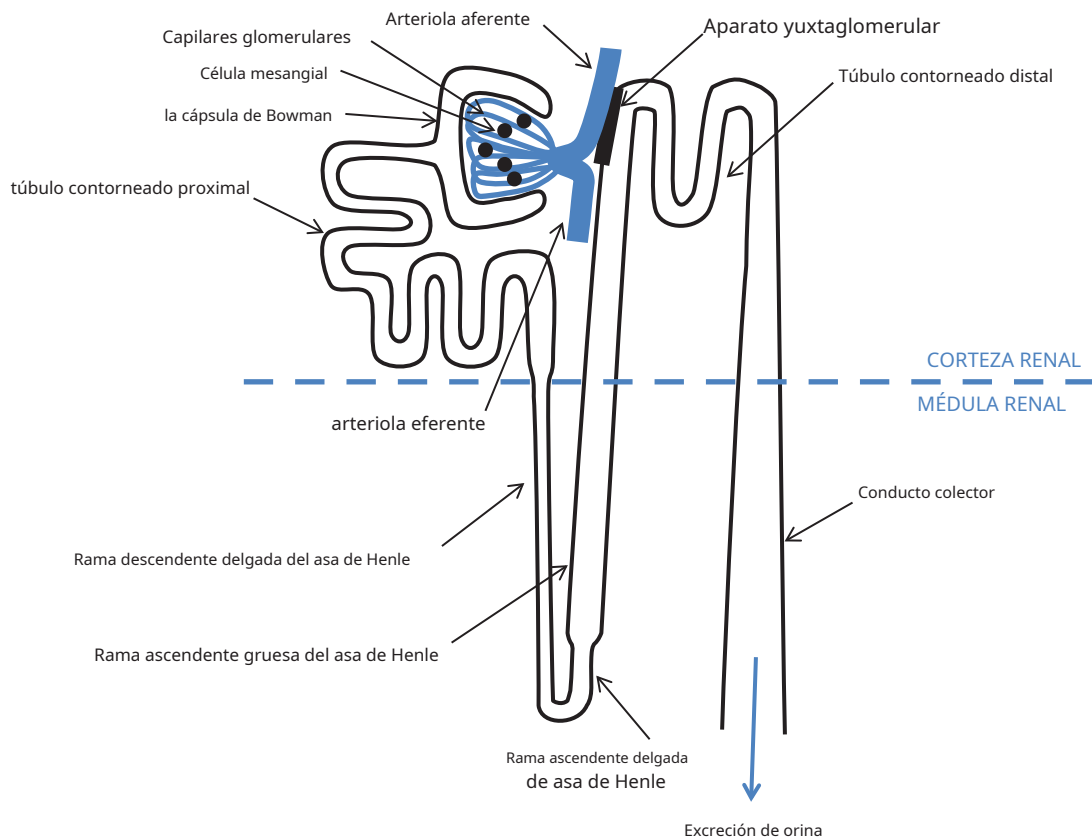


Figura 67.1 Estructura de una nefrona.

El suministro de sangre arterial de la nefrona es único:

- El árbol arterial renal se divide como de costumbre para dar arteriolas aferentes, que a su vez se dividen para dar origen a los capilares glomerulares. Estos capilares luego se unen para formar arteriolas eferentes.
- Al variar las resistencias relativas de las arteriolas aferentes y eferentes, se puede modificar la presión hidrostática capilar glomerular, que es la principal fuerza impulsora de la filtración glomerular. Por lo tanto, la filtración glomerular es controlable (capítulo 68).
- Los vasos rectos son un conjunto adicional de arteriolas que surgen de las arteriolas eferentes, cuya función es suministrar sangre a la médula renal. Los vasa recta también tienen una característica inusual: descienden con la rama ascendente de la LOH y ascienden con la rama descendente, proporcionando un flujo de sangre a contracorriente. Esta disposición en contracorriente es necesaria para generar los altos gradientes de concentración de solutos de la médula renal (capítulo 69).

Es importante tener en cuenta que esta anatomía da como resultado una corteza renal bien vascularizada, pero un suministro de sangre relativamente pobre a la médula renal. Esta última característica evita el lavado de solutos del intersticio medular que se requieren para la reabsorción de agua.

¿Qué es el aparato yuxtaglomerular?

El DCT se repliega para quedar anatómicamente muy cerca de su glomérulo correspondiente. En este punto se ubican un grupo de células especializadas que forman el aparato yuxtaglomerular, que consta de tres componentes:

- Células granulares, Ubicado dentro de la pared de la arteriola aferente, cuya función es la secreción de renina.
- Células de la mácula densa, Situado en la unión de la DCT y la rama gruesa ascendente de la LOH. Las células de la mácula densa detectan el Na^+ tubular y Cl^- concentración.
- Células mesangiales extraglomerulares. Estos interactúan con la mácula densa a través de una señalización purinérgica.

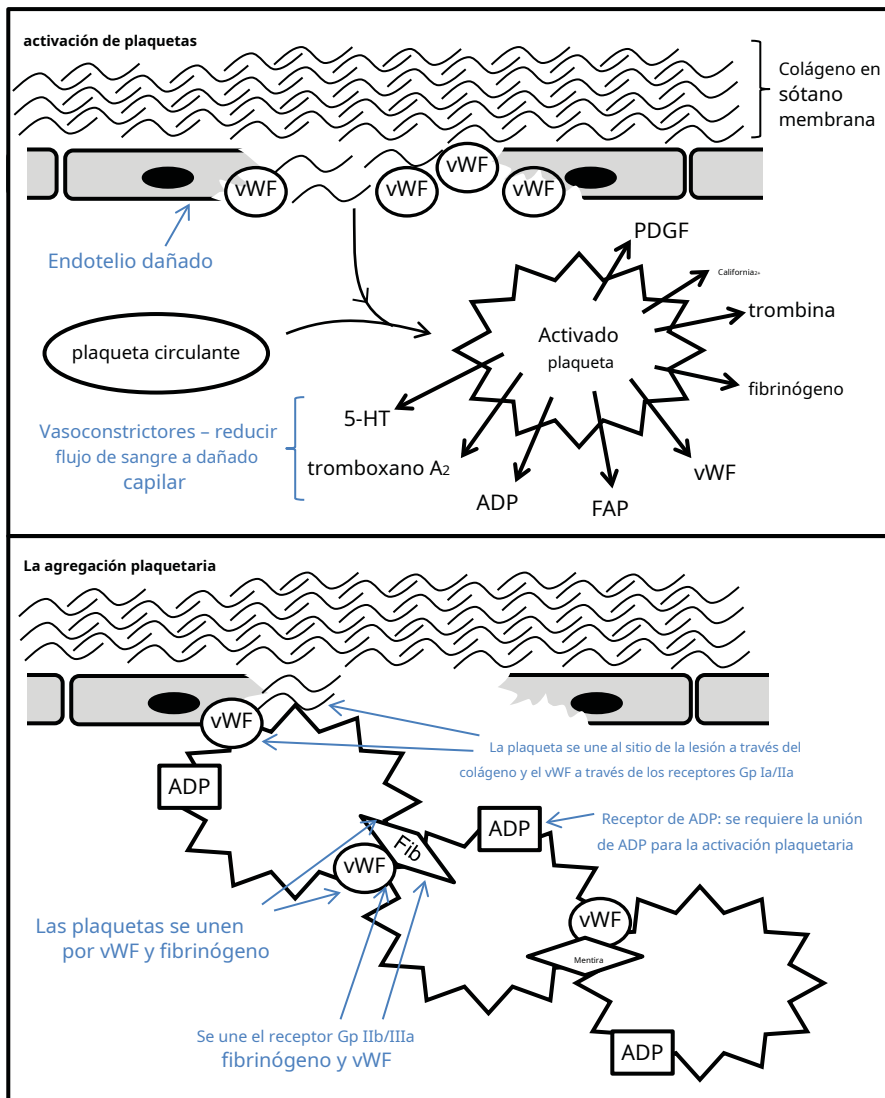


Figura 72.1 Activación y agregación plaquetaria.

Relevancia clínica: fármacos antiplaquetarios

Los medicamentos antiplaquetarios se prescriben comúnmente para pacientes con riesgo de trombosis arterial, como aquellos con infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Los fármacos antiplaquetarios actúan a través de diferentes mecanismos, cada uno dirigido a una parte diferente del mecanismo de activación y agregación plaquetaria:

- **Inhibidores de la ciclooxigenasa (COX);** por ejemplo, aspirina. tromboxano A₂ es un potente activador plaquetario y vasoconstrictor producido a partir de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, un proceso que

es catalizada por la enzima COX. Al mismo tiempo, las células endoteliales producen PGI₂, un inhibidor plaquetario también catalizado por la COX. El equilibrio entre el tromboxano A₂ e IGP₂ determina si se forma un coágulo. La aspirina es un inhibidor irreversible no específico de la COX que evita que las plaquetas produzcan tromboxano A₂ y las células endoteliales de producir PGI₂. Sin embargo, como las plaquetas no contienen núcleo, la COX permanece inhibida durante toda su vida útil (aproximadamente 7 días). Por el contrario, endotelial

de plasma y midiendo el tiempo de formación del coágulo. El índice internacional normalizado (INR) es la proporción del PT de un paciente en comparación con el PT promedio de una muestra de control. El PT evalúa principalmente el factor de coagulación VII de la vía extrínseca, junto con los factores de coagulación II, X y el fibrinógeno de la vía común final. El PT se prolonga por:

- Disminución de la síntesis hepática de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K: II, VII, IX y X. Esto puede ser el resultado de la terapia con warfarina (antagonismo de la vitamina K), deficiencia de vitamina K (p. ej., malabsorción de grasas) o enfermedad hepática.
- DIC debido al consumo de factores de coagulación.
- **Activado tiempo de tromboplastina parcial (APTT)**, una prueba de la vía intrínseca. La prueba consiste en añadir fosfolípidos y un activador (p. ej., sílice) a una muestra de plasma y medir el tiempo que tarda en coagular. El APTT evalúa principalmente los factores de coagulación VIII, IX, XI y XII de la vía intrínseca y los factores de coagulación II, X y fibrinógeno de la vía común. El TTPA se prolonga por:
 - Terapia con heparina no fraccionada a través de la activación de la antitrombina III (que inactiva los factores Xa y la trombina). Las heparinas de bajo peso molecular son demasiado pequeñas para activar la antitrombina III de manera eficaz, y en lugar de ello inactivan directamente el factor Xa. Por lo general, el APTT no se prolonga.
 - hemofilia (deficiencia de factor VIII), enfermedad de Christmas (deficiencia de factor IX) y enfermedad de von Willebrand (deficiencia de vWF).
 - DIC debido al consumo de factores de coagulación.

Además, existen otras pruebas menos utilizadas que pueden estar indicadas en determinadas circunstancias:

- **tiempo de trombina (TT)**, una prueba de la ruta común final. Se añade trombina al plasma y se mide el tiempo de coagulación. TT prueba la interacción entre la trombina y el fibrinógeno y se prolonga en la deficiencia de fibrinógeno (por ejemplo, debido a CID).
- **tiempo de sangrado**. Se hace una incisión estándar y se mide el tiempo para detener el sangrado; es decir, el tiempo que tarda en formarse un tapón de plaquetas eficaz. El tiempo de sangrado es, por lo tanto, una prueba de plaquetas.

función. Esta prueba rara vez se realiza, ya que no ayuda a predecir el sangrado quirúrgico.

Relevancia clínica: anticoagulantes orales

La terapia con anticoagulantes orales se usa más comúnmente en las siguientes situaciones clínicas:

- **Fibrilación auricular** para prevenir la embolización sistémica; por ejemplo, accidente cerebrovascular isquémico;
- **La trombosis venosa profunda** y embolia pulmonar, incluso después de una artroplastia de miembros inferiores;
- **Válvulas cardíacas metálicas** para prevenir la embolización sistémica.

Hasta hace relativamente poco tiempo, solo un anticoagulante oral era de uso común: la warfarina. La warfarina es un derivado de la cumarina que actúa inhibiendo la síntesis de la vitamina K y, por lo tanto, reduce la producción de los factores de coagulación II, VII, IX y X dependientes de la vitamina K y las proteínas C y S. La warfarina se une en un 99 % a las proteínas, lo que significa que puede ser desplazado fácilmente por otros fármacos altamente ligados a proteínas, lo que lleva a un aumento del efecto anticoagulante. La warfarina también es metabolizada por las enzimas del citocromo P450 del hígado; las variaciones en el efecto anticoagulante se deben a diferencias genéticas en la actividad de P450, así como a alimentos y fármacos que son cometabolizados por P450. Por lo tanto, la warfarina debe controlarse de cerca mediante muestras de sangre y pruebas del PT (o INR). A pesar de esto, quedan algunas ventajas de la terapia con warfarina. Su fácil reversibilidad hace que, en caso de hemorragia potencialmente mortal (p. ej., hematoma intracraneal), los efectos anticoagulantes de la warfarina pueden revertirse rápidamente mediante la administración de vitamina K y una dosis precalculada de concentrado de complejo de protrombina. También se cree que es más seguro en caso de insuficiencia renal grave. La warfarina es el único anticoagulante oral autorizado para válvulas cardíacas metálicas.

Los anticoagulantes orales directos (DOAC) se han vuelto ampliamente utilizados para la anticoagulación tanto a corto como a largo plazo. Se prefieren los DOAC debido a su farmacocinética favorable con dosis fijas, interacciones fármaco-fármaco reducidas y falta de requisitos de seguimiento. Los DOAC en uso actual son:

- **Inhibidores directos de trombina**, como dabigatrán;
- **Inhibidores directos del factor Xa**, como rivaroxabán, apixabán y edoxabán.

Tradicionalmente, la desventaja de los DOAC ha sido su reversibilidad en caso de hemorragia potencialmente mortal en comparación con la warfarina. Los DOAC se asocian con menos sangrado intracraneal que la warfarina, aunque pueden tener una mayor incidencia de sangrado gastrointestinal. Los efectos anticoagulantes de

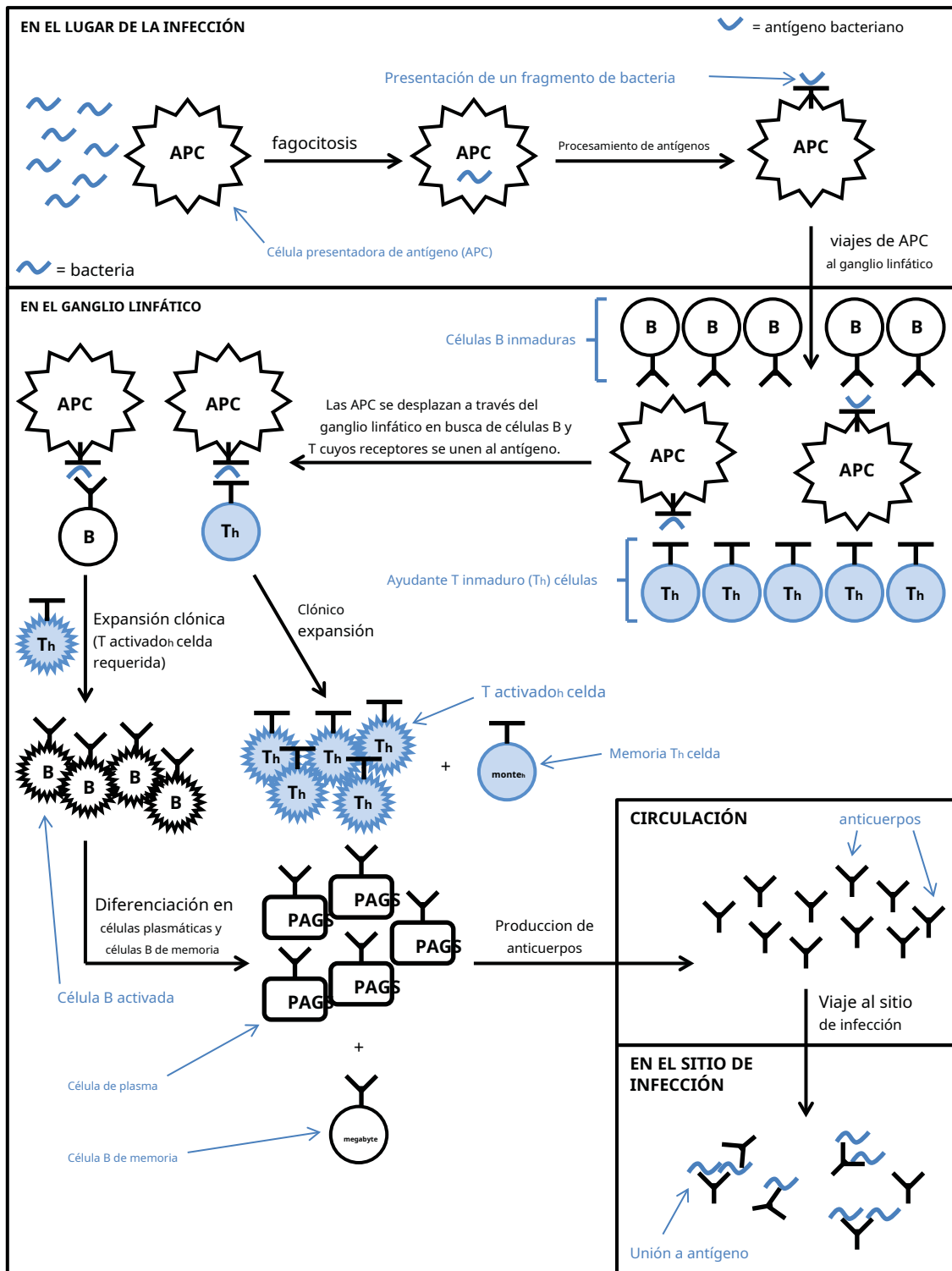


Figura 75.1 Los pasos involucrados en la producción de anticuerpos.

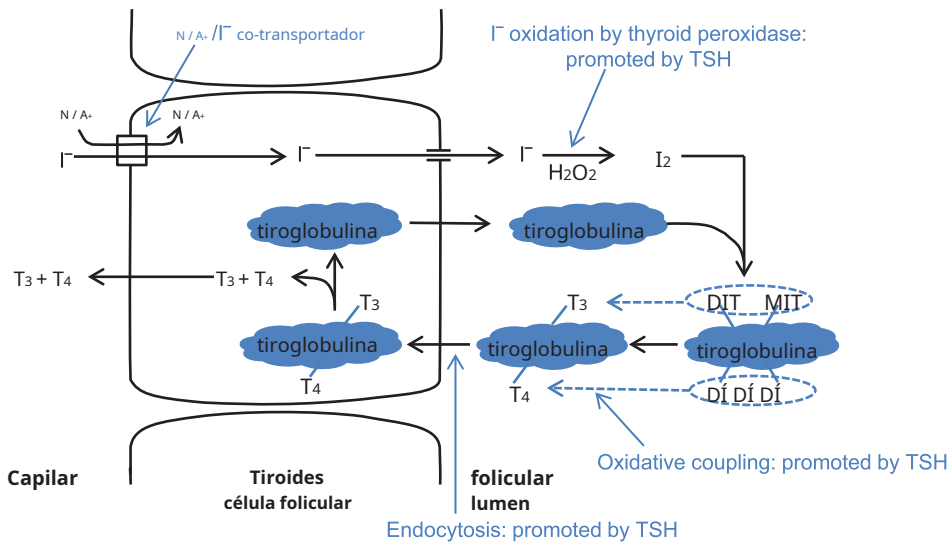


Figura 81.1 Mecanismo de síntesis de la hormona tiroidea.

almacenado dentro de la tiroides. La captación de yo^- es estimulada por la hormona estimulante de la tiroides (TSH). I^- se difunde a través de la célula folicular y hacia la luz folicular.

- **I^- oxidación.** como yo^- es relativamente inerte, debe ser oxidado al yodo más reactivo (I_2) por la peroxidasa tiroidea que involucra peróxido de hidrógeno (H_2O_2), reacción que es promovida por la TSH.
- **I_2 reacción con tirosina.** Una vez sintetizado,² reacciona con los residuos de tirosina de la proteína tiroglobulina circundante. La tirosina se puede yodar en una o dos posiciones, dando como resultado monoyodotirosina (MIT) o diyodotirosina (DIT), respectivamente.
- **Acoplamiento oxidativo.** Luego se acoplan dos de las moléculas de tirosina yodadas. Si se unen dos moléculas de DIT, el compuesto resultante es T_4 ; si MIT está acoplado a DIT, el resultado es T_3 . Este acoplamiento oxidativo de los residuos de tirosina es promovido por la TSH.

El resultado final de este proceso es una pequeña T_3 y T_4 moléculas dispersas por toda la proteína tiroglobulina grande.¹ Se estima que la glándula tiroides contiene una reserva suficiente de T_3 y T_4 para cumplir con los requisitos del cuerpo durante 1 a 3 meses. En respuesta a la TSH, las gotitas de tiroglobulina son endocitosis por

las células foliculares. Dentro de la célula folicular, T_3 y T_4 se separan de la tiroglobulina y se liberan a la circulación.

¿Cómo se regula la concentración plasmática de hormonas tiroideas?

La TSH tiene múltiples funciones tanto en la síntesis como en la liberación de hormonas tiroideas. La TSH es liberada por el lóbulo anterior de la hipófisis en respuesta a la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de tirotropina (TRH; véase el capítulo 80). A su vez, la liberación de TRH se controla a través de un circuito de retroalimentación negativa: T_3 , la hormona tiroidea biológicamente activa, inhibe la liberación de TRH en el hipotálamo. T_3 se une en gran medida a proteínas; sólo la fracción libre es capaz de inhibir el hipotálamo.

Las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides suelen ser el resultado de una disfunción de la glándula tiroides:

- **hipotiroidismo** más comúnmente resulta de la tiroiditis de Hashimoto, una enfermedad autoinmune de la glándula tiroides en la que los anticuerpos se dirigen contra la peroxidasa tiroidea o tiroglobulina. El resultado es una reducción en T_3 y T_4 secreción. En respuesta, el hipotálamo y el lóbulo anterior de la glándula pituitaria aumentan su secreción de TRH y TSH, respectivamente; una TSH alta normalmente implica hipotiroidismo.
- **Hipertiroidismo** se debe más comúnmente a la enfermedad de Graves, una condición autoinmune que

¹ Esta es la razón por la cual la tiroglobulina a menudo se denomina coloide; es decir, una sustancia dispersa dentro de otra sustancia.

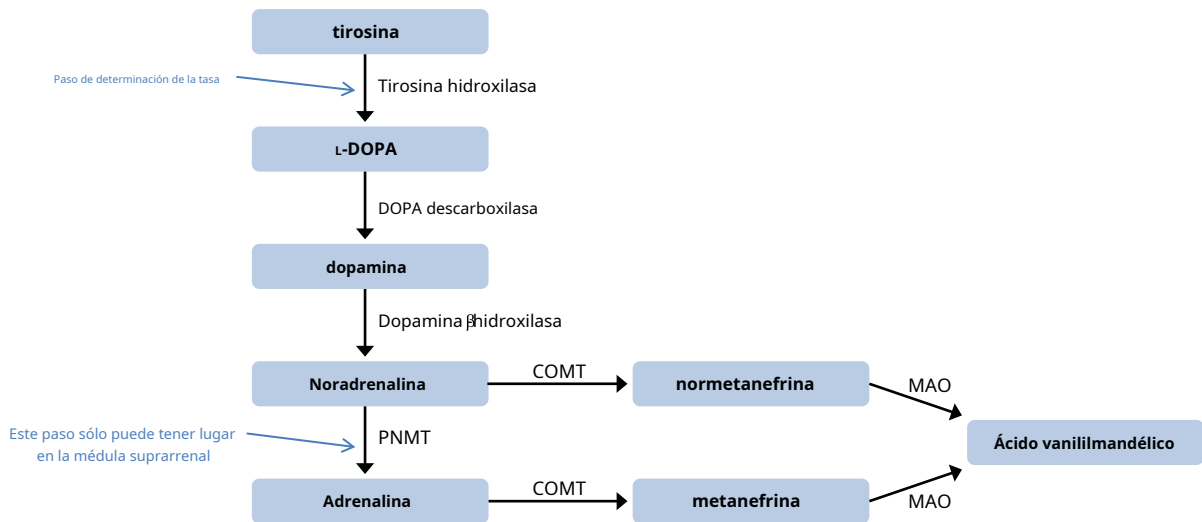


Figura 81.3 Vía sintética catecolaminérgica.

- La tirosina se incorpora al citoplasma de las células cromafines, donde se convierte en γ -3,4-dihidroxifenilalanina (γ -DOPA). Este es el paso determinante de la velocidad de la síntesis de catecolaminas.
- γ -DOPA se convierte en dopamina.
- La dopamina se convierte en noradrenalina.
- La noradrenalina se convierte en adrenalina por la enzima feniletanolamina NORTE-metil transferasa (PNMT). Esta enzima solo está presente en las células cromafines de la médula suprarrenal. Por lo tanto, aunque la noradrenalina puede ser sintetizada en otros lugares (p. ej., terminaciones nerviosas simpáticas), la adrenalina sólo puede sintetizarse dentro de la médula suprarrenal.
- Luego, la noradrenalina y la adrenalina se empaquetan en gránulos, que también contienen ATP, cromogranina A y péptidos opioides como la metenkefalina.

¿Cómo se controla la secreción de catecolaminas?

Mientras que las hormonas de la corteza suprarrenal están controladas por bucles de retroalimentación negativa, las catecolaminas de la médula suprarrenal se secretan en respuesta a la actividad del sistema nervioso simpático; no hay control de retroalimentación negativa de la secreción de catecolaminas.

La secreción de catecolaminas tiene lugar de la siguiente manera:

- En respuesta a diversos estímulos (ejercicio, trauma, dolor, hipovolemia, hipoglucemia, hipotermia y ansiedad), se generan potenciales de acción en el

nervios simpáticos preganglionares que terminan en las células cromafines de la médula suprarrenal.

- Al igual que otras neuronas simpáticas preganglionares (capítulo 59), la acetilcolina (ACh) se libera desde el botón terminal.
- La ACh activa los receptores nicotínicos en la membrana celular cromafínica, aumentando el Na^+ de la membrana celular y K^+ permeabilidad, lo que resulta en una despolarización neta.
- La despolarización de la membrana abre Ca^{2+} dependiente de voltaje canales; la entrada de Ca^{2+} en las células cromafines desencadena la exocitosis de los gránulos que contienen catecolaminas, liberando adrenalina y noradrenalina en la circulación.

Es importante tener en cuenta que la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal no se produce de forma aislada: forma parte de una respuesta nerviosa simpática más amplia que incluye una liberación extensa de noradrenalina en las terminales nerviosas simpáticas.

¿Cuáles son los efectos fisiológicos de la adrenalina y la noradrenalina?

Los efectos fisiológicos más importantes de la adrenalina son:

- **Metabólico.** La adrenalina estimula la glucogenólisis, que a su vez aumenta la glucosa plasmática concentración. Los ácidos grasos libres se liberan del tejido adiposo y los aminoácidos se liberan del músculo esquelético.

Hipertrofia y aumento del trabajo del ventrículo izquierdo.

- Enfermedad coronaria: aumento de la incidencia de cardiopatía isquémica debido a hipertensión sistémica, dislipidemia y diabetes mellitus. Es importante tener en cuenta que los síntomas de la estenosis significativa de las arterias coronarias pueden estar enmascarados por la inactividad física.
- Circulación del lado derecho: los cambios en el sistema respiratorio descritos anteriormente estimulan la vasoconstricción pulmonar hipóxica, lo que conduce a hipertensión pulmonar y aumento del trabajo del ventrículo derecho. Esto puede provocar hipertrofia e insuficiencia ventricular derecha (cor pulmonale).
- sistema venoso: mayor riesgo de tromboembolismo venoso. Los compresores intermitentes para pantorrillas se deben utilizar durante y después de la operación hasta que el paciente tenga una movilidad adecuada.

- **Gastrointestinal:**

- Reflujo gastroesofágico es común debido a la menor incompetencia esofágica y al aumento de la presión intragástrica. La anestesia general se asocia con un mayor riesgo de aspiración.
- hepatobiliar: aumento de la prevalencia de la enfermedad de cálculos biliares y la esteatohepatitis no alcohólica.

- **Endocrino:** el estado de inflamación crónica de bajo grado favorece la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemia.

- **musculoesquelético:** existe una mayor prevalencia de osteoartritis (OA) y gota en los obesos. Como era de esperar, existe una asociación definitiva entre la OA en las articulaciones que soportan peso y la obesidad. Curiosamente, también hay una mayor prevalencia de OA en las articulaciones que no soportan peso (por ejemplo, las de la mano) en personas obesas, lo que sugiere que el mecanismo para el desarrollo de la OA no es puramente biomecánico, y posiblemente el estado de bajo grado de la inflamación juega un papel.

- **Morfológico:**

- Aspectos prácticos: la obesidad aumenta la dificultad de una serie de procedimientos prácticos, incluidos el acceso venoso, la anestesia regional y el acceso quirúrgico. Los torniquetes de las extremidades pueden no ajustarse adecuadamente.

- Supervisión: un manguito de presión arterial no invasivo en la parte superior del brazo puede tener un ajuste deficiente y, por lo tanto, no ser confiable. En cambio, el manguito de presión arterial se puede colocar en el antebrazo o la pantorrilla o se puede requerir una línea arterial invasiva.
- Posicionamiento y levantamiento de un paciente inconsciente es más difícil y requiere una mayor cantidad de personal. Es posible que se requiera equipo especial, como una ayuda de posicionamiento para intubación, un colchón flotante, una mesa de operaciones bariátrica y/o una cama bariátrica.

¿Cuál es el papel de la leptina en el control del apetito?

El control del apetito es complejo e involucra una serie de hormonas. Se sabe que la leptina y la colecistoquinina suprimen el apetito, mientras que varios agentes estimulan el apetito: la grelina (una hormona peptídica producida en el intestino), la insulina y los neurotransmisores dopamina y serotonina.

La leptina es una hormona peptídica secretada por las células adiposas que actúa en el hipotálamo para inhibir el hambre. La leptina está involucrada en un circuito de retroalimentación negativa que tiene como objetivo mantener las reservas de grasa corporal: cuanto mayor sea el número de células adiposas presentes, mayor será la secreción de leptina, que actúa para inhibir el apetito. Sin embargo, los niveles de leptina son paradójicamente elevados en pacientes obesos: el hipotálamo se vuelve resistente a la leptina circulante y no produce sensación de saciedad.

Relevancia clínica: farmacocinética y obesidad

En los pacientes obesos, la farmacocinética de muchos fármacos se altera como resultado del aumento de los lípidos corporales, la reducción de la masa corporal magra (LBM) y la disminución del agua corporal total.

- **Absorción:** el vaciado gástrico puede aumentar o disminuir; La absorción subcutánea es disminuido debido al suministro deficiente de sangre; el acceso intravenoso puede ser difícil de lograr; la vía intramuscular puede fallar si las agujas son demasiado cortas.
- **Distribución:** hay un mayor volumen de distribución (V_d) para fármacos liposolubles como midazolam, fentanilo, propofol y tiopentona. Para estos agentes, se debe usar el peso corporal ideal (IBW) o LBM en lugar del peso corporal total (TBW) al calcular las dosis de bolo del fármaco. Para fármacos hidrófilos, como los relajantes musculares no despolarizantes, V_d es relativamente sin cambios -