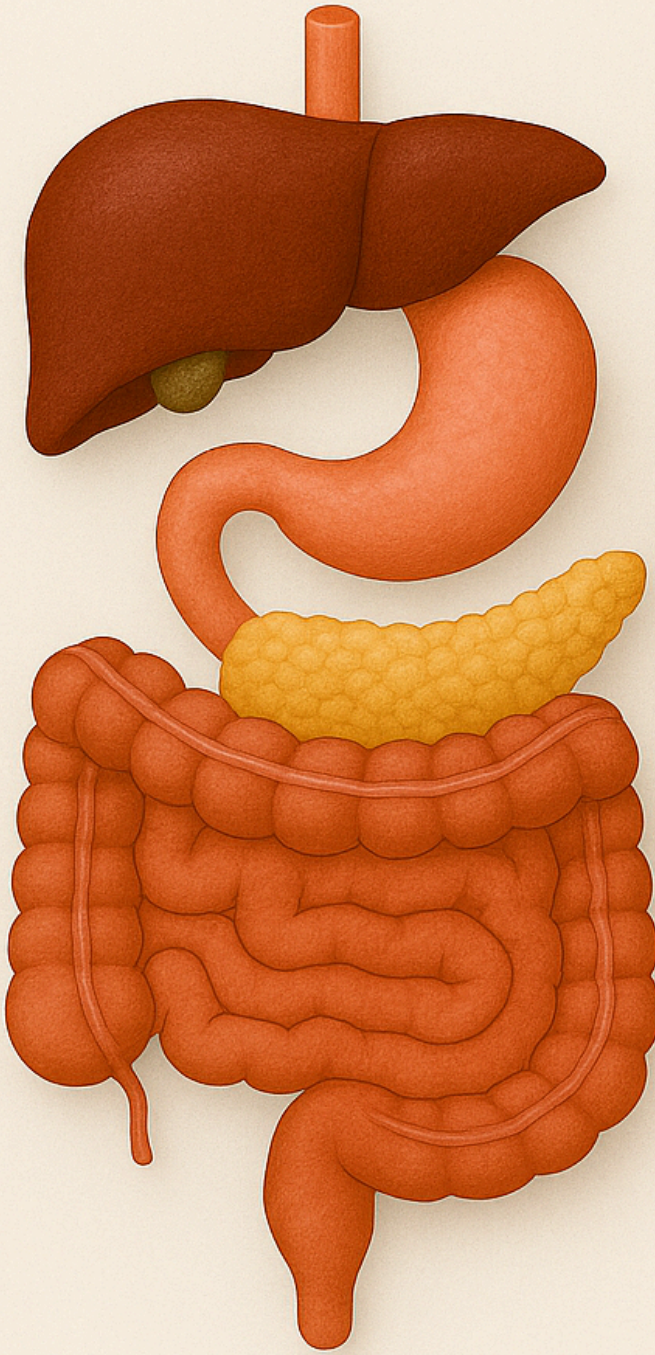
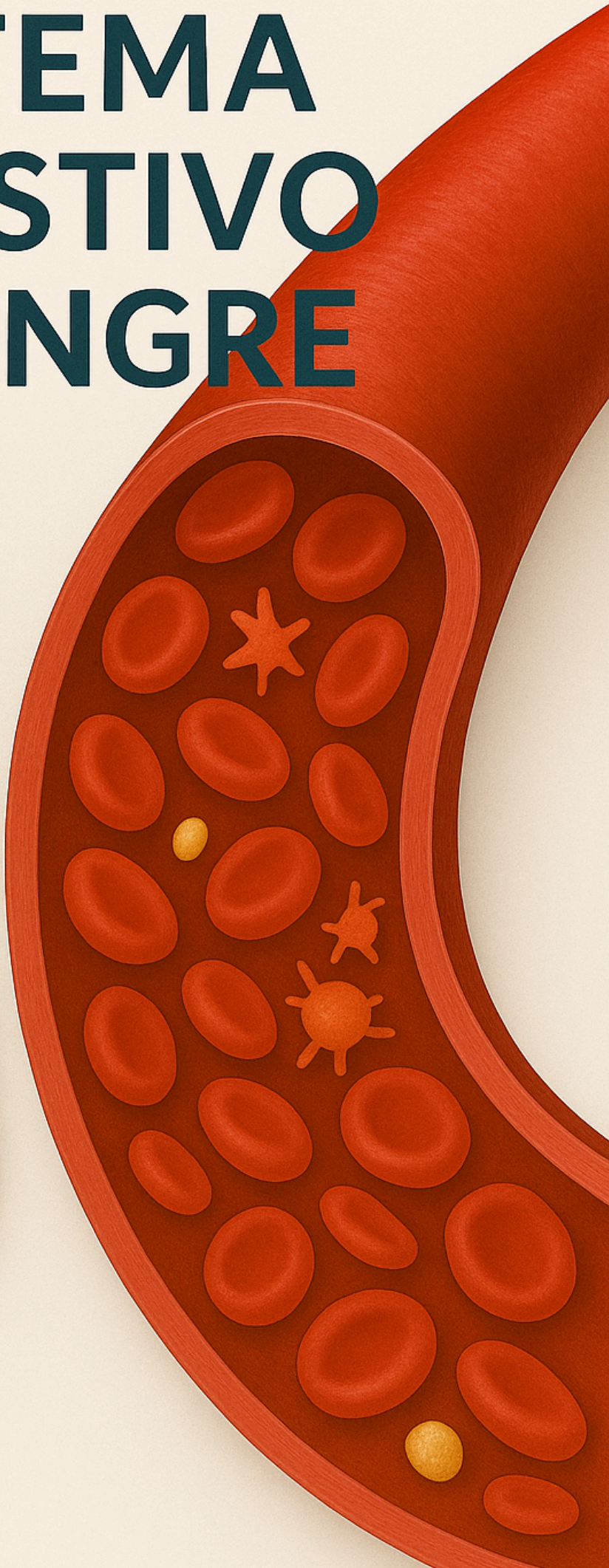
SISTEMA DIGESTIVO Y SANGRE





Fisiología II: Sangre

Características y composición de la sangre.

Compartimentos líquidos del organismo:

- LIC: Líquido intracelular(⅔)
- LEC: Líquido extracelular(⅓)
    - L. intersticial: Está en los alrededores de la célula(¼)
    - Plasma: Se localiza en los vasos sanguíneos. 3L. Hay una mayor concentración de proteínas en el plasma que en el líquido intersticial, fundamental para mantener el plasma dentro de los vasos sanguíneos y evitar la formación de edemas.

Compartimento	Volumen Aproximado (L)	Descripción	Principales Iones	Sistemas Tampón Principales
Líquido Intracelular (LIC)	25-30 L	Líquido dentro de las células, contiene proteínas y enzimas esenciales para el metabolismo celular.	K^+, Mg^{2+}, HPO_4^{2-}, proteínas	**Sistema fosfato ($H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$)**, proteínas (ej. hemoglobina)
Líquido Extracelular (LEC)	15-20 L	Líquido fuera de las células, transporta nutrientes, oxígeno y desechos entre células y sangre.	Na^+, Cl^-, HCO_3^-, Ca^{2+}	**Sistema bicarbonato (HCO_3^-/H_2CO_3)**, proteínas plasmáticas
- Plasma Sanguíneo	3-3.5 L	Parte líquida de la sangre, transporta células, hormonas, nutrientes y productos de desecho.	Na^+, Cl^-, HCO_3^-, K^+, proteínas	**Sistema bicarbonato**, proteínas (albúmina), **sistema fosfato**
- Líquido Intersticial	10-12 L	Rodea las células y permite el intercambio de sustancias entre sangre y tejidos.	Na^+, Cl^-, HCO_3^-	**Sistema bicarbonato** (menos proteínas que el plasma)
- Líquido Transcelular	~1-2 L	Líquidos especializados como el cefalorraquídeo, sinovial, pleural y peritoneal.	Variable según el tipo de líquido	Depende del tipo de líquido (ej. el LCR tiene proteínas y bicarbonato)

La sangre es un tejido muy particular dado que es líquido. Está en contacto con todos los tejidos y tiene función circulatoria. Tiene mucha importancia diagnóstica dado que la muestra es de toma sencilla.

La **volemia** es la cantidad de sangre en nuestro cuerpo(5 L). Es el 8% del peso corporal. Depende del peso y de la complexión del individuo.
Factores como el embarazo(retención de líquidos)(hipovolemia), deporte extremo(hipervolemia), la altitud…

Características físicas de la sangre:

- Color rojo: Tonalidad distinta según el grado de oxigenación. La sangre arterial tiene un rojo más brillante que la sangre venosa, que es granate. El oxígeno portado por la hemoglobina es lo que da el color.
- Sabor salado
- Olor metálico
- pH regulado entre 7.35-7.45
- Temperatura: 38ºC
- Viscosidad mayor que la del agua. El hematocrito aumenta la viscosidad, un aumento exponencial puede generar un trombo.

Característica	Valor Aproximado	Descripción
Volumen (volemia)	4.5-6 L (adultos)	Varía según el peso, sexo y estado de hidratación.
Color	Rojo brillante (arterial), rojo oscuro (venoso)	Debido a la hemoglobina y su nivel de oxigenación.
pH	7.35 - 7.45	Ligeramente alcalino, regulado por tampones como bicarbonato y proteínas.
Densidad	1.050 - 1.060 g/mL	Mayor que la del agua debido a la presencia de células y proteínas.
Viscosidad	3-5 veces la del agua	Depende del hematocrito y el contenido de proteínas.
Temperatura	~38°C	Un poco más alta que la temperatura corporal debido al metabolismo.
Osmolaridad	~290-300 mOsm/L	Determinada por solutos como Na^+, glucosa y proteínas.
Hematocrito	Hombres: 40-54% Mujeres: 37-47%	Proporción de glóbulos rojos en la sangre total.
Concentración de hemoglobina	Hombres: 13-18 g/dL Mujeres: 12-16 g/dL	Proteína encargada del transporte de oxígeno.

Componentes de la sangre(Elementos formes)

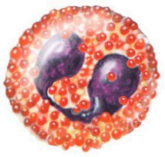
1. Glóbulos rojos/eritrocitos/hematíes(4-5.5·10^6). Es el transportador de gases, CO2 y O2.
2. Glóbulos blancos o leucocitos (4000-7000/mm3). Función defensiva e inflamatoria.
    a. Granulados
        i. Neutrófilos
        ii. Eosinófilos
        iii. Basófilos
    b. No granulados
        i. Linfocitos
        ii. Monocitos
3. Plaquetas o trombocitos(150000-350000/mm3). Primera fase de la coagulación.

Células Sanguíneas

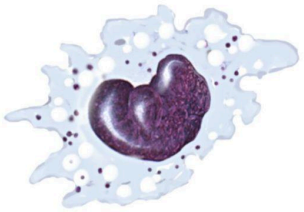
Monocito

Linfocito

Neutrófilo


Eosinófilo

Basófilo


Macrófago

Eritrocito

Plaquetas

Funciones del plasma:

- Transporte: Transporta gases(una mínima cantidad), transporte de nutrientes, transporte de sustancias de deshecho(hígado)(úrea, creatinina…), transporte de hormonas…
- Regulación del medio interno(homeostasis): Regulación del pH, de la presión coloidosmótica y de la temperatura.
- Protección: Contiene disuelto anticuerpos y participa en la segunda fase de la coagulación mediante las proteínas de la coagulación(redes de fibrina).

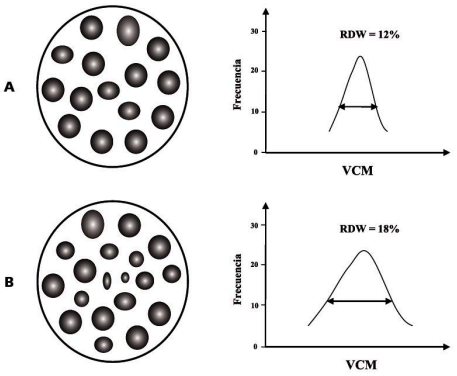
La diferencia entre suero y plasma se puede entender a través de la centrifugación de sangre.

- Plasma: Se obtiene cuando la sangre se centrifuga con un anticoagulante. El líquido resultante es amarillo y contiene factores de coagulación como el fibrinógeno.
- Suero: Se obtiene cuando la sangre se deja coagular sin anticoagulante y luego se centrifuga. El líquido resultante también es amarillo, pero no contiene factores de coagulación debido a que se han consumido durante la formación del coágulo.

Característica	Plasma	Suero
Factores de coagulación (Fibrinógeno, protrombina, etc.)	Presentes	Ausentes
Método de obtención	Centrifugación con anticoagulante	Centrifugación sin anticoagulante (después de la coagulación)
Uso clínico	Pruebas de coagulación, transfusiones	Pruebas serológicas, bioquímicas e inmunológicas
Aspecto	Líquido amarillento	Líquido amarillento (puede ser más claro)

Conceptos clave:
Datos que proceden del hematíe:

- Hematocrito: Porcentaje de eritrocitos respecto al resto de la sangre. En hombres se encuentra en torno al 45-47% y en mujeres en torno al 43-45%. Uno bajo es anémico, en uno alto hay un alto porcentaje de probabilidad de trombo y luego isquemia.
- Velocidad de sedimentación. Velocidad a la que los eritrocitos pierden la carga y se unen entre si, apilan en sangre con anticoagulante. 12mm/primera hora. Los aumentos se deben a un aumento de proteínas(inflamaciones, tumores, infarto agudo de miocardio, etc). Este dato no ofrece un diagnóstico pero sirve de alerta.
- Volúmen corpuscular medio(VCM): Volúmen promedio de cada eritrocito. Valores normales de 80 a 100 fl.
- Hemoglobina corpuscular media(HCM): Es la cantidad de Hb de cada eritrocito. Valores normales de 27 a 33 pg.
- Concentración de hemoglobina corpuscular media(CHCM): Cantidad de hemoglobina en 100 ml de eritrocitos
- RDW(red blood cell distribution): Mide la distribución poblacional de hematíes, la amplitud de la distribución eritrocitaria y el ancho de distribución de eritrocitos. Es una medida de la anisocitosis o irregularidad de los hematíes. Su valor normal es del 14%.



<u>Leucocitos</u>
<u>Insertar tabla</u>

Leucocitosis: Aumento de leucocitos.
Leucopenias: Menor número total de leucocitos.

<u>Plaquetas</u>

- PDW: Distribución de tamaños de las plaquetas.

El análisis de los parámetros celulares de la sangre se le conoce como hemograma.

Parámetro	Valor de Referencia	Unidad
Glóbulos rojos (eritrocitos)	Hombres: 4.7 - 6.1 / Mujeres: 4.2 - 5.4	millones/µL
Hemoglobina (Hb)	Hombres: 13.8 - 17.2 / Mujeres: 12.1 - 15.1	g/dL
Hematocrito (Ht)	Hombres: 40 - 52% / Mujeres: 37 - 47%	%
VGM (Volumen Globular Medio)	80 - 100	fL (femtolitros)
HCM (Hemoglobina Corpuscular Media)	27 - 33	pg (picogramos)
CHCM (Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media)	32 - 36	g/dL
Glóbulos blancos (leucocitos)	4,000 - 11,000	células/µL
Neutrófilos	40 - 70%	%
Linfocitos	20 - 40%	%
Monocitos	2 - 10%	%
Eosinófilos	1 - 6%	%
Basófilos	< 1%	%
Plaquetas	150,000 - 450,000	células/µL

Tema 2: Componentes y funciones del plasma

5L de sangre -> Plasma 3L(5% del peso corporal)

- Agua(90-92%)
- Elementos orgánicos e inorgánicos(10%)
    - Inorgánicos: MANTIENEN LA OSMORALIDAD
        - Iones(Na…)
        - Moléculas inórganicas
        - Gases
    - Orgánicos:
        - Proteínas
        - Glucosa y ácido láctico
        - Lípidos
        - Vitaminas
        - Hormonas
        - Elementos de deshecho
        - Enzimas

Propiedades del plasma:

- Color: Rojo si ha habido hemólisis, oparecesente, turbio, si hay mucha concentración de lípidos.
- Osmolaridad (280-300 mOsmo/L). Habla de la cantidad de hidratación.
- Presión oncótica: 25-28 mmHg. Retiene al agua dentro de los vasos. su falta puede ocasionar un edema.
- Viscosidad: 1.8(La de agua es 1)

Funciones del plasma:

- Mantener el pH
- Mantener la presión oncótica y el volúmen intravascular.
- Mantener la osmolaridad.
- Funcionar como medio de transporte.
- Participar en procesos de transporte(γ globulinas)
- Participar en la coagulación.

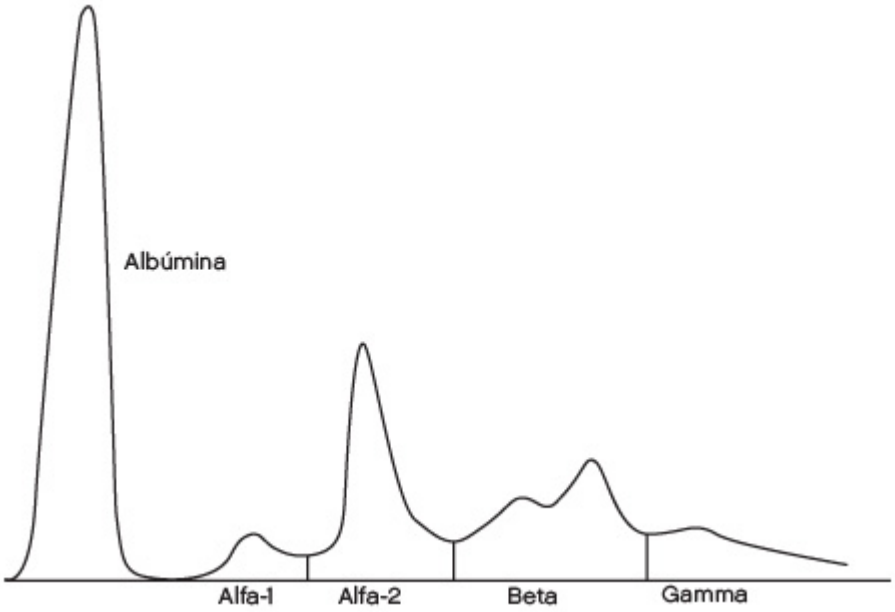
Electrolitos del plasma:

Electrolito	Valor de Referencia	Unidad	Función Principal
Sodio (Na^+)	135 - 148	mEq/L	Regula el equilibrio de líquidos y la presión arterial.
Potasio (K^+)	3.5 - 5.3	mEq/L	Esencial para la función muscular y cardíaca.
Calcio (Ca^{2+}) Total	8.5 - 10.5	mg/dL	Importante para los huesos, la coagulación y la contracción muscular.
Magnesio (Mg^{2+})	1.5 - 2.6	mEq/L	Participa en la función nerviosa y muscular.
Cloro (Cl^-)	95 - 107	mEq/L	Mantiene el equilibrio ácido-base y la hidratación.
Bicarbonato (HCO_3^-)	22 - 26	mEq/L	Regula el equilibrio ácido-base en la sangre.
Fosfatos (PO_4^{3-})	2.0	mEq/L	Importante para la producción de energía y la salud ósea.
Sulfatos (SO_4^{2-})	1.0	mEq/L	Contribuye a la detoxificación y metabolismo celular.

Proteínas del plasma: 6-8 g/dL. Son de síntesis hepática(exceptuando órganos del sistema inmune).
Son las responsables de mantener el agua dentro de la sangre, de la presión oncótica, responsables del 15% de la capacidad amortiguadora(tampón), realizan transporte de sustancias en sangre(albúmina).
Clasificación de las proteínas(o fracciones)(se obtiene de manera electroforética):

- Albúminas: 60%
- Globulinas:
    - α 1
    - α 2
    - β
    - γ.

Grupo	Subtipo	Valor de Referencia	Función Principal
Albúmina	-	3.5 - 5.0 g/dL	Mantiene la presión oncótica y transporta sustancias.
α-globulinas	α_1-globulinas	Variable	Aumentan en procesos inflamatorios agudos, neoplasias, infartos y necrosis. Ejemplos: **α_1-antitripsina** (protege tejidos contra la elastasa), **α_1-glicoproteína ácida** (modula la inflamación), **α-fetoproteína** (marcador tumoral, elevada en cáncer de hígado y testículo).
α-globulinas	α_2-globulinas	Variable	Aumentan en inflamación crónica, ictericia, síndrome nefrótico, tuberculosis y neoplasias. Ejemplos: **α_2-macroglobulina** (inhibidor de proteasas), **haptoglobina** (transporta hemoglobina libre), **eritropoyetina** (estimula la producción de glóbulos rojos), **ceruloplasmina** (transporta cobre y tiene actividad antioxidante). Aparece elevada en inflamaciones crónicas.
β-globulinas	-	Variable	Transporte de lípidos y hierro. Ejemplos: **transferrina** (transporta hierro), **factor C3 del complemento** (se activa en situaciones inflamatorias y está relacionado con la inmunidad), **β-lipoproteína** (participa en el transporte de lípidos).
γ-globulinas	-	Variable	Anticuerpos (inmunoglobulinas: **IgG**, **IgA**, **IgM**, **IgE**, **IgD**). La **hipergammaglobulinemia** y la **hipogammaglobulinemia** pueden orientar a diagnósticos más concretos. La hipergammaglobulinemia puede ser **policlonal** (en procesos reactivos e infecciones crónicas) o **monoclonal**, característica del **mieloma múltiple** y de la **macroglobulinemia de Waldenström**.
Fibrinógeno	-	200 - 400 mg/dL	Participa en la coagulación sanguínea.
Proteínas Totales	-	6.0 - 8.0 g/dL	Suma de albúmina y globulinas.



Glucosa

Se conoce como glucemia la concentración de glucosa en sangre. Siempre se mide en ayunas.
Si la glucosa es mayor a 110 mg/dL estamos ante una hiperglucemia.
Si la glucosa es menor de 70 mg/dL estamos ante una hipoglucemia.
A partir de 210 mg/dL se considera a una persona diabética.

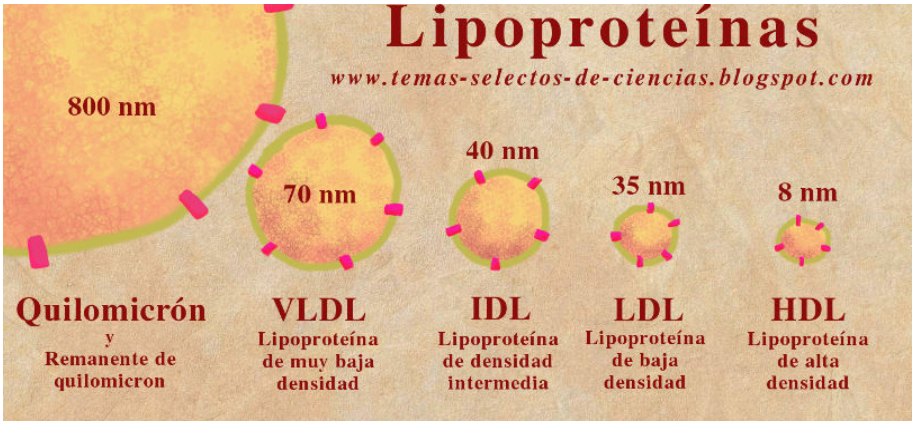
Ácido láctico/lactato

Siempre tenemos una pequeña porción de lactato. Se produce a partir del ácido pirúvico por la LDH en procesos anaerobios, especialmente durante el ejercicio. La concentración de lactatos en sangre es 1 o 2 mmol/L en reposo, pero puede aumentar hasta los 20 mmol/L durante un esfuerzo intenso.

Componentes lipídicos del plasma(no son hidrosolubles,se transportan por apolipoproteínas)

- Triglicéridos: Formados por una molécula de glicerol y ácidos grasos. Son sustratos del metabolismo oxidativo para la síntesis de energía. La hipertrigliceridemia se da cuando los triglicéridos superan los 150mg/dL, y es un indicio de problema cardiovascular.
- Colesterol: La hipercolesterolemia se da al superar los 210 mg/dL. El HDL tiene que estar por encima de 40mg/dL y el LDL por debajo de los 100mg/dL
- Ácidos grasos libres: Provenientes de la hidrólisis de triglicéridos y dieta.
- Fosfolípidos.

Además de ser transportados por albúminas también lo son por apolipoproteínas, VLDL, LDL y HDL.



Otros componentes

- Urea: 8-26 mg/dL.
- Creatinina: 0.4-1.4 mg/dL. Indicativo de fallo renal.
- Ac.úrico. Indicativo de uricemia y posible gota.
- Bilirrubina total: Indicativo de hemólisis o problema hepático.

Vitaminas(Solo conocer las que aparecen en negrita)

Realizan funciones esenciales para la vida. No podemos sintetizarlas, hay que incorporarlas por la dieta.

- Vitamina A(retinol)
- Vitamina D
- Vitamina E(tocoferol)
- Vitamina K
- Vitaminas B
- Vitamina B9(ac. fólico)(cantidades bajas asociadas a anemia)
- Vitamina B12(cianocobalamina)(cantidades bajas asociadas a anemia)

Hormonas

Están en concentraciones bajísimas en el plasma. Son mensajeros, ejercen su efecto a bajas concentraciones. Pueden tener diferentes orígenes, péptidos, aminoácidos, esteroides y eicosanoides.

Enzimas

Tienen origen plasmático o tisular.

1. Específicas del plasma: Tienen papel funcional en plasma
2. Inespecíficas del plasma: No se conoce su función
3. Específicas tisulares(de los tejidos): Tienen valor diagnóstico.
    a. GOT, GPT: Transaminasas. Tienen relación con la función hepática.
    b. γ-GT: Asociada con hepatología alcohólica(aparición tardía).
    c. CPK y LDH: Enfermedades cardiacas.
    d. Amilasa: Enfermedades pancreáticas.
    e. Fosfatasa ácida: Relación con la próstata.
    f. Fosfatasa alcalina: Hasta la pubertad está elevada porque los huesos están en crecimiento. Es normal.

Tema 3: El hematíe

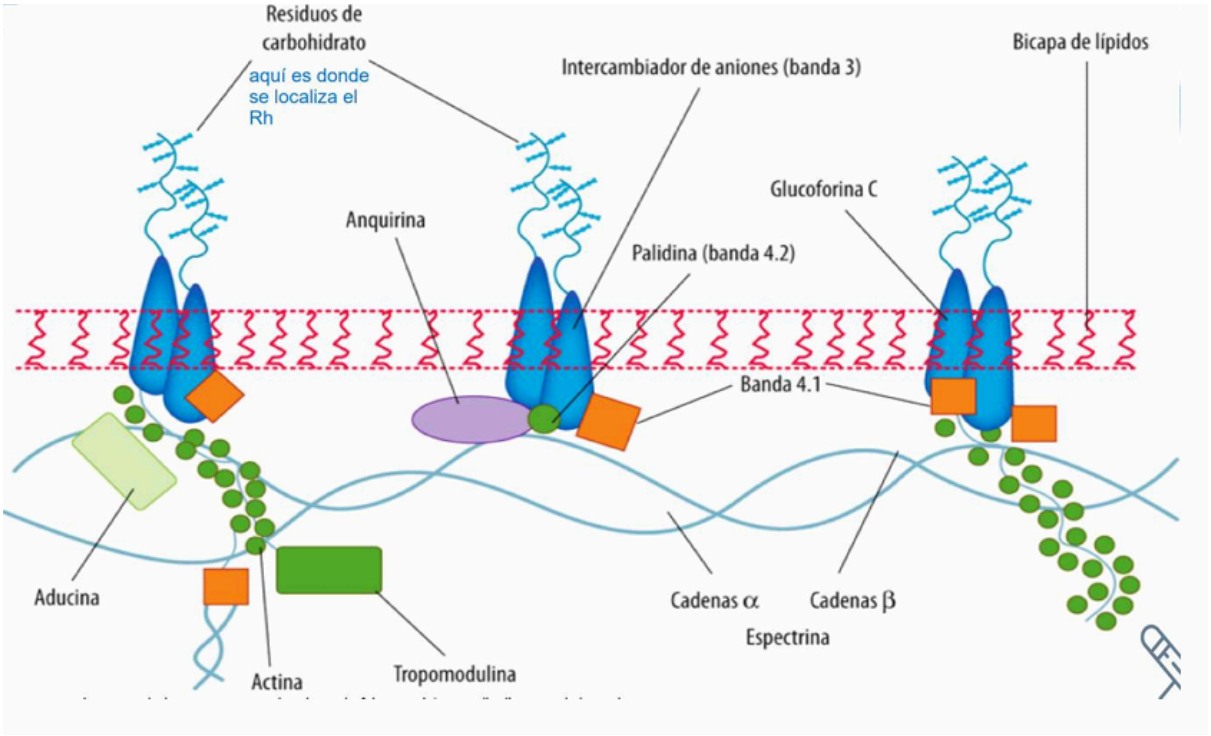
- Los hematíes o glóbulos rojos son las células más abundantes de la sangre. 5.5 millones/mm3 en hombres y 4,7 millones/mm3 en mujeres.
- Tiene forma de disco bicóncavo. Facilita el acceso del oxígeno a la hemoglobina y son deformables y flexibles.
- Carecen de núcleos y mitocondrias. Realiza la glucólisis anaerobia. Tienen 120 días de vida útil.

Características del Hematíe	Valor
Diámetro mayor	8 µm
Espesor máximo	2,5 µm
Espesor mínimo	1 µm
Volumen	90 μm^3

Funciones de los hematíes:
- Transportar oxígeno a través de la hemoglobina
- Transporte de CO2 en forma de bicarbonato de los tejidos a los pulmones, debido a la anhidrasa carbónica eritrocitaria.
- Mantiene el pH gracias a la hemoglobina.
- Determina los grupos sanguíneos.

<u>Membrana del hematíe</u>
La forma y deformabilidad del hematíe es lo mas importante de cara al transporte de O2. Se debe a las proteínas de membrana y del citoesqueleto que se anclan y entre las que se producen dos tipos de interacciones:

1. Proteínas integrales de la membrana:
    a. Banda 3/intercambiador de aniones Cl–/CO3–: transporta CO2.
    b. Glucoforina C
2. Proteínas citoplasma:
    a. Espectrina α y β: Filamentos largos y elásticos que confieren gran deformabilidad. Interacción horizontal. Son 2 cadenas, y en medio está la actina, que se encarga de unirlas. Esto hace que los hematíes se deformen horizontalmente.
    b. Anquirina: Interacción vertical. Son más duras, y es donde se ancla la banda 3 y las glucoproteínas.
    c. Actina
    d. Proteína 4.1



Proteínas transportadoras de membrana:

- Glucosa: GLUT 1
- Iones:
    - Banda 3: intercambiador de aniones Cl–/CO3.
    - Bomba de sodio y potasio.
    - Ca++ ATPasa: Saca calcio de la célula para evitar la solidificación del citoesqueleto.
- Agua: Acuaporina I.

La esferocitosis hereditaria es una patología, cambia la forma de cóncava a esférica. Se convierte en un esferocito. Sucede debido a la disminución de la anquirina y espectrina. No afecta a la totalidad de los hematíes.

En la parte externa de la membrana de los hematíes (composición extracelular) se encuentran estructuras similares a pequeños "matorrales", que son antígenos responsables de las capacidades antigénicas de los glóbulos rojos. Estos antígenos son fundamentales para la identificación de los hematíes por el sistema inmunológico y son clave en la determinación del tipo sanguíneo y en la clasificación de los factores Rh. Los más conocidos son los antígenos del sistema ABO y el factor Rh. Sin embargo, existen más de 30 antígenos distintos que se pueden encontrar en la membrana de los hematíes, lo que contribuye a la diversidad antigénica de la sangre. Estos antígenos tienen un papel crucial en la compatibilidad sanguínea y en las reacciones inmunológicas.

En el interior del hematíe la proteína predominante es la hemoglobina.

<u>Metabolismo del hematíe</u>

1. Vía de Embden-Meyerhoff (glucólisis anaeróbica): Es la principal fuente de energía para los hematíes, ya que no contienen mitocondrias y, por lo tanto, no pueden realizar respiración

celular aeróbica. En esta vía, la glucosa se convierte en ácido láctico a través de una serie de reacciones enzimáticas, generando ATP en el proceso. Sin embargo, es importante señalar que, aunque los hematíes transportan oxígeno a través de la hemoglobina, no pueden utilizarlo para producir energía debido a la falta de mitocondrias. Esto implica que la célula depende exclusivamente de la glucólisis anaeróbica para su energía, lo que limita su capacidad para aprovechar completamente el oxígeno que transporta.

2. Vía de Rapoport-Luebering: Esta ruta genera 2,3-DPG (2,3-difosfoglicerato), que regula la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. El 2,3-DPG reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, facilitando así la liberación de oxígeno en los tejidos donde es necesario. Esta vía es crucial para la función de los hematíes, ya que asegura una entrega eficiente de oxígeno a los tejidos y órganos que lo requieren.

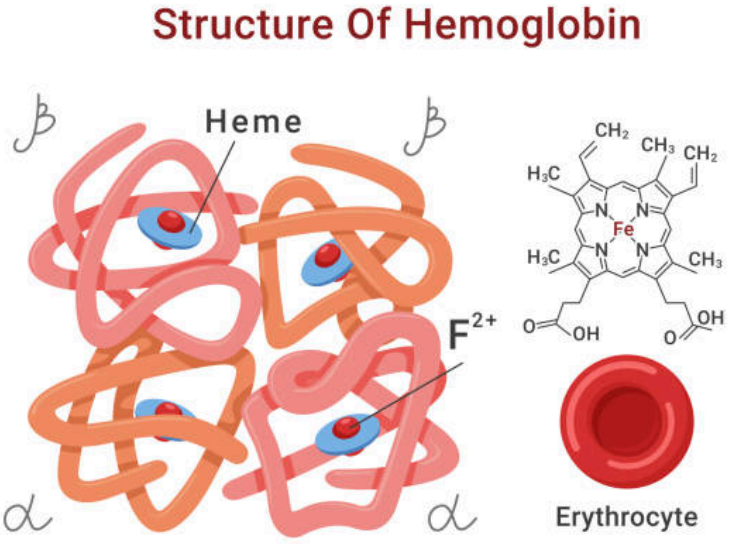
3. Vía de la pentosa fosfato: Genera NADPH, que es esencial para reducir el glutatión oxidado, un compuesto altamente tóxico para los hematíes. El glutatión reducido es fundamental para proteger los glóbulos rojos del estrés oxidativo al neutralizar los radicales libres. Dado que los hematíes están constantemente expuestos a estrés oxidativo debido a su función de transporte de oxígeno, esta vía es crucial para mantener la integridad y la vida útil de los glóbulos rojos.

4. Vía de la meta-Hb reductasa: Esta vía tiene la función de reducir la metahemoglobina (metHb), una forma inactiva de hemoglobina, devolviéndola a su estado funcional (Hb). La metahemoglobina es incapaz de unirse al oxígeno, y la vía de la meta-Hb reductasa asegura que la hemoglobina se mantenga en su forma activa, optimizando así el transporte de oxígeno. Esta vía es esencial para garantizar que los hematíes puedan realizar correctamente su función de transporte de oxígeno en el cuerpo.

<u>Hemoglobina</u>

Estructura de la hemoglobina:

1. Globina: Parte proteica formada por 4 subunidades o cadenas polipeptídicas iguales 2 a 2. Hay dos cadenas α y dos cadenas no α (β, γ y epsilon).
2. Grupo hemo: 1 molécula de protoporfirina que contiene un átomo de Fe 2+ en estado ferroso. El átomo de hierro se encuentra en el centro unido con 4 anillos pirolíticos a través de un átomo de nitrógeno. Los 4 anillos son la protoporfirina. Cada átomo de Fe++ se puede unir a dos oxígenos, como hay 4 tienen capacidad para transportar 4O2.



Cantidad presente en 100 ml de sangre:

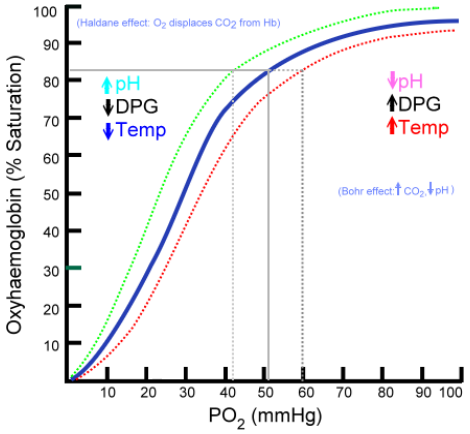
- Hombre: 15,4 gr/dL
- Mujer: 13,8 gr/dL

En un hematíe hay 280 millones de moléculas de hemoglobina, tiene por tanto capacidad para transportar 1100 millones de moléculas de oxígeno. En un hematíe hay 30 pg de hemoglobina, en el organismo hay 800 gramos.
La hemoglobina puede estar en estado funcional, de forma reducida, su hierro está en estado reducido, Fe++, ferroso.
La hemoglobina afuncional es la meta hemoglobina, el Fe está en estado oxidado, Fe+3.

La reacción con el O2 es reversible formando OXI-hemoglobina. Es una unión cooperativa, la unión de un O2 hace que la hemoglobina sufra un cambio conformacional que favorece la unión del siguiente O2, así hasta los 4. Además la unión es lábil, la hemoglobina se oxigena pero no se oxida, puesto que en la reacción de Fe++ y O2 no hay transferencia de electrones.
El 97% del oxígeno transportado va unido a hemoglobina.

Factores moduladores de la hemoglobina:

- Presión parcial de O2 (pO2):
  La hemoglobina tiene una mayor afinidad por el oxígeno cuando la pO2 es alta, como en los pulmones. A medida que el oxígeno se transporta a los tejidos y la pO2 disminuye, la hemoglobina libera oxígeno. Esto se debe a su curva de disociación sigmoidea, que refleja una mayor afinidad por el oxígeno a medida que se unen más moléculas de O2.



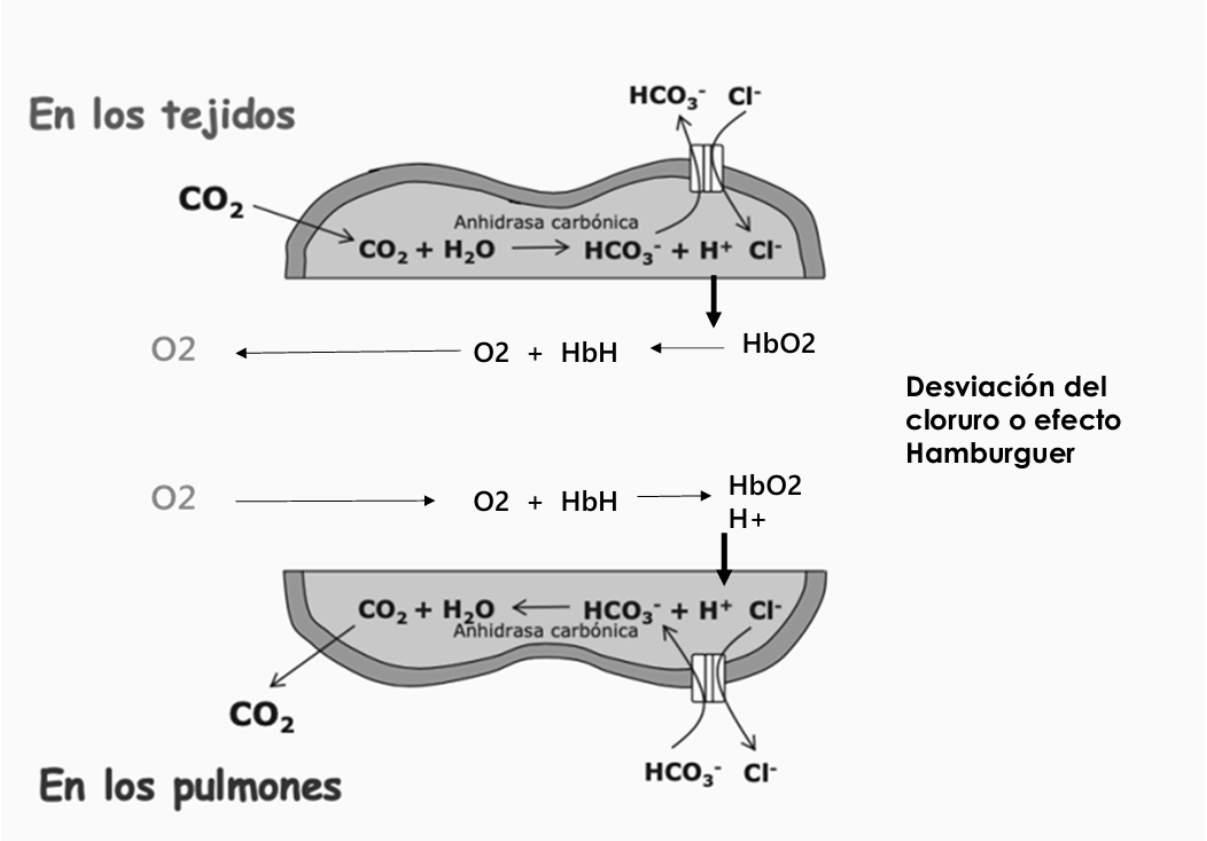
- pH (Efecto Bohr):
  Un pH bajo (más ácido), como ocurre en los tejidos activos, reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Esto facilita la liberación de oxígeno en los tejidos, donde se necesita más. Este fenómeno se llama Efecto Bohr. El aumento de la concentración de CO2 en los tejidos produce un descenso del pH, lo que favorece la liberación de oxígeno.

- Temperatura:
  El aumento de la temperatura también reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. En condiciones de mayor actividad metabólica (por ejemplo, en los músculos durante el ejercicio), la temperatura aumenta, lo que facilita la liberación de oxígeno en los tejidos, donde más se necesita.

- Concentración de 2,3-DPG (2,3-difosfoglicerato):
  El 2,3-DPG es un compuesto que se une a la hemoglobina y disminuye su afinidad por el oxígeno. Cuando la concentración de 2,3-DPG aumenta, como ocurre en situaciones de hipoxia (baja cantidad de oxígeno), la hemoglobina libera más fácilmente oxígeno en los tejidos. Este mecanismo es útil en condiciones de baja disponibilidad de oxígeno, como en grandes altitudes o en enfermedades pulmonares.

Transporte de CO2 por sangre

- Libre/disuelto: 6%. Se disuelve más que el O2.
- Unido a Hb: 24%. El CO2 se une a determinados aminoácidos de la globina. Se le conoce como carbamino-hemoglobina.
- En forma de HCO3-: El CO2 difunde al hematíe y se combina con el agua por la anhidrasa carbónica para formar ácido carbónico H2CO3. El hematíe es muy rico en aquaporinas, por lo que capta H2O + CO2 para dar H2CO3 + H+. Esto genera una acidosis que favorece que se suelte el oxígeno. La hemoglobina hace de tampón para que esto solo ocurra en el momento indicado.



Parámetros eritrocitarios de interés clínico y analítico.

Recuento de hematíes:
- Varón: 4,5 - 5,9 millones/mm3
- Mujer: 4-5,2 millones/mm3

Hemoglobina:
- Varón: 13,5-17,5 gr/dL
- Mujer: 12-16 gr/dL

Hematocrito:
- Varón: 43-50%
- Mujer: 38-45%

Volúmen Corpuscular Medio(VCM): Volúmen promedio de cada eritrocito.
Valores normales 80-100 fL. Menor de 80 microcito, mayor de 100 macrocito.

Hemoglobina corpuscular media(HCM): Cantidad de hemoglobina en cada eritrocito.
Valores normales 27 a 33 pG. Normocrómico, hematíe con color normal. Por debajo de 27 hipocrómico, por encima de 33 hipercrómico. Sirve para la clasificación de anemias.

Concentración de hemoglobina Corpuscular Media(CHCM): Cantidad de hemoglobina en 100mL de eritrocitos:
32-24 g/dL

Se conoce como anemia el descenso del nivel de hemoglobina debajo de 13 gr/dL en el hombre, 12gr/dL en mujeres y 11 en mujeres embarazadas. Los valores anteriores sirven para clasificarlas.

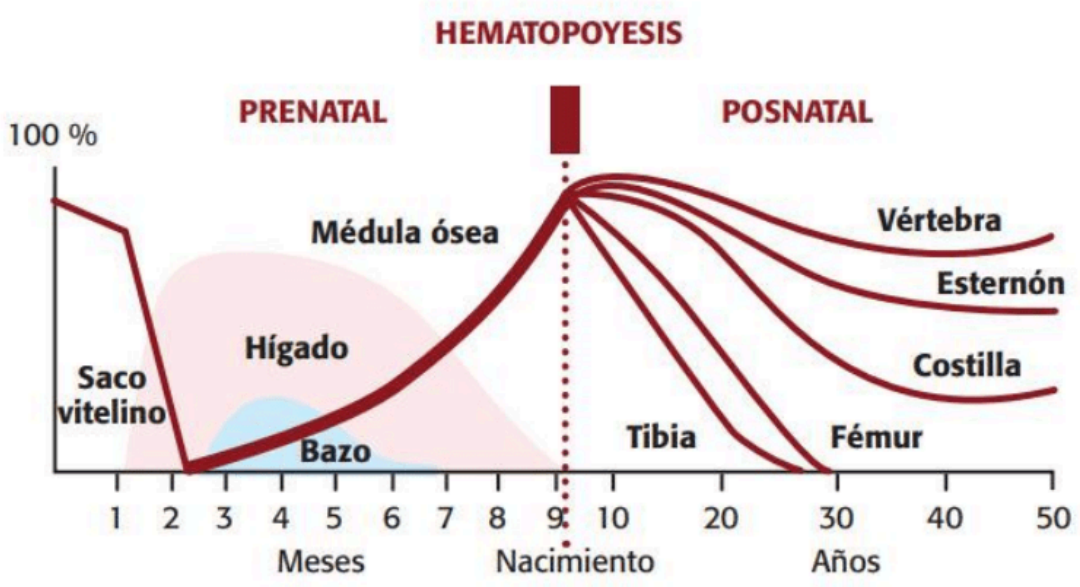
Eritropoyesis: Metabolismo del hierro

La hematopoyesis es el proceso de formación o de producción de los elementos formes de la sangre.
La eritropoyesis es el proceso de formación de los hematíes.
Todos proceden de la misma célula progenitora común indiferenciada, una célula madre indiferenciada y pluripotencial llamada célula stem, presente en el tejido hematopoyético, en la médula ósea roja.
Es necesario estar reponiendo permanentemente los hematíes, que tienen una vida media de 120 días. Pasados esos días pierden componentes del citoesqueleto y enzimas, al pasar por capilares, puesto que han ganado rigidez, se rompen. Gran parte de sus componentes se reciclan.

Distinguimos 3 procesos distintos:
- Eritropoyesis: Formación de glóbulos rojos.
- Leucopoyesis: Formación de los glóbulos blancos.
- Trombocitopoyesis: Proceso de formación de las plaquetas.

Hay 2 periodos de formación:
- Embrionario
- Postembrionario: Toda la vida.

La localización del tejido hematopoyético varía con el desarrollo. La médula de casi todos los huesos produce eritrocitos hasta los 5 años de edad aproximadamente. Las médulas de los huesos largos (en la epífisis), excepto las porciones proximales de húmero y tibia, se hacen grasas y no producen más eritrocitos después de los 20 años. A partir de los 20 años los eritrocitos se producen en la médula de los huesos membranosos (vértebras, esternón, costillas y huesos ilíacos). Con la edad la producción cada vez es menor.

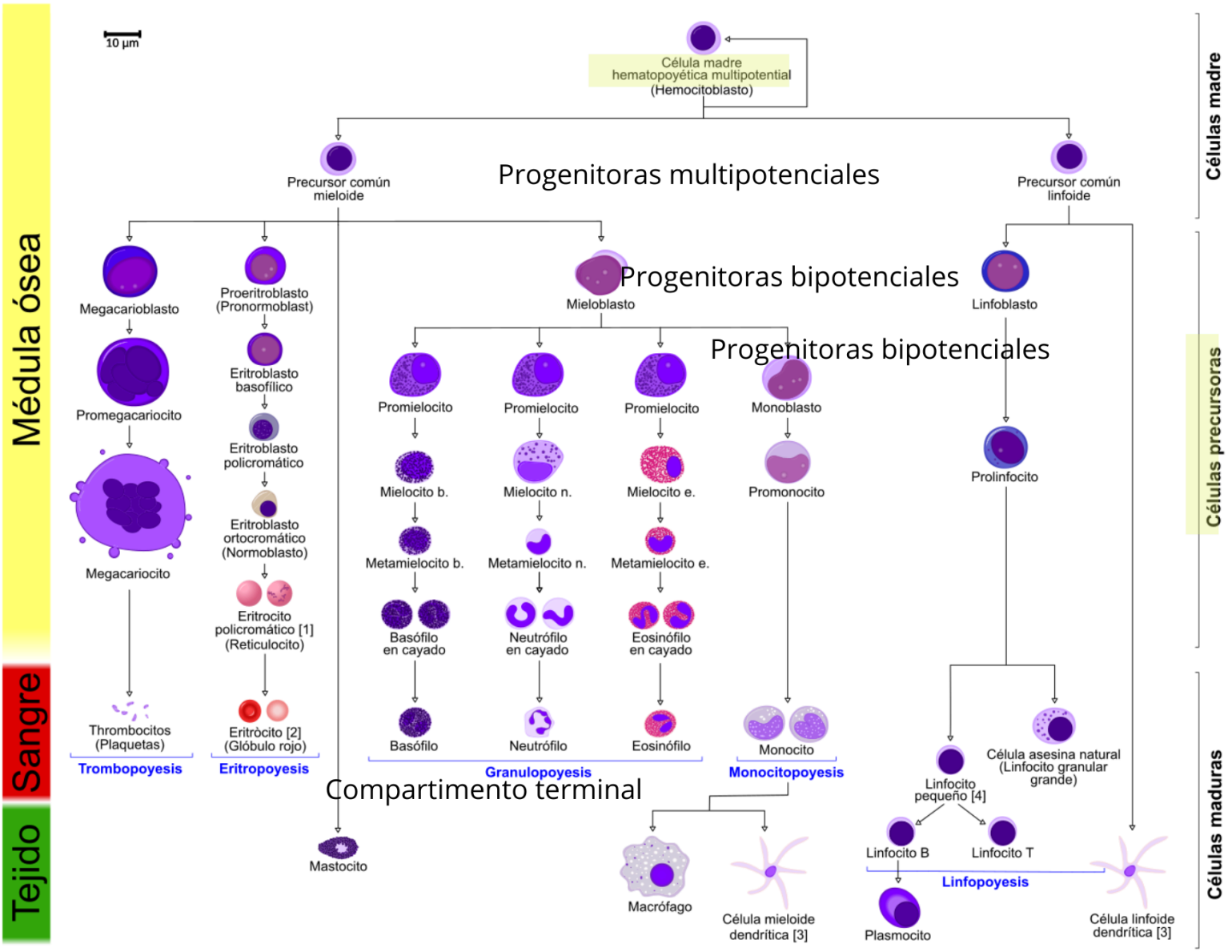


Las células madre hematopoyéticas sufren un constante proceso de auto renovación, en el que las células hijas mantienen sus características. También pueden sufrir un proceso de diferenciación, en el

que una secuencia de hechos genéticos permiten a una célula sintetizar productos específicos los cuales le confieren una determinada función.
La hematopoyesis se divide en dos:

- Línea mieloide: Eritrocitos, leucocitos, plaquetas y monocitos.
- Línea linfoide: Linfocitos B, linfocitos T y células NK.

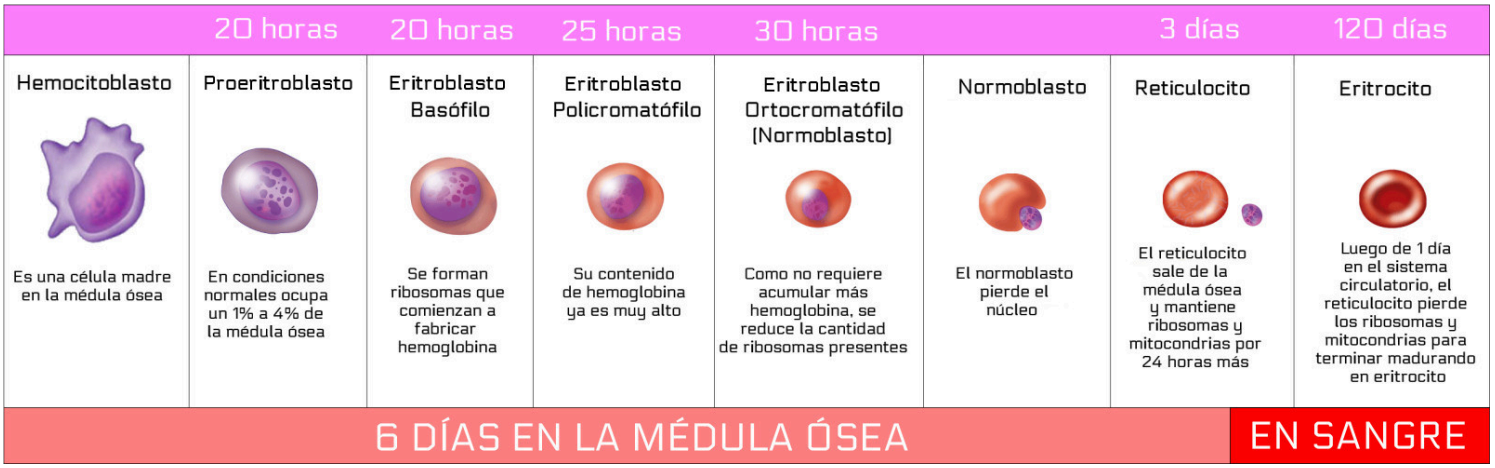
El proceso de maduración consiste en la secuencia de fenómenos bioquímicos y morfológicos iniciados por la diferenciación que confieren capacidad funcional.



Todas las células hematológicas proceden de células madre o <Stem Cells= que viajan por sangre y las caracterizamos por tener pocos marcadores antigénicos en su membrana, identificadas con el CD34 (Cluster of Differentiation).

Eritropoyesis

La primera célula que puede identificarse como perteneciente a la serie eritrocítica es el proeritroblasto (1º generación de glóbulo rojo, que luego pasa a eritroblasto basófilo) que bajo estímulos adecuados se forman en una gran cantidad.Las células de la primera generación son los eritroblastos basófilos porque se tiñen con colorantes básicos, con alto contenido en ácidos nucleicos (RNA). Éstos se dividen formando eritroblastos policromatófilos donde aparece por primera vez la hemoglobina. Los eritroblastos policromatófilos tienen ya 2 sustancias que pueden teñirse con colorante RNA y hemoglobina; de ahí el nombre.En las siguientes generaciones las células se llenan de hemoglobina hasta una concentración del 34% y son los eritroblastos ortocromáticos. Con la maduración, el núcleo se condensa haciéndose muy pequeño y es expulsado de la célula. Al mismo tiempo se reabsorbe el retículo endoplasmático y se transforma en reticulocito.
Este reticulocito todavía contiene restos del aparato de Golgi y mitocondrias, y con la capacidad de pasar de la médula ósea a los capilares mediante diapédesis. Su vida media es de dos días y su concentración en sangre algo menor del 1%. Al final, cuando pierde el material basófilo, se convierte en eritrocito maduro.



El índice de la actividad eritropoyética es un parámetro utilizado en hematología para evaluar la producción de glóbulos rojos en la médula ósea. Se relaciona principalmente con el número de reticulocitos, que son los glóbulos rojos jóvenes recién liberados al torrente sanguíneo.

Uno de los valores más usados para medir esa actividad es el índice de producción de reticulocitos (IPR), que ajusta el porcentaje de reticulocitos según el grado de anemia del paciente. Es más preciso que un simple recuento de reticulocitos porque tiene en cuenta el hematocrito del paciente y el tiempo de maduración de los reticulocitos en sangre periférica.

El principal factor regulador de la eritropoyesis es la eritropoyetina, también llamada: factor estimulante eritropoyético, hemopoyetina o simplemente EPO, una glicoproteína.
Durante la vida fetal la eritropoyetina se forma en el hígado (hepatocito) y después del nacimiento, en el riñón aproximadamente 90% y en hígado 10%. Su producción en la corteza renal aumenta en situaciones de hipoxemia local, lo que puede ocurrir con volumen sanguíneo bajo, anemias, hemoglobina baja, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca y en isquemia renal.

La acción de la eritropoyetina se potencia por:

- Testosterona (diferencia del hematocrito hombre– mujer).
- Hormona del crecimiento.
- IGF-1(factor de crecimiento similar a la insulina 1).
- Angiotensina II, siendo un factor de crecimiento de las células progenitoras hematológicas (ya que tiene receptores en estas células).
- Interleucina 3

La eritropoyetina, además de la eritropoyesis, también produce un aumento de los granulocitos, megacariocitos y macrófagos.

Otros mecanismos de regulación de la eritropoyesis son:

- Citocinas y factores de crecimiento
  Son moléculas que estimulan la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides en la médula ósea. Entre los más importantes se encuentran:
  - Stem Cell Factor (SCF)
  - Interleucina 3 (IL-3)
  - Interleucina 9 (IL-9)
  - Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF)

  Estas citocinas promueven la supervivencia, proliferación y expansión de las células progenitoras.

- Factores hormonales
  Ciertas hormonas modulan y potencian la producción de eritrocitos:
  - Testosterona: Estimula la eritropoyesis al aumentar la producción de eritropoyetina (EPO) y la sensibilidad de los precursores eritroides.
  - Triyodotironina (T3): Estimula el metabolismo celular y favorece la producción de EPO.
  - Cortisol: En niveles fisiológicos, potencia la diferenciación y maduración de los eritrocitos.

- Factores de transcripción
  Estas proteínas regulan la expresión de genes esenciales para la diferenciación eritroide:
  - Hypoxia-Inducible Factor 1 α (HIF-1α): Se activa en condiciones de hipoxia, estimulando la producción de EPO y otros genes necesarios para la adaptación al bajo oxígeno.
  - GATA-1: Es clave en la diferenciación de los progenitores hacia la línea eritroide y en la regulación de la expresión de proteínas esenciales, como la hemoglobina.

- Factores metabólicos y nutricionales
  Para que la eritropoyesis sea efectiva, es necesario un adecuado aporte de ciertos nutrientes y hormonas:
  - Eritropoyetina (EPO): Hormona producida por el riñón que estimula la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides en la médula ósea.
  - Hepcidina: Regula la homeostasis del hierro al controlar su absorción intestinal y liberación desde los depósitos; niveles altos de hepcidina disminuyen la disponibilidad de hierro, limitando la eritropoyesis.

- Hierro: Fundamental para la síntesis de hemoglobina. Su deficiencia provoca anemia microcítica.
- Vitamina B12 y ácido fólico: Esenciales para la síntesis de ADN y la maduración nuclear de los eritrocitos. Su deficiencia se asocia a anemia megaloblástica.

Hemólisis fisiológica

La hemólisis es la destrucción prematura o acelerada de los eritrocitos. Según el lugar donde ocurre, puede ser intravascular o extravascular. En ambos casos, los productos derivados de la degradación de la hemoglobina deben ser manejados y reciclados por el organismo para evitar toxicidad y permitir el reaprovechamiento de nutrientes como el hierro.

- Hemólisis intravascular (dentro de los vasos sanguíneos)
  Cuando los eritrocitos se destruyen en la circulación, liberan hemoglobina libre al plasma. Esta hemoglobina es altamente reactiva y debe ser neutralizada para evitar daño oxidativo.

  - Haptoglobina: Es la primera proteína que se une a la hemoglobina libre, formando un complejo que es retirado por los macrófagos hepáticos. Si la hemólisis es intensa, la haptoglobina se consume rápidamente y sus niveles plasmáticos disminuyen.
  - Hemopexina: Si hay exceso de hemoglobina libre y la haptoglobina está saturada, la hemopexina captura el grupo hemo libre para transportarlo al hígado. La hemopexina protege al organismo de los efectos tóxicos del hemo, previene el estrés oxidativo y facilita su reciclaje.

  Si ambas proteínas están saturadas, la hemoglobina libre puede ser filtrada por los riñones, originando hemoglobinuria (orina color marrón/rojiza). El hierro se almacena como hemosiderina en las células tubulares renales, y su eliminación aparece como hemosiderinuria (detectable en el sedimento urinario).

- Hemólisis extravascular (dentro de los macrófagos del bazo, hígado y médula ósea)
  Es el proceso predominante en condiciones normales y en muchas anemias hemolíticas. Aquí, los eritrocitos son fagocitados y degradados por macrófagos del sistema mononuclear fagocítico.
  Fases de la hemólisis extravascular:

  1. Fagocitosis de eritrocitos anómalos o envejecidos: Los macrófagos reconocen eritrocitos con membranas alteradas (por anticuerpos, defectos en la membrana, envejecimiento) y los fagocitan.
  2. Degradación de la hemoglobina dentro del macrófago:
     Globina → Se degrada a aminoácidos reutilizables.
     Grupo hemo → El hierro (Fe^{3+}) se libera y se recicla vía ferritina o hemosiderina; el resto de la molécula se convierte en biliverdina (verde) por acción de la heme-oxigenasa.
     Biliverdina se reduce a bilirrubina no conjugada (indirecta), que es liposoluble y necesita transportarse unida a la albúmina en la sangre hasta el hígado.

Metabolismo de la bilirrubina y formación de bilis:

1. Captación hepática: La bilirrubina no conjugada llega al hepatocito y es internalizada.
2. Conjugación: En el retículo endoplásmico liso, la bilirrubina se conjuga con ácido glucurónico mediante la enzima glucuronil-transferasa, formando bilirrubina conjugada (bilirrubina directa), que es hidrosoluble.
3. Excreción biliar: La bilirrubina conjugada se secreta en la bilis, que es liberada al intestino delgado a través de los conductos biliares.

Destino intestinal de la bilirrubina
En el intestino, la bilirrubina conjugada es metabolizada por la flora bacteriana:

1. Conversión en urobilinógeno:
   En el intestino delgado y grueso, parte de la bilirrubina conjugada se transforma en urobilinógeno, un compuesto incoloro.
2. Caminos del urobilinógeno:
   Una parte se reabsorbe por el intestino (circulación enterohepática) y regresa al hígado, donde puede ser re-excretada en bilis.
   Una pequeña fracción pasa a la sangre sistémica y es excretada por el riñón en la orina como urobilina (pigmento amarillo que da el color a la orina).
   La mayor parte del urobilinógeno no reabsorbido es oxidada a estercobilina, que se excreta por las heces. La estercobilina es responsable del color marrón característico de las heces.

<u>Metabolismo del hierro</u>

El cuerpo humano contiene entre 4 a 5 gramos de hierro.
Distribución según el sexo:
-Hombres: 50 mg/kg de peso corporal
Mujeres: 35 mg/kg de peso corporal

El organismo mantiene un equilibrio estricto en el metabolismo del hierro porque no existe un mecanismo fisiológico para eliminar su exceso. La regulación se da principalmente a nivel de la absorción intestinal.

Ingesta diaria: Aproximadamente 13 mg de hierro en la dieta.
Necesidades reales: Alrededor de 8 mg diarios (para compensar pérdidas y cubrir funciones metabólicas).
Absorción efectiva: Solo se absorbe aproximadamente 1 mg al día en condiciones normales.
Absorción máxima: En situaciones de alta demanda o deficiencia, el intestino puede aumentar la absorción hasta 4 mg por día.

La ingesta diaria promedio de hierro es de 10 a 30 mg al día.
Sin embargo, solo se absorbe aproximadamente el 10%, es decir, 1 mg/día en condiciones normales.

- Hierro inorgánico o no hemo
  Representa el 90% del hierro que consumimos, proveniente sobre todo de alimentos de origen vegetal (legumbres, cereales, verduras).
  Se encuentra en la forma férrica (Fe^{3+}), que se absorbe muy mal en el intestino.

El ácido clorhídrico (HCl) del estómago y la vitamina C ayudan a reducir el hierro férrico (Fe^{3+}) a su forma ferrosa (Fe^{2+}), que es mucho más fácilmente absorbida por el enterocito.

- Hierro orgánico o hemo:
  Corresponde al 10% del hierro en la dieta, presente en carnes rojas, aves y pescados (forma parte de la mioglobina y hemoglobina).
  Se absorbe mucho mejor, entre 5 y 15 veces más eficiente que el hierro no hemo, y su absorción no depende del pH gástrico ni de la presencia de reductores.

Factores que favorecen la absorción del hierro
- Vitamina C (ácido ascórbico): Facilita la conversión de Fe^{3+} a Fe^{2+} y mejora la absorción del hierro no hemo.
- Ambiente ácido (HCl gástrico): Favorece la solubilización y reducción del hierro.
- Proteínas animales (factor carne): Mejoran la absorción tanto del hierro hemo como del no hemo.

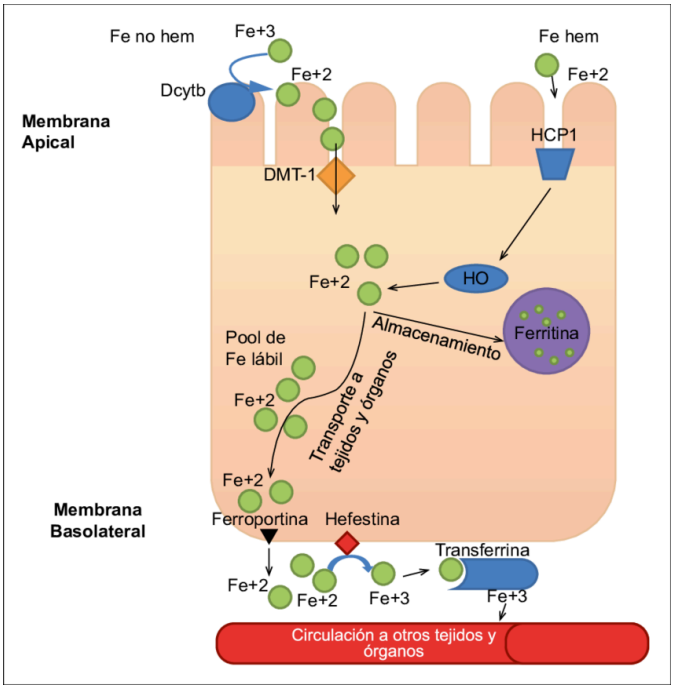
La absorción del hierro se produce principalmente en el duodeno y el yeyuno proximal.
Hay dos formas de hierro en la dieta:
- Hierro hemo (Fe^{2+}): Proviene de alimentos animales (mioglobina y hemoglobina). Se absorbe directamente por un transportador específico llamado HCP1 (heme carrier protein 1).
- Hierro no hemo (Fe^{3+}): Proviene de vegetales y suplementos. Antes de absorberse, debe ser reducido a Fe^{2+} por la enzima duodenal cytochrome b (Dcytb), con la ayuda de vitamina C. Luego es transportado al interior del enterocito por DMT1 (divalent metal transporter 1).

Una vez dentro de la célula intestinal (enterocito), el hierro tiene dos destinos:
- Almacenarse temporalmente como ferritina.
- Salir a la sangre, a través de la proteína ferroportina (único exportador conocido de hierro).

Hepcidina es una hormona peptídica producida por el hígado. Es el principal regulador de la homeostasis del hierro.
Su función es bloquear la ferroportina, lo que impide la salida de hierro desde:
- Los enterocitos (disminuye la absorción intestinal de hierro).
- Los macrófagos (evita la liberación del hierro reciclado de la hemoglobina).
- Los hepatocitos (limita la movilización del hierro de las reservas hepáticas).

Aumenta la producción de hepcidina cuando:
- Hay exceso de hierro en el organismo.
- Hay procesos inflamatorios crónicos (a través de IL-6), lo que puede conducir a anemia de enfermedades crónicas.

Disminuye la producción de hepcidina cuando:
- Hay déficit de hierro.
- Hay aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, por acción de la eritropoyetina o en anemia).
- Hay hipoxia (falta de oxígeno).



El hierro ingresa en los enterocitos, que son células epiteliales del intestino con una vida media de 3 a 4 días. Puede almacenarse dentro de estos mismos o liberarse en sangre a través de los canales de membrana de ferroportina.

El transporte del hierro por sangre lo realiza el complejo Fe2+/transferrina que lo va distribuyendo por todas las células, fijándose a los receptores de la transferrina en las membranas celulares.

No todo el hierro se transporta por la transferrina, hay 2 excepciones:

- Los hepatocitos y algunas células hematopoyéticas no dependen de la transferrina para la asimilación de hierro. El hígado obtiene el Fe procedente de la destrucción de los hematíes que le llegan.
- Hay una pequeña fracción de hierro que circula en sangre unida a la albúmina y se conoce como Hierro No Ligado a la Transferrina (FNLT). Este Fe no pasa los filtros renales al estar unido a la albúmina.

<u>Almacenamiento de hierro</u>

Los macrófagos del sistema retículo-endotelial (hígado, bazo, médula ósea) son esenciales en el reciclaje del hierro, ya que fagocitan eritrocitos viejos, degradan la hemoglobina y liberan el hierro para su reutilización o almacenamiento.

- Ferritina
  Principal proteína de almacenamiento de hierro en el organismo.
  Estructura: 24 cadenas de apoferritina que forman una "concha" capaz de almacenar hasta 4300 átomos de hierro en forma férrica (Fe^{3+}).
  Se encuentra en casi todas las células, en especial en hígado, bazo, intestino y médula ósea.
  La ferritina plasmática es un buen indicador del depósito corporal de hierro:
  - Baja: déficit de hierro.
  - Alta: sobrecarga férrica o inflamación (es proteína de fase aguda).

- Hemosiderina
  Deriva del acúmulo y degradación de ferritina en los lisosomas.
  Forma de almacenamiento menos accesible y más estable que la ferritina.
  Se acumula principalmente en los macrófagos del sistema retículo-endotelial.

Presente en sobrecargas de hierro (hemocromatosis, transfusiones crónicas).
El hierro en hemosiderina es poco disponible para el metabolismo.

Recuperación de hierro

Cuando los hematíes (glóbulos rojos) envejecen y son destruidos, el hierro hemo liberado se almacena principalmente en el hígado y el sistema reticuloendotelial en forma de ferritina o hemosiderina. Desde las células del sistema reticuloendotelial (SER), el hierro pasa al plasma a través de la ferroportina, una proteína de membrana que regula su salida. Una vez en el plasma, el hierro es transportado por la transferrina hacia la médula ósea, donde es utilizado en la eritropoyesis (formación de nuevos glóbulos rojos), principalmente en los eritroblastos.

Dentro de los eritroblastos, el hierro es transportado a la mitocondria, donde se incorpora en el grupo hemo. Este grupo se unirá a las cadenas de globina para formar hemoglobina, la proteína responsable del transporte de oxígeno en la sangre.
Este ciclo biológico del hierro implica un reciclaje eficiente de aproximadamente 20-25 mg/día, asegurando el mantenimiento de los niveles adecuados de hierro en el organismo.

Parámetro	Descripción / Fórmula	Valores Normales (VN)	Déficit	Sobrecarga
Sideremia (Hierro en sangre)	Hierro presente en plasma	50-150 µg/dL	< 40 µg/dL	> 170 µg/dL
Índice de saturación de transferrina	% de hierro unido a transferrina	25-35%	< 15%	> 50%
Ferritina en sangre (Mujer)	Almacenamiento de hierro	15-200 ng/mL	-	-
Ferritina en sangre (Hombre)	Almacenamiento de hierro	30-200 ng/mL	-	-
Hierro libre en plasma	Hierro no ligado a proteínas en plasma	90-170 µg/dL	-	-
Receptor soluble de transferrina (sTfR)	Indicador de demanda celular de hierro	-	-	-
Hepcidina	Regula la absorción y reciclaje del hierro	-	-	-
Protoporfirina zinc-eritrocitaria (ZPP)	Indica deficiencia de hierro funcional	-	-	-
VCM (Volumen Corpuscular Medio)	Hto / hematíes por L	85 fL	-	-
HCM (Hemoglobina Corpuscular Media)	Hb en g/L / hematíes por L	30 pg	-	-
CHCM (Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media)	Hb en g/100 mL / Hto x 100	34%	-	-

Vitamina B12 (Cobalamina):

La vitamina B12 es esencial para la síntesis de ADN, la producción de glóbulos rojos y el correcto funcionamiento del sistema nervioso.

Requerimientos diarios: 2-4 µg/día
Ingesta promedio: 5-15 µg/día
Fuentes: Huevo, leche, carne, pescado

Se absorbe en el íleon mediante el factor intrínseco (FI) y es transportada en sangre por transcobalaminas, especialmente transcobalamina-2, que la lleva a las células.
Las reservas duran hasta 4 años, almacenandose en el hígado. Los niveles normales en sangre oscilan entre 250-1000 pg/mL.
Su deficiencia provoca anemia megaloblástica y alteraciones neurológicas como fatiga, debilidad y problemas cognitivos.

Ácido Fólico

El ácido fólico (vitamina B9) es esencial para la síntesis de ADN y la producción de glóbulos rojos. Su deficiencia puede llevar a anemia megaloblástica.

Procedencia: Se encuentra principalmente en vegetales de hoja verde, huevos y guisantes.
Forma en la dieta: El ácido fólico entra en la dieta como poli-glutamato y es absorbido en forma de mono-glutamato.
Requerimientos diarios:
400 µg/día para adultos.
600 µg/día durante el embarazo.

El ácido fólico se absorbe en el duodeno y yeyuno por difusión pasiva. Una vez en el enterocito, se reduce y se metila para ser transportado en un 60% libre y el resto unido a albúmina.

Favorece la absorción: Vitamina C.
Disminuye la absorción: Alcohol y anticonceptivos orales.

Depósitos en el cuerpo son escasos y pueden durar sin aporte aproximadamente 3 meses.
Los niveles plasmáticos normales de ácido fólico varían entre 3-20 µg/L.
El ácido fólico es clave para la salud celular y la formación de glóbulos rojos, especialmente importante durante el embarazo.

Grupos sanguíneos

Los grupos sanguíneos están determinados por la presencia de antígenos y anticuerpos en los glóbulos rojos (eritrocitos) y en el plasma, respectivamente. Aquí se desarrollan los conceptos clave relacionados:

- Antígenos Eritrocitarios (Ag)
  Los antígenos eritrocitarios son moléculas presentes en la superficie de los glóbulos rojos. Los principales antígenos que definen los grupos sanguíneos en el sistema ABO son:
  - Antígeno A: Presente en los glóbulos rojos de las personas con grupo sanguíneo A.
  - Antígeno B: Presente en los glóbulos rojos de las personas con grupo sanguíneo B.
  - Antígeno AB: Presente en los glóbulos rojos de las personas con grupo sanguíneo AB (combina los antígenos A y B).
  - Antígeno O: Las personas con grupo sanguíneo O no tienen ni el antígeno A ni el B.

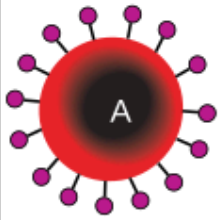
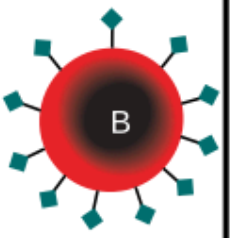
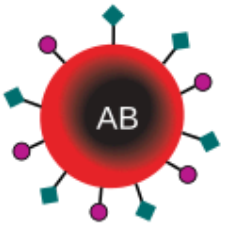
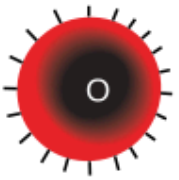
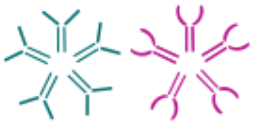
- Anticuerpos Anti-Anti-Ag Eritrocitarios (Ac)
  Los anticuerpos (Ac) son proteínas presentes en el plasma que reaccionan contra los antígenos que no están presentes en los glóbulos rojos del individuo. Según el grupo sanguíneo:
  - Las personas con grupo A tienen anticuerpos anti-B en su plasma.
  - Las personas con grupo B tienen anticuerpos anti-A en su plasma.
  - Las personas con grupo AB no tienen anticuerpos anti-A ni anti-B.
  - Las personas con grupo O tienen anticuerpos anti-A y anti-B.

- Reacción Antígeno-Anticuerpo (Ag-Ac)
  Cuando los anticuerpos se encuentran con los antígenos que son extraños para el organismo (por ejemplo, el anticuerpo anti-A reacciona con los glóbulos rojos que contienen antígeno A), ocurre una reacción de aglutinación. Este es un proceso en el que los anticuerpos se unen a los antígenos en la superficie de los glóbulos rojos, lo que provoca que los glóbulos rojos se agruparen o se aglutinaren.

- Aglutinación
  La aglutinación es el fenómeno que ocurre cuando los anticuerpos en el plasma se unen a los antígenos de los glóbulos rojos, causando que estos se agrupen o se “pegue” entre sí. Esta reacción es especialmente importante en las pruebas de tipificación sanguínea y cuando se transfieren sangre entre individuos con diferentes tipos sanguíneos. Si el grupo sanguíneo del receptor no es compatible con el del donante, los glóbulos rojos pueden aglutinarse, lo que puede resultar en reacciones adversas graves, como hemólisis (destrucción de los glóbulos rojos).

En resumen, la combinación de los antígenos en los glóbulos rojos y los anticuerpos en el plasma determina el grupo sanguíneo de una persona y la posible reacción de aglutinación en caso de transfusiones incompatibles.

El sistema ABO sigue una herencia mendeliana simple, lo que significa que un individuo hereda uno de los dos alelos (A o B) de cada uno de los padres. Los alelos A y B son codominantes, y el alelo O es recesivo.

	Grupo A	Grupo B	Grupo AB	Grupo O
Eritrocito				
Anticuerpos en plasma sanguíneo	Anti-B	Anti-A	Ninguno	 Anti-A y Anti-B
Antígenos en los eritrocitos	Antígeno A	AntígenoB	Antígenos A y B	Ninguno

Alelo materno	Alelo paterno	Genotipo hijo	Grupo (fenotipo) hijo
A	**A**	**AA**	**A**
A	**B**	**AB**	**AB**
A	**O**	**AO**	**A**
B	**A**	**AB**	**AB**
B	**B**	**BB**	**B**
B	**O**	**BO**	**B**
O	**O**	**OO**	**O**

Grupo	Frecuencia *
A	45 %
0	40 %
B	10 %
AB	3 %

* Raza caucásica

Las transfusiones de sangre entre grupos incompatibles pueden provocar una reacción inmunológica que puede desembocar en hemólisis, anemia, fallo renal, shock y muerte.

Receptor / Donante	A	B	AB	O
A	A, O	-	A, AB	O
B	-	B, O	B, AB	O
AB	A, B, AB, O	A, B, AB, O	AB, A, B, O	A, B, AB, O
O	O	O	O	O

Grupo A: Puede recibir sangre de los grupos A y O.
Grupo B: Puede recibir sangre de los grupos B y O.
Grupo AB: Puede recibir sangre de todos los grupos (A, B, AB y O), ya que no tiene anticuerpos anti-A ni anti-B. Este es el receptor universal.
Grupo O: Solo puede recibir sangre de su propio grupo, O, ya que tiene anticuerpos anti-A y anti-B. Este es el donante universal en transfusiones.

La transfusión de sangre es el proceso mediante el cual se administra sangre o sus componentes a un paciente para reemplazar la sangre perdida debido a cirugía, trauma o enfermedades. Es esencial que la transfusión se realice con sangre compatible para evitar reacciones adversas graves.

Utilizar sangre del mismo grupo ABO y Rh:

- Compatibilidad ABO: Es crucial que la sangre transfundida coincida con el grupo sanguíneo del receptor, ya que la presencia de anticuerpos en el plasma podría atacar los glóbulos rojos del donante.
- Compatibilidad Rh: Además del grupo ABO, el factor Rh (positivo o negativo) debe ser compatible. Un receptor Rh negativo no debe recibir sangre de un donante Rh positivo, ya que podría generar una respuesta inmune contra los glóbulos rojos transfundidos.

Tipificación siempre antes de la transfusión:
Antes de realizar una transfusión, se debe tipificar la sangre del receptor para determinar su grupo ABO y factor Rh. Esto garantiza que el tipo de sangre administrado sea compatible, reduciendo el riesgo de reacciones hemolíticas graves.

Pruebas cruzadas:
Las pruebas cruzadas son esenciales para verificar la compatibilidad entre el donante y el receptor, evitando reacciones incompatibles.

Prueba principal: Consiste en mezclar los glóbulos rojos del donante con el suero del receptor. Si no ocurre aglutinación, es un indicio de que la sangre es compatible.
Prueba secundaria: Aquí se mezclan los glóbulos rojos del receptor con el suero del donante. Esta prueba adicional también asegura que no haya incompatibilidad.
Evitar dar grupo O a otros grupos:
Grupo O negativo es conocido como el donante universal para glóbulos rojos, ya que no posee antígenos A ni B en la superficie de los eritrocitos. Sin embargo, se debe evitar la transfusión de sangre de grupo O a pacientes de otros grupos (como A, B, AB) sin la debida compatibilidad, ya que el suero de grupo O puede tener anticuerpos anti-A y anti-B, lo que puede causar reacciones adversas.

Sistema Rh (Factor Rh)

El factor Rh es otro de los sistemas más importantes en la clasificación de la sangre, además del sistema ABO. Este sistema se basa en la presencia de un antígeno específico en la membrana de los glóbulos rojos llamado antígeno D.

El sistema Rh fue descubierto en 1940, a partir de estudios realizados con los glóbulos rojos de los monos Macacus rhesus. Este descubrimiento llevó a la identificación del antígeno Rh y su relación con la sangre humana.

El factor Rh está determinado por tres genes localizados en el cromosoma 1. El gen principal controla la presencia o ausencia del antígeno D en los glóbulos rojos.

Aproximadamente el 85% de las personas son Rh positivas (Rh+), es decir, tienen el antígeno D en la superficie de sus glóbulos rojos.
El 15% restante son Rh negativas (Rh-), lo que significa que no tienen el antígeno D en sus glóbulos rojos.

Al momento del nacimiento, los recién nacidos no tienen aglutininas (anticuerpos) contra el antígeno Rh en su plasma, independientemente de si son Rh+ o Rh-.

Es importante que, durante las transfusiones, si el donante es Rh+ y el receptor es Rh-, puede haber problemas. Si se transfunde sangre Rh+ a una persona Rh-, su sistema inmunológico puede producir anticuerpos contra el antígeno D, lo que puede resultar en una reacción hemolítica si se realiza una transfusión posterior con sangre Rh+.
Por lo tanto, es crucial compatibilizar el factor Rh en las transfusiones de sangre, especialmente en individuos Rh- para evitar reacciones adversas.

La sensibilización al Rh es un proceso en el cual una persona Rh negativa (Rh-) desarrolla anticuerpos contra el antígeno Rh (específicamente el antígeno D) después de haber estado en contacto con sangre Rh positiva (Rh+). Esto ocurre cuando una persona Rh- entra en contacto con sangre Rh+, generalmente durante una transfusión de sangre o, más comúnmente, durante el embarazo si el feto es Rh+.

Causas de la Sensibilización al Rh

- Embarazo: Si una madre Rh negativa lleva un feto Rh positivo (heredado del padre Rh+), puede haber una mezcla de sangre entre la madre y el bebé durante el embarazo o el parto, especialmente si hay un sangrado en el parto o en etapas intermedias del embarazo. Si la madre entra en contacto con la sangre Rh+ del bebé, su sistema inmunológico puede reconocer el antígeno D como una sustancia extraña y comenzar a producir anticuerpos anti-Rh. Este proceso se llama sensibilización al Rh.

- Transfusiones: Si una persona Rh- recibe sangre Rh+ (ya sea por error o por otra razón), su sistema inmune también puede desarrollar anticuerpos contra el antígeno Rh.

Cuando una persona Rh- está sensibilizada, su sistema inmunológico ha desarrollado anticuerpos anti-Rh (anticuerpos contra el antígeno D). Si esa persona se encuentra nuevamente con sangre Rh+ (ya sea a través de una transfusión o durante un embarazo posterior), sus anticuerpos atacarán los glóbulos rojos Rh+ del bebé o de la transfusión, lo que puede resultar en una reacción hemolítica.

Si una mujer embarazada está sensibilizada y tiene anticuerpos anti-Rh, estos anticuerpos pueden atravesar la placenta y atacar los glóbulos rojos del feto en futuros embarazos. Esto puede causar una condición conocida como enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) o anemia hemolítica, que puede ser grave y afectar la salud del bebé.

Población	Rh(D) pos	Rh(D) neg
Blancos	86%	14%
Afroamericans	95%	5%
Orientales	>99%	<1%

La prevención de la sensibilización al Rh es crucial, especialmente en el embarazo, y se realiza mediante la administración de un medicamento llamado inmunoglobulina anti-D (también conocida como RhoGAM). Esta inmunoglobulina se administra a la madre Rh- durante el embarazo (por lo general, a las 28 semanas de gestación y después del parto) para prevenir que su sistema inmune desarrolle anticuerpos contra el Rh positivo del bebé.

Otros grupos sanguíneos

Grupos Leucocitarios
Los grupos leucocitarios no se determinan de manera rutinaria en la práctica diaria, pero son muy importantes en contextos específicos como los trasplantes de órganos.

- Antígenos leucocitarios: Los antígenos presentes en los glóbulos blancos (leucocitos) conforman el sistema HLA (Human Leukocyte Antigen). Este sistema incluye una serie de antígenos que se encuentran en las células del cuerpo, y su principal función es ayudar al sistema inmune a reconocer qué células son propias y cuáles son extrañas.
  Importancia en los trasplantes: La compatibilidad del sistema HLA entre el donante y el receptor es crucial para evitar el rechazo del injerto. Si los antígenos HLA del donante y del receptor no coinciden adecuadamente, el sistema inmune del receptor puede reconocer el injerto como extraño y atacarlo, provocando el rechazo del trasplante. Por esta razón, la tipificación HLA es una parte esencial de la preparación para trasplantes de órganos y tejidos.

- Grupos Plaquetarios
  Las plaquetas, que son esenciales para la coagulación sanguínea, también tienen sus propios grupos sanguíneos.
  Grupos plaquetarios: Existen varios sistemas de grupos plaquetarios, entre los cuales se destacan:
  - PLA
  - PLE
  - Ko
  - DUZO
  - Bak

  Enfermedades relacionadas: Las enfermedades relacionadas con los grupos plaquetarios son menos comunes, pero pueden surgir en situaciones como enfermedades autoinmunes, en las que el sistema inmune puede atacar las plaquetas, o en discrepancias de grupos plaquetarios que pueden complicar transfusiones de plaquetas.

Patología de los Grupos Eritrocitarios

1. Reacciones Hemolíticas Postransfusionales
   Ocurren cuando los anticuerpos del receptor atacan los glóbulos rojos del donante debido a una incompatibilidad sanguínea, lo que causa hemólisis (destrucción de glóbulos rojos).
2. Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido (EHRN)
   Se da cuando una madre Rh negativa desarrolla anticuerpos contra los glóbulos rojos Rh positivos del feto, lo que causa hemólisis en el bebé y puede provocar anemia grave o ictericia.
3. Anemia Hemolítica Autoinmune
   El sistema inmunológico produce anticuerpos contra los propios glóbulos rojos, resultando en su destrucción prematura y en anemia.

Funciones de las plaquetas. Trombocitopoyesis. Hemostasia fisiológica. Respuesta vascular.

La hemostasia es la capacidad del cuerpo humano de evitar la pérdida sanguínea manteniendo la sangre en estado líquido y gelificar cuando hay rotura de vasos. El término hemostasia significa prevención de la pérdida de sangre (hemo = sangre y stasis = detención).

Concentración de Plaquetas
Valor normal en adultos: 150,000 - 300,000 plaquetas/mm³.

Variaciones fisiológicas:

- Edad: Los niveles pueden variar ligeramente con la edad.
- Ejercicio físico: El ejercicio intenso puede aumentar temporalmente los niveles de plaquetas.

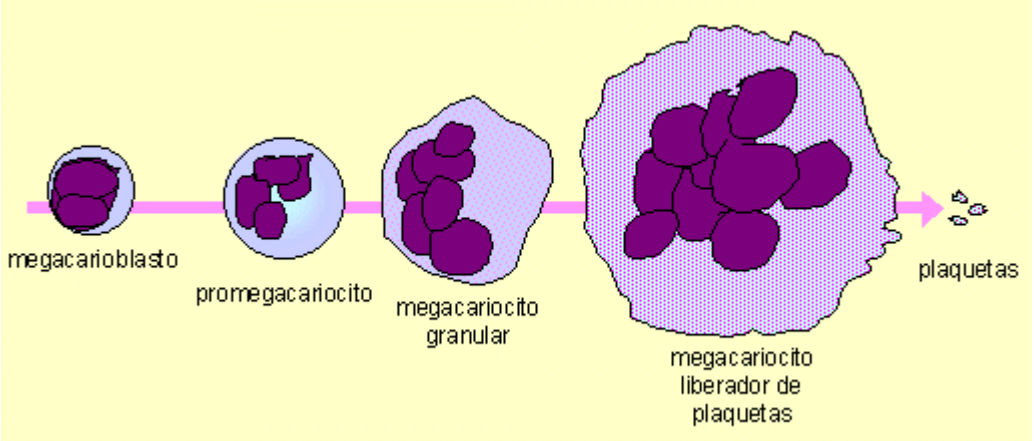
Trastornos relacionados:
Trombocitopenia: Menos de 60,000 plaquetas/mm³ (poco frecuente, riesgo de sangrado).
Trombocitosis: Más de 450,000 plaquetas/mm³ (puede estar asociada a trastornos o aumento del riesgo de trombosis).

Distribución de plaquetas:
Pool circulante: 2/3 de las plaquetas están en circulación.
Pool reserva: 1/3 se almacena en el bazo y otros órganos.

Vida media en sangre: Aproximadamente 5-10 días.

Destrucción: Las plaquetas son destruidas por macrófagos en el hígado y el bazo.

Megacariocitopoyesis
La megacariopoyesis es el proceso por el cual, a partir de células madre hematopoyéticas, los megacariocitos se diferencian y maduran hasta producir y liberar plaquetas.
Un adulto de unos 70 Kg de peso, produce alrededor de 100.000 millones de plaquetas por día y este número puede elevarse hasta 20 veces en caso de necesidad.



Células Progenitoras:

- BFU-Meg (Unidades Formadoras de Colonias de Megacariocitos): Células madre hematopoyéticas que se diferencian en células precursoras de megacariocitos.
- CFU-Meg (Unidades Formadoras de Colonias de Megacariocitos): Son células más diferenciadas que se desarrollan a partir de las BFU-Meg y se convierten en megacariocitos.
-

Células Precursoras:

- Megacarioblasto: Célula precursora que se caracteriza por un proceso llamado endomitosis, que aumenta el número de cromosomas (hasta 16n).
- Megacariocito: Célula más avanzada que se forma a partir del megacarioblasto. En esta etapa:
    - Se aumenta el tamaño celular.
    - Se desarrollan lobulaciones nucleares.
    - Hay un aumento del citoplasma, que va a formar las membranas demarcatorias para la liberación de plaquetas.
    -

Gránulos y Liberación:
El megacariocito forma gránulos que contienen diversas proteínas necesarias para la función de las plaquetas.
A través de las membranas demarcatorias, se liberan aproximadamente 7000 plaquetas por cada megacariocito a la circulación.

<u>Regulación de la Trombopoyesis</u>
La trombopoyesis (producción de plaquetas) es menos conocida y comprendida que la eritropoyesis (producción de glóbulos rojos), pero se han identificado varios factores que influyen en su regulación.

- Trombopoyetina (TPO):
  La trombopoyetina (TPO) es el principal regulador de la trombopoyesis. Esta hormona, producida principalmente en el hígado y en menor cantidad en los riñones, estimula la producción y maduración de los megacariocitos a partir de las células progenitoras. Una disminución en las plaquetas provoca que haya más trombopoyetina disponible para estimular a los megacariocitos, lo que eleva el conteo de plaquetas al estado normal. Al contrario, un incremento de la cantidad de plaquetas absorbe trombopoyetina y conduce a menos trombopoyetina libre que puede ingresar a la médula ósea y estimular a los megacariocitos, lo que reduce el número de plaquetas al normal.

  La TPO también regula la proliferación y diferenciación de las células progenitoras de megacariocitos.

- Factor Específico de Crecimiento (CSF):
  Aunque aún no se ha identificado completamente un factor específico de crecimiento (CSF) para las células progenitoras de megacariocitos, se sospecha que existen factores adicionales que contribuyen a la regulación de la proliferación de estas células en la médula ósea. Estos factores aún están siendo investigados.

- Gránulos α y TGF-β:
  Los gránulos α de las plaquetas contienen TGF-β (Transforming Growth Factor-β), que tiene efectos inhibitorios sobre el crecimiento de las colonias de megacariocitos en cultivos in vitro.

Retroalimentación negativa: Se plantea la hipótesis de que el TGF-β liberado por las plaquetas activadas podría actuar como un mecanismo de retroalimentación negativa, inhibiendo la proliferación de las células progenitoras y, por lo tanto, regulando la producción de nuevas plaquetas una vez que los niveles de plaquetas en sangre sean adecuados.

Los gránulos contenidos en las plaquetas son importantes para sus funciones. Poseen gránulos α y β con distintos componentes y densidad y muchos filamentos de actina y miosina.

Características morfofuncionales

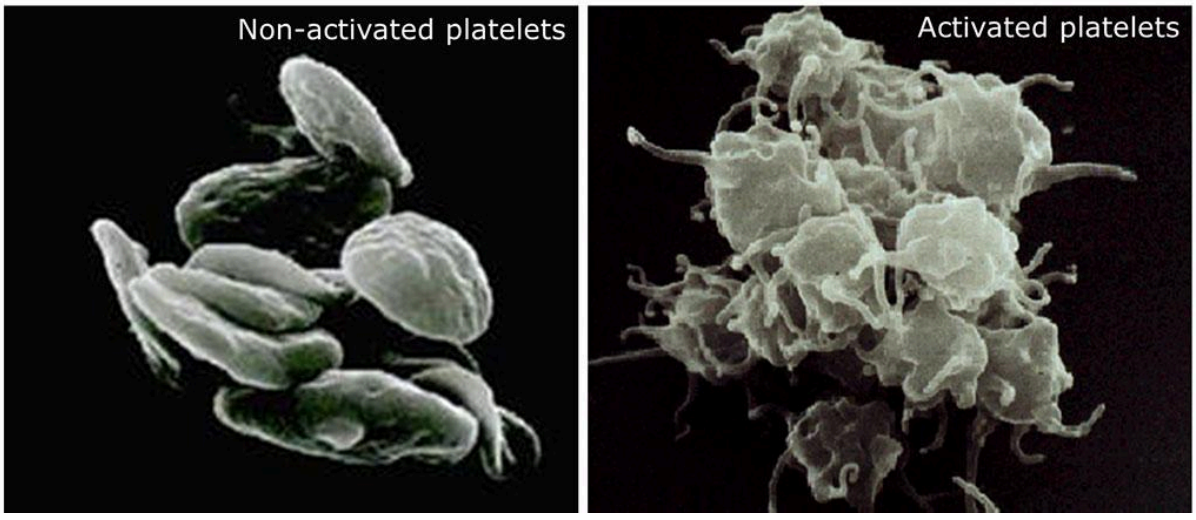
El volumen plaquetario medio (MPV) es de 5-10 fL. Este índice refleja el tamaño promedio de las plaquetas en la sangre.

Agregación Plaquetaria:Aunque las plaquetas circulantes tienden a moverse de forma separada, tienen una fuerte tendencia a unirse y formar agregados plaquetarios cuando son activadas, como en la formación de coágulos.

Plaquetocrito:El paquetocrito es el volumen total de plaquetas en una muestra de sangre, expresado como un porcentaje del volumen total de sangre. Su rango normal es de 0,1-0,5%.

Índice de Dispersión de Plaquetas (PDW): El PDW (Platelet Distribution Width) refleja la variabilidad en el tamaño de las plaquetas y se encuentra en el rango de 10-17%.
Un valor alto de PDW indica anisocitosis plaquetaria, lo que significa que hay plaquetas de tamaños muy variados, lo que puede ser un indicio de alteraciones en la producción o activación de plaquetas.

Morfología de las Plaquetas: En su forma normal, las plaquetas son redondeadas o aplanadas, pero cuando están activadas, su morfología cambia a formas más irregulares o estrelladas.



Estructura Funcional de las Plaquetas:
Las plaquetas son células anucleadas (sin núcleo). Su estructura incluye:

- Granulómero: Área donde se concentran los gránulos plaquetarios. Se liberan en la hemostasia primaria.
- Sistema canalicular: Red extensa de membranas, que es esencial para la liberación de gránulos durante la activación.

- Hialómero: Área del citoplasma que rodea al granulómero, similar al citoplasma de otras células. Contiene gran cantidad de filamentos: actina, miosina, tropomiosina, trombostenina. Papel importante tras la activación plaquetaria
- Membrana celular:
    - Bicapa fluida: Similar a otras células, mantiene la fluidez y permite la movilidad de las proteínas y lípidos en la membrana.
    - Glicoproteínas en la cara externa: En la superficie externa de la membrana se encuentran glicoproteínas que son esenciales para el reconocimiento y adherencia a las células endoteliales.
    - Adherencia al endotelio alterado: Las plaquetas se adhieren preferentemente a áreas de lesión o alteración del endotelio, facilitando la formación de un coágulo.
    - No adherencia al endotelio sano: Las plaquetas no se adhieren al endotelio saludable, lo que ayuda a evitar la formación de coágulos innecesarios.
    - Fosfolípidos y su Importancia:
    - Los fosfolípidos son componentes esenciales de la membrana y tienen un papel clave en la formación de prostaglandinas y tromboxanos, que son mediadores importantes en la respuesta inflamatoria y la coagulación.

Metabolismo de las Plaquetas

- Alto contenido en ATP y glucógeno: Las plaquetas almacenan ATP y glucógeno para generar energía rápida durante la activación.

- Glucólisis: Las plaquetas obtienen la mayor parte de su energía mediante la glucólisis, ya que carecen de mitocondrias funcionales.

- Ciclo de las pentosas-fosfato: Produce NADPH necesario para la protección contra el estrés oxidativo y la síntesis de lípidos.

- Cadena respiratoria: Limitada, ya que las plaquetas tienen mitocondrias poco activas.

- Síntesis de ARN y proteínas: Las plaquetas tienen capacidad limitada para síntesis de ARN y proteínas necesarias para la activación y coagulación.

- Síntesis lipídica: Ocurre en las mitocondrias, produciendo fosfolípidos para la membrana y mediadores lipídicos como prostaglandinas y tromboxanos.

Concepto y bases de la hemostasia primaria

Es el conjunto de mecanismos que se oponen a la hemorragia. Tiene 4 fases, las cuales se pueden superponer en el tiempo. No hay que esperar a que termine una fase para que comience la siguiente.

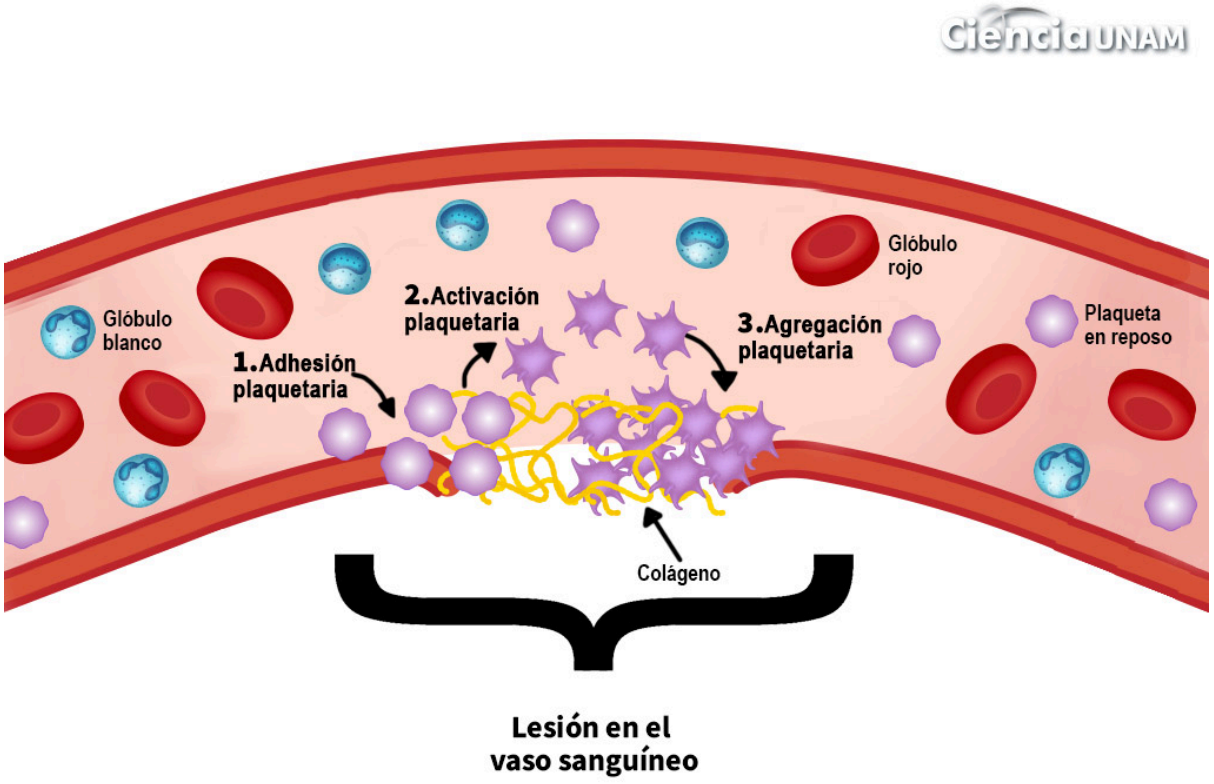
1. Vasoespasmo miogénico(depende solo del vaso): El calibre del vaso se reduce debido a un reflejo que contrae la musculatura lisa del vaso. El tromboxano A2 liberado por la activación de plaquetas prolonga el vasoespasmo a largo plazo. lo que reduce el sangrado. En pequeños vasos como arteriolas cubre las hemorragias totalmente.
2. Adhesión plaquetaria: Las plaquetas se adhieren a la ruptura del vaso. Se forman unos puentes de unión entre la plaqueta y el colágeno expuesto. Se unen gracias al factor de Von Willebrand, fabricado por las células epiteliales del vaso y por los megacariocitos. La unión

se realiza entre el factor de von Willebrand y la glicoproteína Ib presente en la membrana de la plaqueta.

3. Activación plaquetaria: Conforme las plaquetas se comienzan a unir se van activando, cambiando su forma de circular a estrellada. Las fibras contráctiles además desplazan los gránulos que liberan una gran cantidad de sustancias. Además se produce tromboxano A2, que mantiene la agregación.

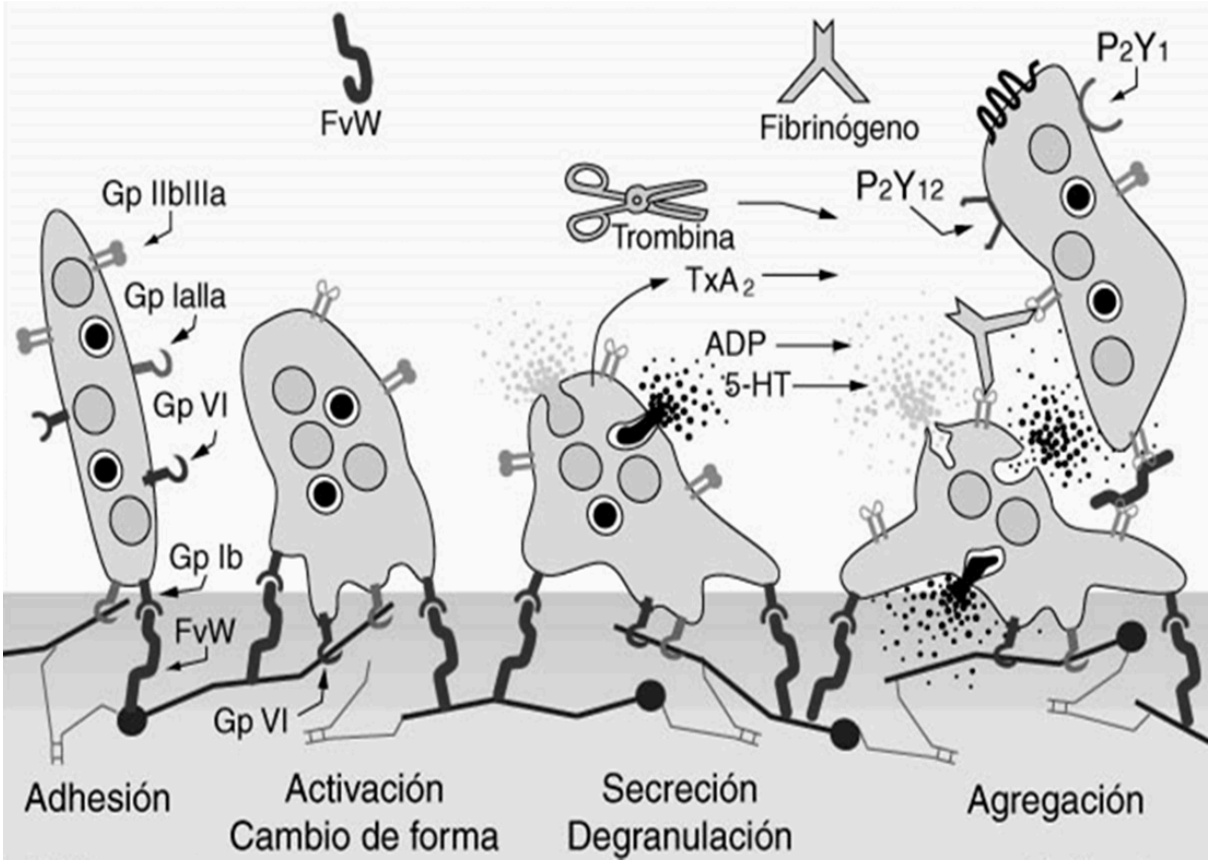
Tipo de Gránulo	Sustancias Liberadas
Gránulos alfa	Albúmina, IgG, Fibrinógeno (Factor I), Factor V, Factor de von Willebrand (Factor VIII), Factor Plaquetario IV (PF4), TGF-β
Gránulos densos (delta)	Serotonina, Calcio, ADP (activa plaquetas), ATP

4. Agregación plaquetaria: Las plaquetas comienzan a unirse entre ellas. Comienza un bucle, un mecanismo que se auto potencia. Se unen gracias al fibrinógeno, unido a las plaquetas gracias al complejo IIb/IIIa, que se une a una secuencia específica del fibrinógeno. Este factor es muy importante al principio, pero más adelante el factor de von Willebrand puede desempeñar la misma función. Si no se detiene la hemorragia entra en juego la trombina, que convierte al fibrinógeno, soluble, en fibrina(insoluble). En ese momento el proceso dejará de ser reversible, se forma el trombo blanco.



Imágenes: Shutterstock; diseño: Bárbara Castrejón, DGDC-UNAM

El proceso se potencia gracias a la llegada de ADP.



La hemostasia primaria es suficiente para cerrar pequeñas hemorragias, rupturas fisiológicas diarias. Si la ruptura es mayor se requiere de coagulación. La regulación es regulada por la interacción de la célula epitelial con la plaqueta:

Ácido Araquidónico
|
Ciclooxigenasa
|
PgG_2
|
PgH_2

Trombano Sintasa (Plaquetas) → TxA_2

Prostaciclina Sintasa (Endotelio) → PgI_2

TxA_2:
- Vasoconstrictor
- Proagregante
- Movilización de calcio

PgI_2:
- Vasodilatador
- Antiagregante

Coagulación de la sangre

La coagulación comienza en 15 o 20 segundos tras la hemorragia. Si la hemorragia es pequeña en 3-6 minutos para. Consiste en el cambio de estado de líquido a gel/sólido. La fibrina ata a las células y las une de forma insoluble.
Todos los factores de coagulación son proteínas a excepción del IV, el calcio, que es un metal. La mayoría además son de síntesis hepática. Normalmente se encuentran desactivados, y tras la ruptura de una parte de la proteína pasan a su forma activa o funcional.

Descripción de los factores:
Su síntesis es principalmente hepática(puesto que son principalmente proteínas). Esto quiere decir que si una persona tiene problemas en el hígado puede tener alterada también la coagulación.
Hay factores dependientes de vitamina K: II, VII, IX, X. Esta vitamina es en gran parte conseguida gracias a la flora intestinal. En niños recién nacidos, que tienen la flora bacteriana por desarrollar, durante unos días tiene problemas de suministro de vitamina K.

- Vida media:
    - Fibrinógeno 4-5 días
    - Factor XIII: 7 días.
    - Protrombina/factor II: 2 días.
    - El resto: hora.

En el embarazo es normal que algunos de los factores de coagulación tiendan a aumentar, especialmente al final.

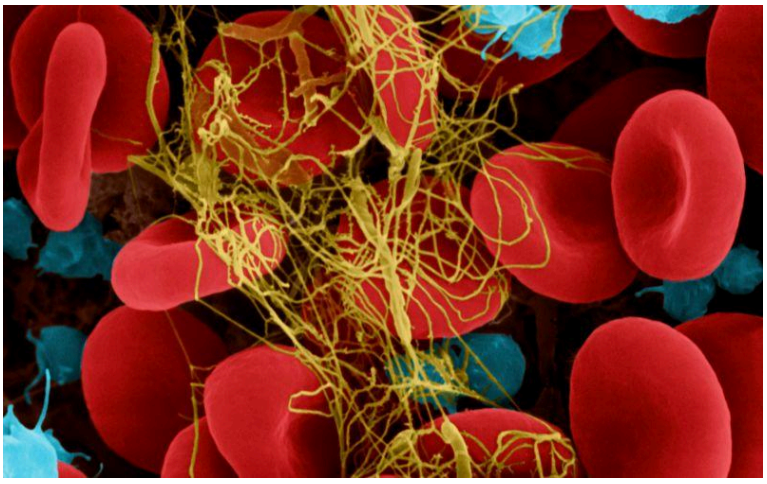
Factor	Nombre	Características
Factor I	Fibrinógeno	3 pares de cadenas polipeptídicas (Aα, Bβ, Gγ) unidas por puentes disulfuro. Precursor inerte de la fibrina. Relación con la viscosidad, más fibrinógeno = más viscosidad, mayor trabajo cardiaco. Es una proteína aguda.
Factor II	Protrombina	Cadena única. Dependiente de vitamina K. Forma activa: Trombina (IIa).
Factor III	Tromboplastina tisular	Extracto tisular que acelera la coagulación, síntesis en vasos sanguíneos. Bioquímicamente poco estudiada, es una lipoproteína.
Factor IV	Calcio	-
Factor V	Proacelerina o Factor lábil	Convierte, junto con el Xa, la protrombina (Factor II) en trombina, acelerando la coagulación.
Factor VII	Factor estable	Síntesis hepática. Dependiente de vitamina K.
Factor VIII	Factor antihemofílico	Hemofilia A.
Factor VIII	von Willebrand	Interacción de las plaquetas con el subendotelio. Enfermedad de von Willebrand (autosómica).
Factor IX	Christmas	Dependiente de vitamina K. Hemofilia B.
Factor IX	Christmas	Dependiente de vitamina K. Hemofilia B.
Factor X	Stuart	Dependiente de vitamina K. Convergen las vías de coagulación (extrínseca e intrínseca).
Factor XI	Precursor de la tromboplastina plasmática	Bioquímicamente poco conocida. Hemofilia C.
Factor XII	Factor contacto/Hageman	Relación con la coagulación y fibrinolisis.
Factor XIII	Factor estabilizador de la fibrina	Cadena única.
Factor Fletcher	Precalicreína	Fase contacto.
Factor Fitzgerald	Cininógeno de alto peso molecular	Fase de contacto.

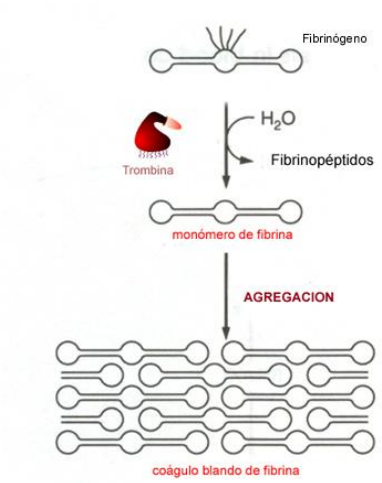
La coagulación se inicia por dos vías diferentes que convergen en una común.

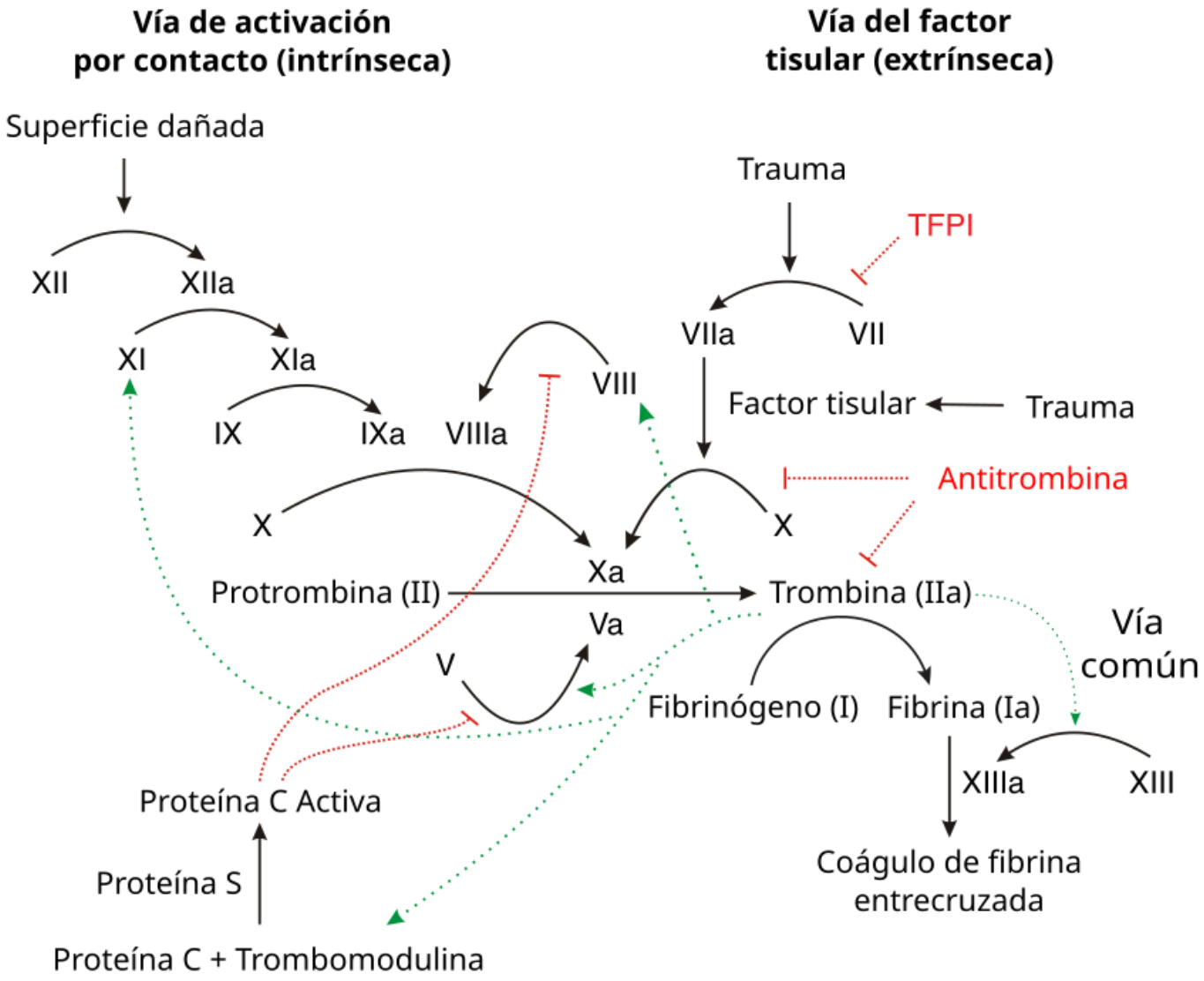
- Vía intrínseca: La sangre en ausencia de tromboplastina tisular puede generar trombina por sí misma(propiedad intrínseca de la sangre). Es una actividad compleja, tiene varios factores. Es una vía lenta.
  El factor XII se activa tras un daño en la pared tisular y se convierte en factor XIIa. La proteína se ha roto y ha ganado actividad enzimática. Este cambio conformacional es provocado por el contacto con el colágeno. Factor XIIa estimula el sistema fibrinolítico y aumenta la permeabilidad vascular.
  Estimula el paos de precalicreína a calicreína(factor fletcher). Esta al activarse favorece la activación del factor XII, lo que genera un sistema de retroalimentación positiva.
  El factor Fitzgerald también se une a las superficies(contacto). En sangre circulan juntos.
  En presencia de calcio activa el factor XI para formar el factor XII activado. Este XIIa rompe el factor IX para formar el IX activado. Este activa en presencia de calcio el factor Xa.

- Vía extrínseca: La vía extrínseca es la vía rápida de la coagulación y requiere la presencia de calcio (Ca^{2+}) y el factor VII. Esta vía depende del factor tisular (TF), que es una sustancia ubicada en los tejidos subendoteliales y se expone cuando hay una lesión en los vasos sanguíneos. El factor tisular actúa como cofactor para el factor VII, y es necesario que se una al factor tisular para que el factor VII pueda funcionar adecuadamente.
  Una vez que el factor VII se activa en el complejo TF-VIIa, este complejo tiene la capacidad de activar al factor X, convirtiéndolo en Xa

- Vía común: El factor X, activado en presencia del factor Va, del factor plaquetario III y del calcio, es capaz de romper el factor II y formar la trombina. La trombina actúa sobre el fibrinógeno para formar la fibrina, también activa plaquetas y la trombomodulina del endotelio que activa la proteína C. La fibrina tiene capacidad para unirse entre sí, formando primero un dímero y luego un polímero. Hasta aquí el proceso es reversible. La fibrina también activa al factor XIII, estabilizante de la fibrina. Es producido por las plaquetas y genera uniones covalentes entre las moléculas de la fibrina, y las hace insolubles.
  La IIa a su vez activa el factor VIII(vía intrínseca) y el factor V, que junto con el Xa, el calcio y el factor plaquetario III forman la trombina(de nuevo), siendo un sistema de retroalimentación positiva.




Fibrinógeno
H_2O
Trombina
Fibrinopéptidos
monómero de fibrina
AGREGACION
coágulo blando de fibrina


Vía de activación por contacto (intrínseca)
Vía del factor tisular (extrínseca)
Superficie dañada
Trauma
TFPI
XII
XIIa
VIIa
VII
XI
XIa
VIII
Factor tisular
Trauma
IX
IXa
VIIIa
Antitrombina
X
X
Xa
Protrombina (II)
Trombina (IIa)
Va
Vía común
V
Fibrinógeno (I)
Fibrina (Ia)
XIIIa
XIII
Proteína C Activa
Proteína S
Coágulo de fibrina entrecruzada
Proteína C + Trombomodulina

Retracción del coágulo o hemostasia terciaria

- Estimula la hemostasia por aproximación de los bordes de la herida
- Se inicia pocos minutos después y el máximo es de los 20 a los 60 minutos
- Necesidad de Ca++, ATP y mitocondrias
- Importancia de las plaquetas: Trombostenina, actina y miosina plaquetaria

Es un proceso en el que las plaquetas van a a jugar un papel importante, sobre todo sus elementos contráctiles. La hemostasia terciaria se basa en que estos elementos contráctiles van a contraerse, como resultado de esto el tamaño de la plaqueta va a disminuir → de tal forma que se va a producir también una retracción del coágulo. La plaqueta que se encuentra unido a otras por los puentes de fibrinógeno se va a contraer y por tanto el coagulo también.
Lo que estamos haciendo es aproximar los bordes de la lesión facilitando la cicatrización como último proceso de la coagulación

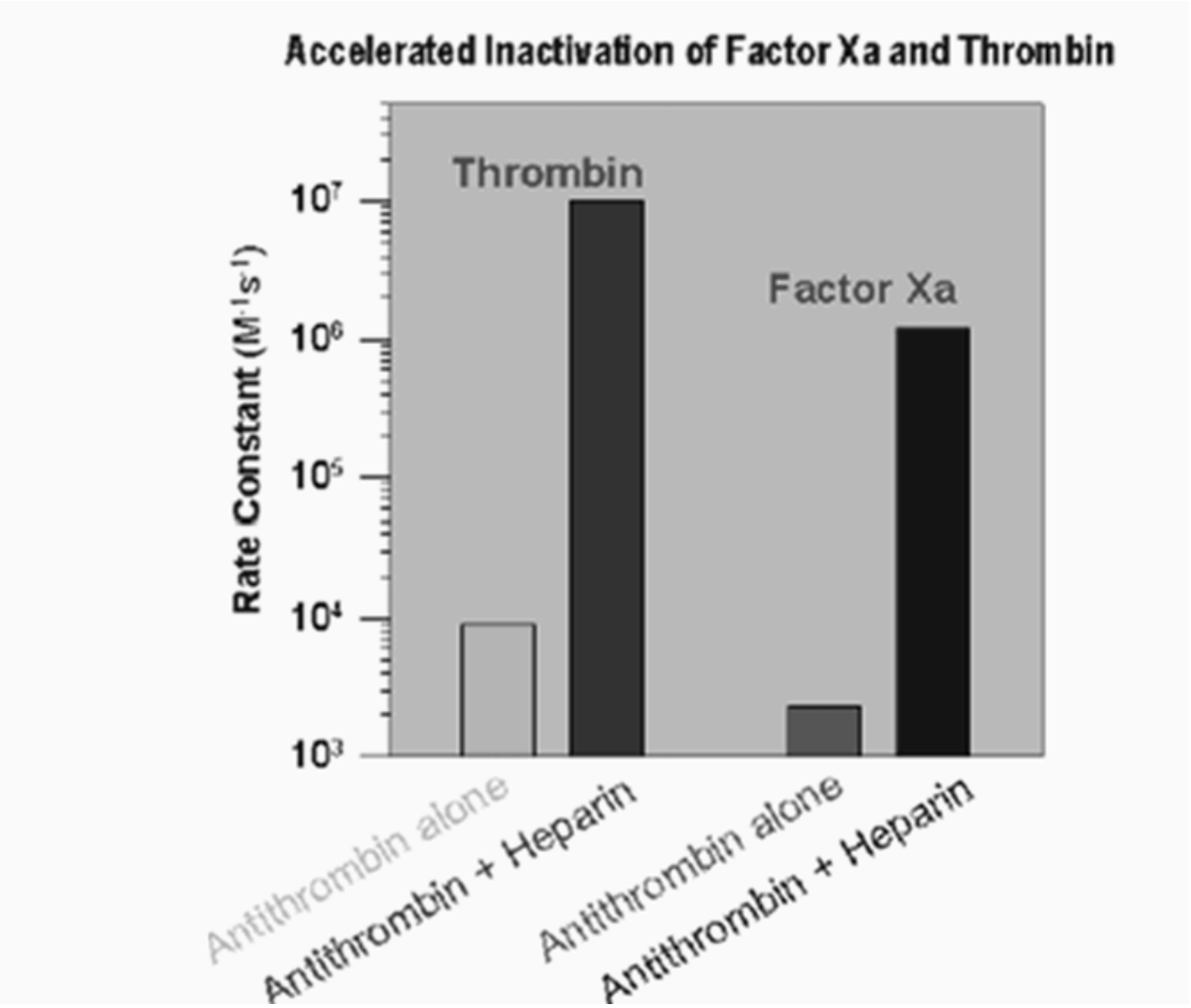
TEMA 8: Fibrinolisis y mecanismos de anticoagulación fisiológicos

Anticoagulación
Anticoagulantes naturales
Los anticoagulantes naturales son aquellos que en condiciones fisiológicas van a actuar, encontramos dos tipos:
Agentes físicos:

- Frío: hay relación entre la coagulación y la temperatura de tal manera que el frío va a retrasar este proceso → esto es debido a que la mayoría de los factores son proteínas (enzimas) con actividad enzimática (actividad asa) cuya eficacia depende de la temperatura.
- Flujo sanguíneo: va a tener efecto en los vasos grandes, si el flujo aumenta mucho, la sangre hace función de arrastre impidiendo así la coagulación → esto es debido a que impide la acumulación de elementos que necesitamos para el mecanismo de coagulación.

Agentes químicos: (tienen una mayor importancia que los físicos) -

- Antitrombina III: Es una glicoproteína de cadena única y que tiene un peso molecular reducido, 60000 D (este dato tendrá importancia en patologías renales), es sintetizado en el hígado y es dependiente de vitamina K. Esta actúa debido a su capacidad de unirse químicamente con la trombina formando un complejo antitrombina-trombina de tal forma que la inactiva al unirse en el sitio activo de la trombina → "sustrato suicida". De esta forma la trombina no va a poder transformar el fibrinógeno en fibrina. También va a actuar en menor medida sobre otros factores (FXa, FIXa, FXIIa) Enfermedades hereditarias en esta son raras, pero en personas con insuficiencia renal o hepática van a tener alterados los niveles de este (expulsando más antitrombina) y por tanto aumentando los niveles de coagulación.
- Heparina: Es un polímero de glucosaminoglicano sintetizado en el hígado. Esta va a actuar uniéndose a la antitrombina III potenciando su capacidad de acción y provocando los mismos efectos descritos anteriormente pero de forma mucho más potente. Fue descubierto por Jay McLean mientras era estudiante de medicina (no importante) Las columnas de la derecha representan la acción de la antitrombina junto la heparina, frente a las columnas de la izquierda que representan la acción sola de la antitrombina III.



- Trombomodulina(modula el trombo): Es una glicoproteína situada en el propio endotelio vascular que se puede unir a la trombina y bloquear a la trombina (no permite la rotura de fibrinógeno) Tiene un efecto indirecto potenciando la acción de la proteína C
- Proteínas C y S: Proteínas C y S: Van a ir juntas sin embargo la que tiene acción coagulante "como tal" es la C, la S va a actuar como el cofactor que va a permitir la acción de la primera. Ambas van a ser sintetizadas en el hígado (la vitamina S también puede ser sintetizada en las células endoteliales), son dependientes de vitamina K y son proteínas de la fase aguda.
    - La proteína C (PC): circula de manera inactiva y va a ser activada por la trombina. Esta es relativamente destacable porque puede ser confundida con la proteína C reactiva (la cual aparece en el plasma) → son dos moléculas distintas, mientras que la C es anticoagulante la C reactiva es una proteína de fase aguda con un importante papel para activar el complemento (lo veremos en inmunología) y va a ser objeto de estudio en la analítica.
    - La proteína S (PS): es cofactor de la PC

**Ambas proteínas van a inhibir los (factores) FVa y FVIIIa

- Alfa2-macroglobulina: Es una proteína que se le denomina α debido a que en técnica de electroforesis va a migrar junto con las α-globulinas. Es sintetizada en el hígado y su función principa es la de inactivar a la trombina (y la plasmina), de tal forma que va a inactivar la cascada de coagulación afectando a gran variedad de factores.

La antitrombina III (ATIII) es una sustancia circulante por lo que va a ser transportada por la sangre. Hay unas sustancias en las paredes (heparinoides) que actúan como la heparina y van a ayudar a frenar el factor X (y la coagulación). La trombomodulina (TM) se une a la trombina y no permite su acción, además se une a la proteína C (PC). También se ve como la proteína S (PS) se une con la PC activando y potenciando su acción sobre los factores de coagulación.

Anticoagulantes de uso clínico:

- Heparina: sustancia activante que ya hemos comentado
- Dicumarínicos: actúan sobre la síntesis de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X) → si disminuimos su síntesis, disminuye la coagulación.

Inhibición de la coagulación fuera del cuerpo:
Van a tener un uso analítico:

- Heparina:
- Oxalatos
- Citratos
- EDTA

Hay distintos anticoagulantes
que van a permitir el estudio de la sangre pero fuera del cuerpo (en laboratorio)

Fibrinólisis

El plasminógeno es una proteína fabricada en el hígado e incorporada a la circulación. Su forma activa es la plasmina, que tiene actividad fibrinolítica. La plasmina actúa tanto sobre el fibrinógeno y la otros sustratos con arginina/lisina. Los degrada y forma los convierte en trozos de distintos tamaños que se denominan productos de degradación del fibrinógeno y la fibrina (PDF).
Si la fibrina sobre la que actúan es reciente(todavía no ha actuado el factor XIII) forman fragmentos X, Y, D y E. Si la fibrina es estable se convierte en dímero D.(D-D). Si está muy alto es un indicador de trombosis. INSERTAR IMÁGEN TROMBINA

La fibrina es simétrica, tiene dos subunidades periféricas D y una central D. El factor XIII une los dominios periféricos entre ellos, llamado dímero D.

<u>Activadores de la fibrinolisis</u>
El activador tisular(sintetizado en el endotelio) del plasminógeno(t-PA) es una proteína cataliza la conversión de plasminógeno a plasmina.
Simultáneamente la uroquinasa UK realiza la misma acción y es de síntesis renal. Es una glicoproteína. La estreptoquinasa tiene origen bacteriano.

La tercera vía es la vía intrínseca de la fibrinolisis, se establece una relación entre coagulación y fibrinolisis. XIa y XIIa, calicreína tiene capacidad para romper también el plasminógeno.

Hay inhibidores del activador del plasminógeno. Inhiben al t´-PA y a la UK.
La α 1 antiplasmina evita que la plasmina formada funcione bien y la α 2 macroglobulina.
El inhibidor del C1(complemento, por estudiar) y TAFI*.
*Inhibidor de la fibrinolisis activada por trombina. Conexión con la coagulación.

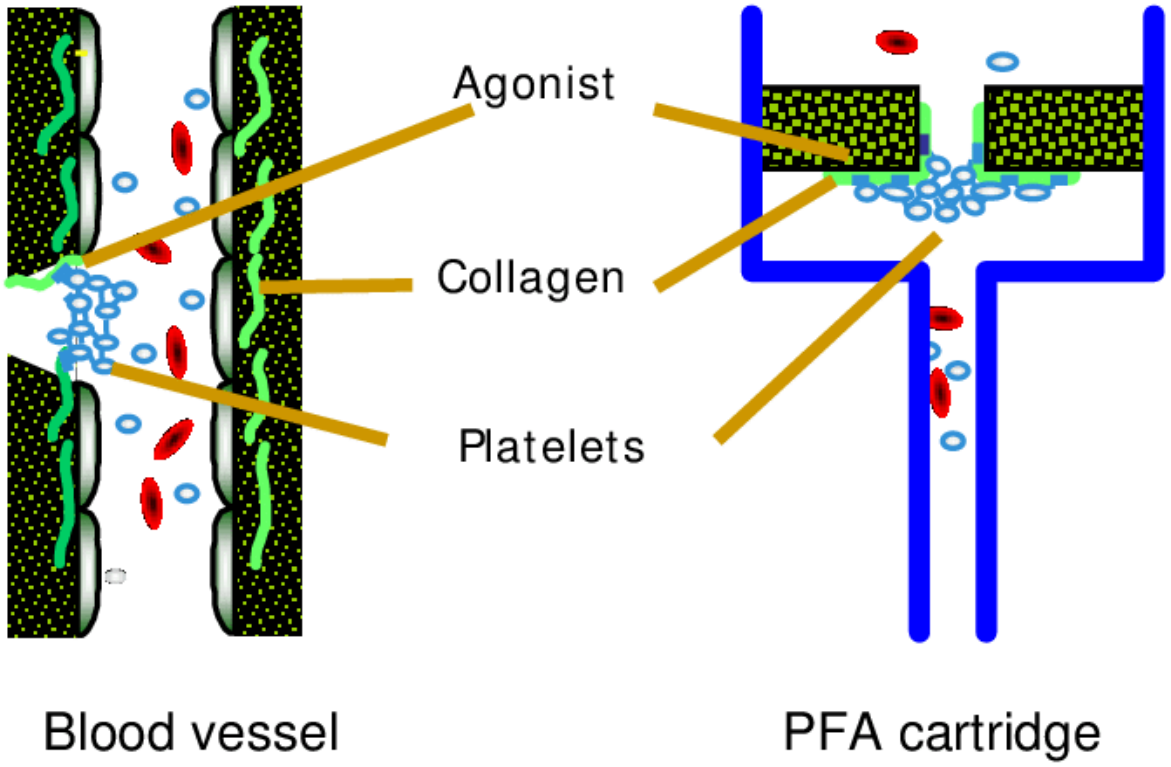
Evaluación de la hemostasia

- Historia clínica
- Exploración física.

En un estudio de la coagulación se pide un recuento de plaquetas, de fibrinógeno y tiempos de coagulación. Uno de ellos estudia la vía extrínseca y otro la intrínseca. Hay otras pruebas como:

1. Hemostasia primaria: Recuento de plaquetas y pruebas de fragilidad capilar o Rumpel-Leede o del brazal. Se utiliza un esfigmomanómetro o manguito de presión en una presión intermedia entre la sistólica y la diastólica. Pasados 5 minutos se valoran contando las petequias debajo del manguito. Si hay más de 5 hay una fragilidad particular excesiva.
   Tiempos de sangría:
   a. Método de Duke: Incisión en el lóbulo de la oreja. Recoger sangre hasta que se detiene la hemorragia. Normal inferior a los 5 minutos.
   b. Método de Ivy: Esfingomanómetro a 40 mmHg, se hace una incisión por debajo de él.

   La PFA-100. Mide el paso de las plaquetas en distintas condiciones(colágeno, ADP, epinefrina…) a través de una membrana porosa y determina los segundos que se necesitan para bloquear el sistema. Se expresa como el tiempo de obturación que mite la función plaquetaria en sangre total. Colágeno/epinefrina: 85-165 segundos. Colágeno/ADP 50-180 segundos.



2. Hemostasia secundaria
   Tiempo de protrombina(QUICK). Tiempo que tarda en formarse fibrina en una muestra de plasma en presencia de tromboplastina hística(factor tisular) y calcio.
   Se expresa en segundos 11,5-13,5
   La actividad protrombina expresa el resultado en el porcentaje de tiempo normal.
   La razón internacional normalizada INR compara el tiempo del paciente con unos valores normales, 0,9-1,2. Mayores significan peor coagulación.,
   Para la vía intrínseca se usa el TTPA tiempo de tromboplastina parcial activada o tiempo de cefalina activada. Tiempo que tarda en formarse fibrina en una muestra de plasma recalcificado en presencia de cefalina, acoalina y calcio. 25-35 segundos.
   Para la vía común se añade trombina al plasma anticoagulado con citraro. Tiempo normal de 15 a 20 segundos.

3. Retracción del coágulo.
   Tiempo de retracción del coágulo, consiste en ver en cuánto tiempo se forma el trombo rojo. Puede dar bastantes errores de interpretación.
   Cuantificación de antitrombina III
   Proteínas C y S.

4. Fibrinolisis
   Cuantificación fibrinógeno y plasminógeno
   Dímero D. Frecuente y fiable.

Fisiología II: Digestivo

Organización y funciones del sistema digestivo

Es necesario tener conocimientos anatomofisiológicos previos para poder seguir bien la clase.
El aparato digestivo transforma los alimentos ingeridos en elementos asimilables que se utilizan en el metabolismo celular para obtener energía.

Funciones:

- Nutrición:
    - Ingestión
    - Digestión: Transformación de macromoléculas en moléculas más pequeñas. Se apoya en la secreción.
    - Secreción: Se secretan multitud de sustancias para hacer el proceso de digestión. Agua, electrolitos, bicarbonato, HCl, moco, enzimas y hormonas.
    - Motilidad/actividad motora: Tiene funciones de mezcla y propulsión. Hace que las moléculas pasen al siguiente elemento.
    - Absorción: Las macromoléculas fragmentadas se han movido a los lugares de absorción, intestino delgado(nutrientes) e intestino grueso(agua y electrolitos).
    - Eliminación: No sólo se eliminan los productos no asborbibles, también las células epiteliales de la mucosa y productos tóxicos.
- Endocrina:
    - Regulación de secreción gástrica y pancreática.
    - Regulación del hambre y la saciedad: Grelina, secretada por las células de la mucosa del estómago.
    - Control del metabolismo de la glucosa.
    - Regulación de la glucosa.
    - Gastrina, secretina, CCK controlan el sistema digestivo.
    - El efecto incretino significa que algunas moléculas son capaces de modificar la secreción pancreática de insulina. Lo tienen el péptido inhibidor gástrico(PIG), y glucagon like peptide o enteroglucagón (GLP-1).
- Defensiva-inmunitaria:
    - Barreras físico-químicas
    - GALT: Tejido Linfoide Asociado al Intestino, forma parte del MALT, Tejido linfoide asociado a mucosas. Además tenemos a la microbiota o flora intestinal, que nos hacen de protección. Además tenemos todo el epitelio lleno de IgA secretora, inmunoglobulina asociada a mucosa. Se secreta con una molécula de aceite que la protege de la acidez del estómago y hace que se ancle a las paredes.
- Detoxificación y excreción
- Regulación del equilibrio hidrosalino.

Tiene una circulación especial para llevar los nutrientes a las células. Está sujeto a un control exhaustivo del sistema nervioso y hormonal.

Componentes anatómicos del sistema digestivo

Boca
La boca es la puerta de entrada del sistema digestivo. En ella, los dientes trituran los alimentos en fragmentos más pequeños (digestión mecánica), mientras que la saliva, producida por las glándulas salivales, los humedece y comienza la digestión química de los carbohidratos gracias a la amilasa. La lengua ayuda a mezclar el alimento y formar el bolo alimenticio, que luego es empujado hacia la faringe para ser deglutido.

Faringe
Es un conducto muscular que conecta la boca con el esófago y permite el paso del bolo alimenticio. Durante la deglución, la epiglotis bloquea la entrada a la tráquea para evitar que los alimentos entren en las vías respiratorias.

Esófago
El esófago es un tubo muscular que transporta el bolo alimenticio desde la faringe hasta el estómago mediante movimientos peristálticos. Su parte inferior está cerrada por el esfínter esofágico inferior, que impide el reflujo de los ácidos del estómago hacia el esófago.

Estómago
El estómago es un órgano en forma de saco donde el bolo alimenticio se mezcla con los jugos gástricos, que contienen ácido clorhídrico y enzimas como la pepsina, encargadas de descomponer las proteínas. Su movimiento muscular ayuda a transformar el alimento en una sustancia semilíquida llamada quimo, que pasará al intestino delgado a través del esfínter pilórico.

Intestino delgado
Es el principal órgano de la digestión y absorción de nutrientes. Se divide en tres partes:

- Duodeno: Recibe las secreciones del hígado (bilis) y del páncreas (enzimas digestivas) para completar la digestión.
- Yeyuno: Aquí se absorben la mayoría de los nutrientes a través de las vellosidades intestinales.
- Íleon: Absorbe vitamina B12 y sales biliares, conectándose con el intestino grueso a través de la válvula ileocecal.

Intestino grueso
Su función principal es absorber agua y formar las heces. Se divide en:

- Ciego: Contiene el apéndice.
- Colon: Secciones ascendente, transverso, descendente y sigmoide, donde las heces se compactan.
- Recto: Almacena las heces antes de su expulsión.

Ano
Última parte del tubo digestivo, encargada de la eliminación de los desechos a través de los esfínteres anales, que regulan la salida de las heces.

Órganos anejos al tubo digestivo
Glándulas salivales
Son glándulas que producen saliva, la cual facilita la masticación y contiene la enzima amilasa para la digestión de los carbohidratos. Se dividen en:

- Parótidas (cerca de los oídos).

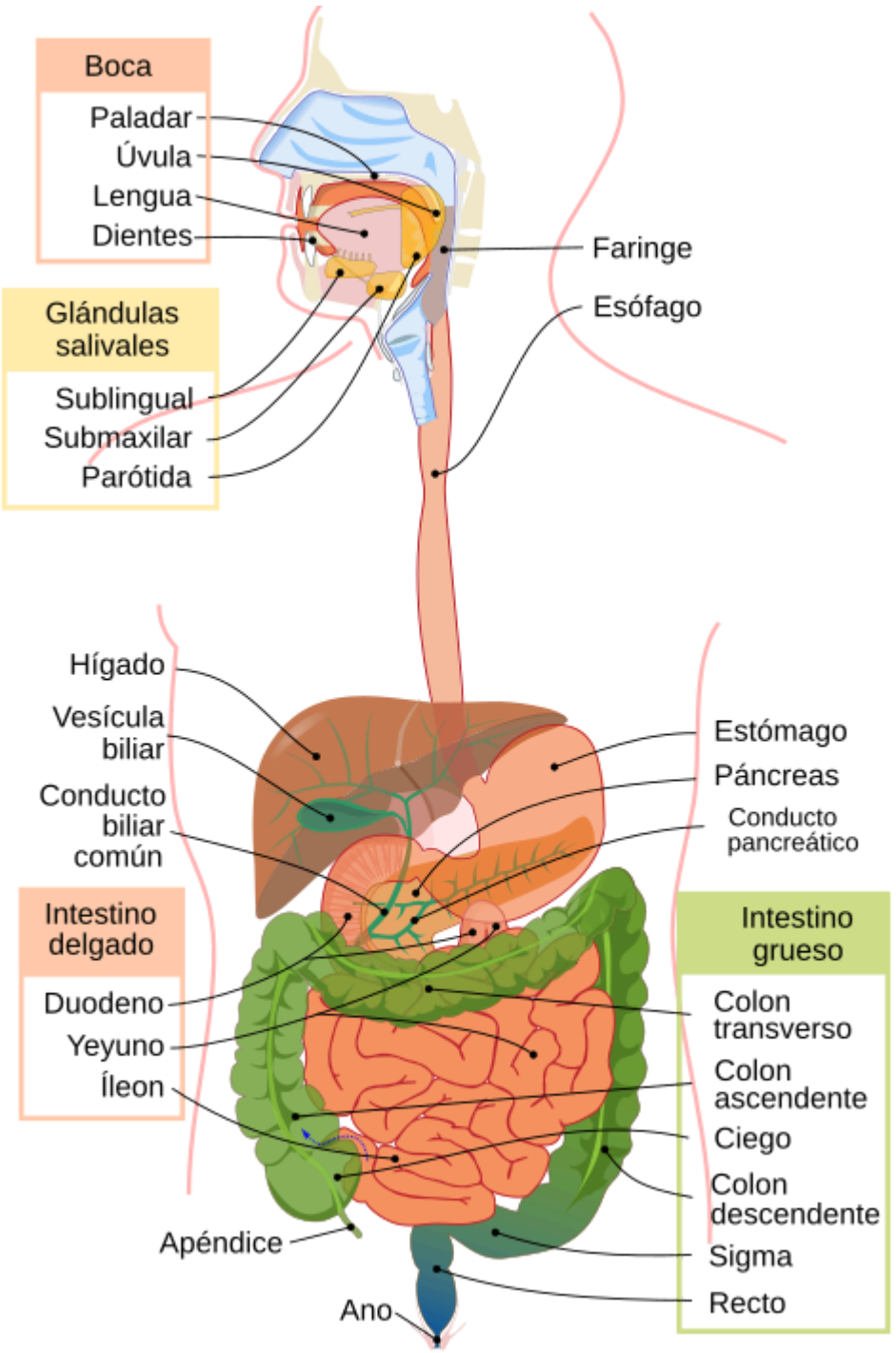
- Submandibulares (debajo de la mandíbula).
- Sublinguales (debajo de la lengua).

Hígado
Es el órgano más grande del sistema digestivo. Su función principal es producir bilis, que ayuda a la digestión de las grasas. También interviene en el metabolismo de nutrientes y la desintoxicación del organismo.

Vesícula biliar
Almacena la bilis producida por el hígado y la libera en el intestino delgado cuando se necesita para la digestión de las grasas.

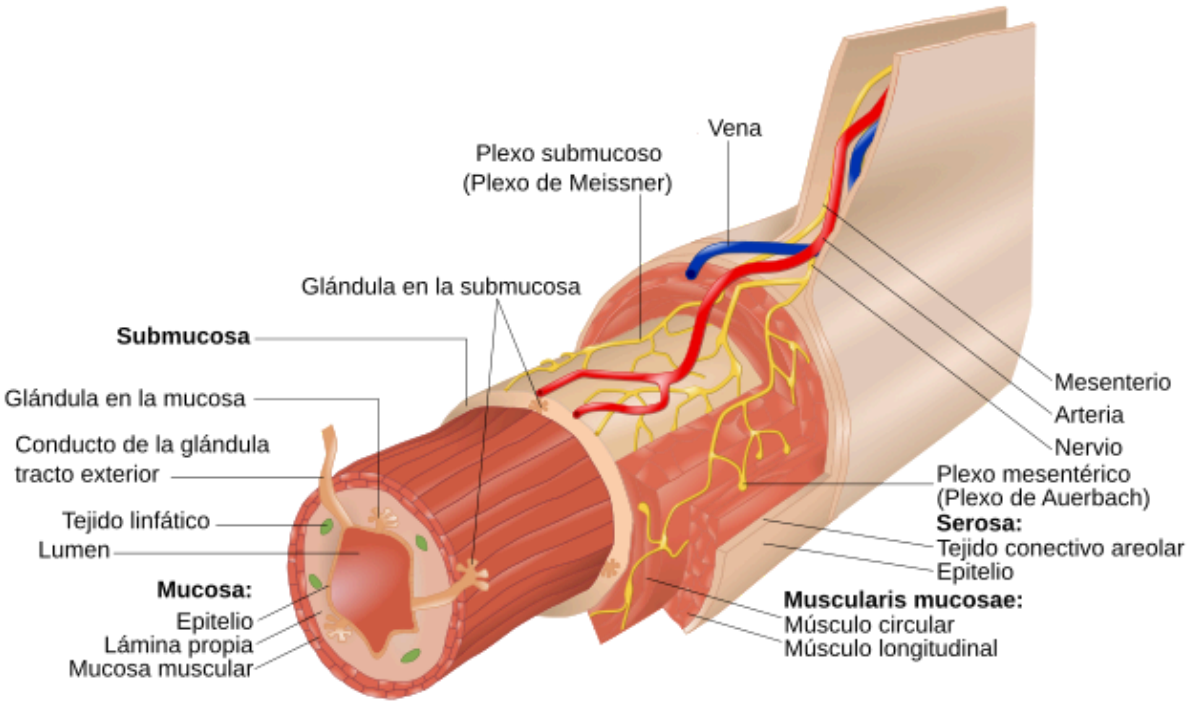
Páncreas
Es una glándula mixta que secreta jugo pancreático, rico en enzimas que descomponen proteínas, grasas y carbohidratos. También produce insulina y glucagón, hormonas que regulan el nivel de glucosa en sangre.

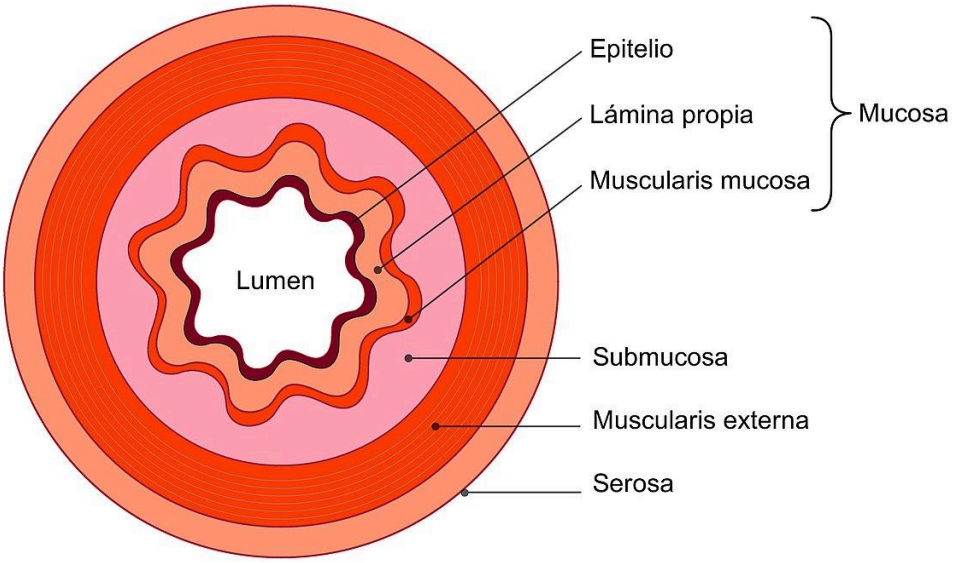
Esfínter	Ubicación	Función
Esfínter esofágico superior	Entre faringe y esófago	Regula el paso del bolo al esófago
Esfínter esofágico inferior (cardias)	Entre esófago y estómago	Evita el reflujo gástrico
Esfínter pilórico	Entre estómago y duodeno	Controla la salida del quimo
Válvula ileocecal	Entre íleon e intestino grueso	Regula el paso al colon
Esfínter anal interno	Final del recto	Control involuntario de la defecación
Esfínter anal externo	Final del recto	Control voluntario de la defecación


Boca
Paladar
Úvula
Lengua
Dientes
Glándulas salivales
Sublingual
Submaxilar
Parótida
Faringe
Esófago
Hígado
Vesícula biliar
Conducto biliar común
Intestino delgado
Duodeno
Yeyuno
Íleon
Apéndice
Ano
Estómago
Páncreas
Conducto pancreático
Intestino grueso
Colon transverso
Colon ascendente
Ciego
Colon descendente
Sigma
Recto

La pared del tubo digestivo tiene 4 capas. La externa va cambiando.

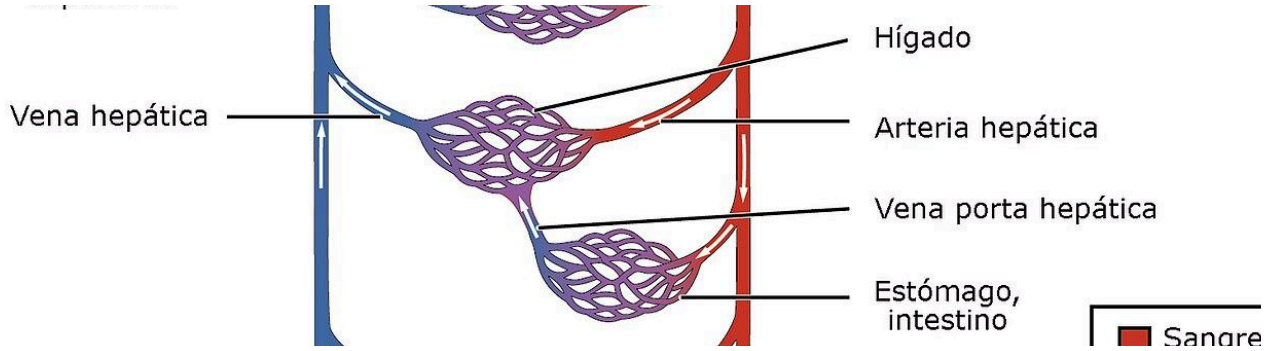
- Serosa: Tejido conjuntivo y suave.
- Capa muscular externa: Se dan todos los movimientos. Está la longitudinal y la circular. Aquí está la inervación, aquí están los plexos nerviosos del intestino o sistema nervioso entérico, formado por el plexo submucoso y el plexo mientérico.
- Submucosa:
- Mucosa: Es la más específica, las del estómago, posee pliegues entre los que hay criptas. En el intestino delgado tenemos vellosidades intestinales más no criptas, en el grueso de nuevo hay criptas pero no hay pliegues. También hay un epitelio que se renueva cada 3 días. Están programadas para ello. Se descaman todas y salen por heces. Se renuevan por células madres presentes en las criptas. En el estómago hay células g que secretan gastrina. Hay células caliciformes que secretan moco para lubricar. A su vez también hay células enterocromafines, que producen muchas moléculas/hormonas. También cuenta con una pequeña capa muscular.





Circulación especial

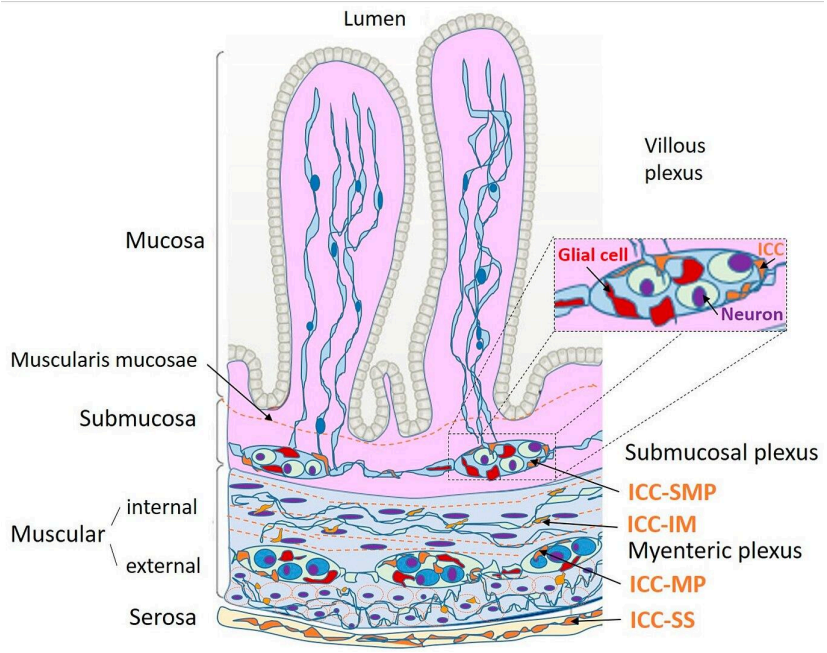
La absorción intestinal se da por la vena porta y los vasos linfáticos. Sin embargo la vena porta antes de ir al corazón pasa por el hígado, que hace un "chequeo" metabólico de todo lo que ha absorbido el intestino. El 70% de la vascularización del hígado procede de la vena porta en ayunas, la arteria hepática se encarga del otro 30%. Ambas confluyen en la vena hepática que va a la vena cava. Se le conoce como circulación entero hepática. La arteria hepática tiene capacidad amortiguadora, es la que va a aumentar de calibre o va a disminuir para que el flujo total de sangre que llegue al hígado sea más o menos constante. Si el flujo de la vena porta aumenta disminuye el diámetro de la arteria hepática.



Características del músculo liso gastrointestinal:

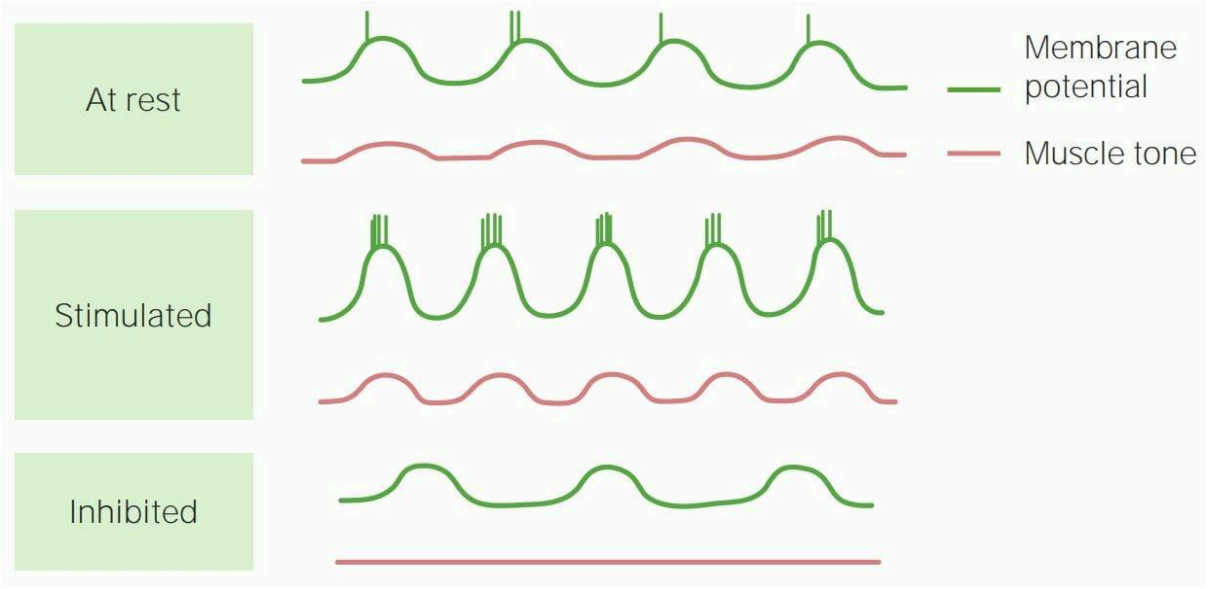
Distribución en tubo y en pared. La musculatura es lisa en todos los puntos menos el tercio superior del esófago que es estriada. Las fibras están unidas por uniones estrechas y funcionan como un sincitio porque actúan como una sola unidad, es de tipo unitario.

La forma de transmisión del impulso nervioso al músculo liso es a través de las múltiples varicosidades. Existe una diferencia muy destacable respecto al resto de musculatura lisa que es la existencia de la célula intersticial de cajal. Es una célula estrellada que se encuentra entre la neurona y el músculo liso del intestino(puede estar en más lugares que el tubo digestivo). Están entre el plexo mientérico y las dos capas musculares, van a hacer de marcapasos para ambas capas de músculo.



Actividad eléctrica del músculo liso gastrointestinal:

- Potencial de membrana en reposo oscilante. No es liso/regular. Su potencial presenta pequeñas oscilaciones(despolarizaciones y repolarizaciones) de entre 5 y 15 voltios. Se le conoce como ritmo eléctrico básico. Estas oscilaciones no llegan al potencial umbral. No generan contracción de la célula lisa. La genera la célula intersticial de cajal, es por ello por lo que actúa como marcapasos. COMPLETAR Y BUSCAR IMÁGEN,
- Potencial en espiga o potencial de acción en espiga. Estímulos neuronales y/o humorales permiten alcanzar el umbral de despolarización y generar PA y contracción. Sólo tienen lugar en los picos del potencial de membrana en reposo oscilante.



<u>Patrones de motilidad gastrointestinal:</u>

- Periodo interdigestivo: Complejo motor migratorio interdigestivo(CMMI). Su función es limpiar los restos de la comida anterior para que a la siguiente el tubo digestivo esté limpio. La responsable de estos movimientos es la motilina, que actúa en ciclos de 90 minutos.
- Periodo digestivo: Encontramos dos movimientos:
    - Movimientos peristálticos: Movimiento debido a la capa longitudinal. Su objetivo es el avance o propulsión de la comida.
    - Movimientos de segmentación: Apertura y cierre de un mismo segmento. Su función es lubricar y secretar.

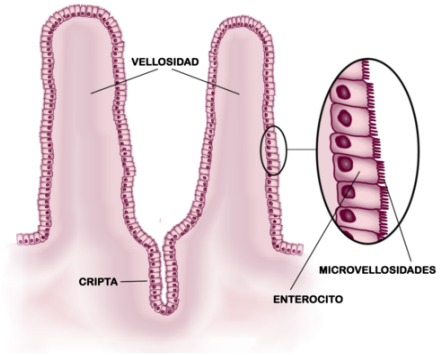
<u>Secreciones del tubo digestivo.</u>

Son exocrinas. Secretamos agua, moco, electrolitos y enzimas. Se producen de las siguientes formas:

- Células aisladas dentro del epitelio. Glándula unicelular.
- Glándulas tubulares(estómago). Invaginaciones del epitelio conocidas como criptas. Contiene varios tipos de células secretoras.
- Depresiones o invaginaciones del epitelio(intestinos).

- Glándulas anexas. Páncreas, vesícula biliar y glándulas salivales.

Se liberan unos 7 litros de secreciones, la mayoría de ellos en las glándulas anexas.



Regulación nerviosa y humoral del tracto digestivo

1. Regulación nerviosa:
    a. Sistema nervioso entérico (SNE). Intrínseca. También es de tipo autónomo, también se llama tercera variante del sistema nervioso vegetativo. Este sistema está modulado por las dos otras ramas del vegetativo, simpático o parasimpático. También se le llama segundo cerebro por la cantidad de neuronas que tiene. Son neuronas intercaladas que van a controlar las funciones básicas. tiene receptores en el epitelio, que informan a las neuronas sensitivas primarias, interneuronas y neuronas motoras, de tipo excitatorio e inhibitorio. Llegan a la célula muscular, a las glándulas y a los vasos sanguíneos. Actúa por reflejos.

    Tiene dos tipos de plexos:

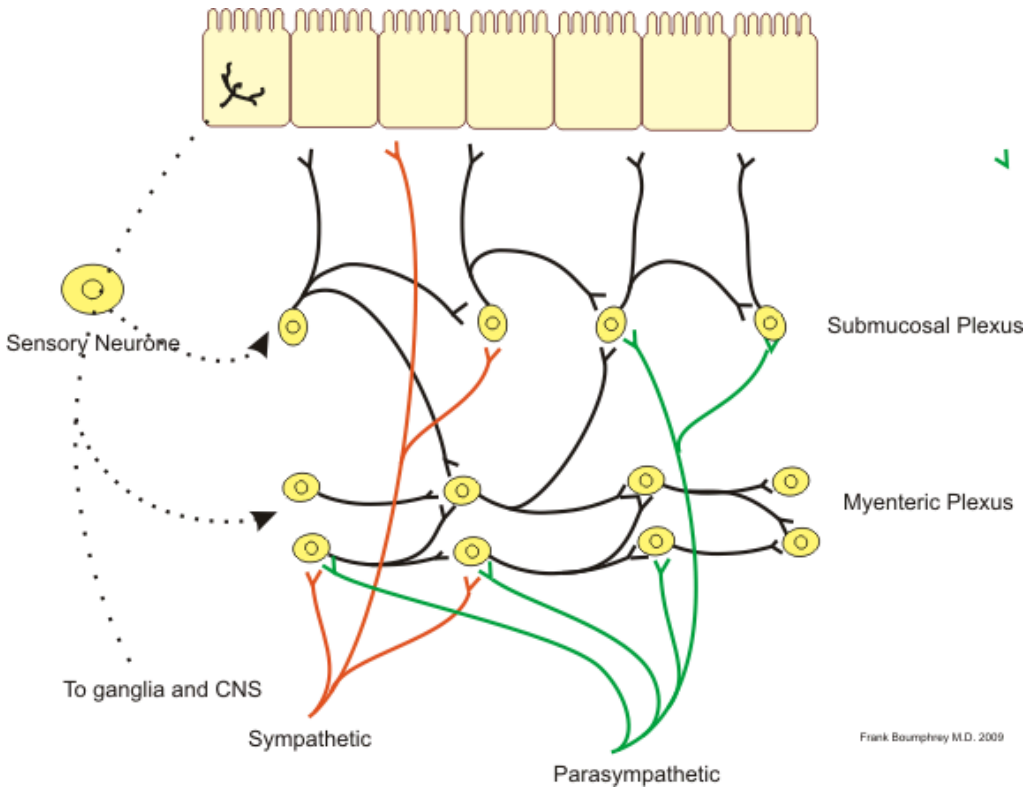
Plexo	Función Principal	Acciones Específicas
Plexo Mientérico	Controla movimientos del TD	- **Excita/incrementa**: 1. Contracción tónica. 2. Intensidad contracciones. 3. Frecuencia contracciones. 4. Velocidad onda excitadora. - **Inhibe esfínteres** (evita paso comida entre segmentos).
Plexo Submucoso	Controla secreción y flujo sanguíneo	- **Regula**: 1. Secreción local. 2. Absorción. 3. Contracción *muscularis mucosae*. - Actúa por segmentos.

Neurotransmisores: Se han descubierto más de 25. Hay los habituales como acetilcolina y noradrenalina, péptidos y no convencionales como NO, ATP o CO.

El estímulo es recogido por mecanorreceptores y quimiorreceptores. La distensión del tracto digestivo y el roce del alimento con los receptores activan los mecanorreceptores. Los quimiorreceptores, por su parte, son estimulados por las partículas químicas que detectan. Estos envían señales al sistema nervioso entérico para regular las funciones digestivas.

b. Sistema nervioso autónomo (SNA). Extrínseca. Es el vegetativo con su componente simpático y parasimpático. Es el modulador, el entérico controla distancias cortas dentro del tubo, el autónomo o vegetativo modula y controla sobre todo en distancias largas. Tenemos el vértice simpático(toracolumbar) y la parasimpática. La modulación parasimpática es transmitida fundamentalmente por el nervio vago. El 70% del vago son células sensitivas y el otro 30% son motoras.
El sistema nervioso autónomo tiene una actividad moduladora sobre el sistema nervioso entérico. El sistema simpático inhibe las actividades motoras y secretoras, inervando los vasos sanguíneos del sistema gastrointestinal (GI). A través de la liberación de noradrenalina, enlentece la función digestiva. Por otro lado, el sistema parasimpático tiene el efecto contrario, estimulando la actividad motora y secretora.

Ambos sistemas, simpático y parasimpático, inervan tanto la musculatura como las células secretoras y también están involucrados en la regulación de la vascularización y el calibre de las arterias en el tracto digestivo.



Reflejos Gastrointestinales:

- Reflejos Cortos o Intrínsecos:
  Ocurren dentro del sistema nervioso entérico, sin la intervención del sistema nervioso central. Ejemplos: reflejos peristálticos y de secreción.

- Reflejos Largos o Extrínsecos:
  Involucran al sistema nervioso central. Los estímulos viajan desde el tracto digestivo al cerebro y las respuestas vuelven al tracto digestivo. Ejemplos: reflejos gastrocólicos y gastroileales.
    - Reflejo Gastroentérico: Las neuronas salen del estómago y controlan el intestino.
    - Reflejo Gastroileal: Proviene del estómago y regula el vaciado de la válvula ileocecal.
    - Reflejo Gastrocólico: Sale del estómago y controla los movimientos del colo
    - Reflejo Enterogástrico (Efecto Inhibidor): Inhibe la motilidad y la secreción gástrica en respuesta a la distensión o irritación en el intestino.
    - Reflejo Colicoileal (Efecto Inhibidor): Inhibe el vaciamiento del contenido intestinal hacia el colon, reduciendo la motilidad del íleon.
    - Reflejo Defecatorio: Señales del recto que desencadenan la contracción del recto y la relajación del esfínter anal para la evacuación.
    - Reflejo Vago-Vagal: El nervio vago transmite señales entre el tracto digestivo y el cerebro para regular la motilidad y la secreción.

2. Regulación humoral(endocrina): Péptidos GI y otros mediadores.

Tenemos un montón de células dispersas cuya secreción va a ir por el lado basal a:

- Vaso sanguíneo: Se trata de una hormona,
- Al intestino: Sólo hace efecto en las moléculas próximas, es un mediador con efecto paracrino.
- Sustancias con efecto autocrino: Afectan a células de su mismo tipo próximo y a sí mismas.
- Neuroendocrino: La célula que la secreta es una neurona y por eso se llama así.

<u>Sustancias que controlan el sistema gastrointestinal:</u>

Se suelen tratar de péptidos GI reguladores. De 20 péptidos solo 5 se consideran hormonas. El resto son péptidos con acción paracrina o autocrina. Los neuropéptidos también los utilizan.

1. Hormonas gastrointestinales.
    a. Gastrina(Familia gastrina/CCK): Las células productoras de gastrina se llaman células G. Está en el antro del estómago. Aumenta la secreción gástrica de HCL y pepsinógeno. Estimula en general la motilidad de todo el tubo digestivo. Estimula la secreción del páncreas(menos). Acción incretina.
    b. CCK: Colecistocinina. Secretada por células I en el duodeno y yeyuno proximal. Estimula la secreción pancreática del componente enzimático. Favorece la secreción de la vesícula biliar. Estimula la motilidad intestinal. Acción incretina.
    c. Secretina: Células S, en el duodeno. Estimula la secreción pancreática y la parte acuosa y de bicarbonato, el bombero del sistema nervioso. También estimula la secreción biliar rica en bicarbonato. Inhibe la liberación de gastrina.

    d. Motilina: Células Mo del duodeno y del yeyuno. También en el SN central. Se secreta periódicamente con picos cada 90 minutos. Producción de motilidad interdigestiva. Complejo mayor migratorio interdigestivo.
    e. Pept. Inhibidor gástrico(GIP): Células K del duodeno y yeyuno. Aumenta la secreción de insulina tras una comida, en hiperglucemia. Inhibe la secreción gástrica, estimula la secreción intestinal. Tiene acción incretina.
    f. Glucagón like pep. (Candidato a hormona) GLP-1/entero glucagón. Células L de íleon y cólon. Estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa. Retarda la absorción de glucosa. Acción incretina.
2. Péptidos paracrinos
    a. Somatostatina SIH: Producción en células D de estómago, islotes pancreáticos, intestino y cerebro. Inhibe la secreción de gastrina, de secretina, CCK y motilina, disminuye la motilidad gástrica intestina.
    b. Péptido intestinal vasoactivo VIP: Células endocrinas de TD. Vasodilatación den el intestino, relajación del músculo liso.
3. Neuropéptidos
    a. Sustancia P: Se sintetiza en las neuronas del sistema nervioso entérico excitador. Estimula el peristaltismo, estimula las glándulas salivales.
    b. Neuropéptido YY. Inhibe motilidad y secreción.

Moléculas reguladoras no peptídicas son:

- Histamina: Células enterocromafines del epitelio digestivo. Estimula la secreción de HCL en células parietales. Receptores H2. Fármacos bloqueantes del receptor H2 son antiácidos.
- Serotonina: Células enterocromafines del epitelio gástrico. Aumenta la motilidad intestinal, el reflejo peristáltico.
- Prostaglandinas: Células enterocromafines. Protección de la mucosa gástrica, aumento de moco y bicarbonato, disminución de secreción ácida.
- NO: Neuronas del SNE y células endoteliales. Relajación músculo liso y regulación del flujo sanguíneo mucosa.

DIBUJO DE MARISOL PIZARRA

Hormona	Familia/Localización	Células Productoras	Acciones Principales
Gastrina	Familia gastrina/CCK	Células G (antro gástrico)	↑ Secreción de HCl y pepsinógeno. ↑ Motilidad del TD. ↑ Secreción pancreática (leve). **Acción incretina**. Estimula crecimiento de mucosa gástrica.
CCK	Colecistocinina	Células I (duodeno/yeyuno)	↑ Secreción enzimática pancreática. ↑ Contracción vesícula biliar. ↑ Motilidad intestinal. **Acción incretina**. Inhibe vaciamiento gástrico.
Secretina	-	Células S (duodeno)	↑ Secreción pancreática acuosa (HCO_3^-). ↑ Secreción biliar (HCO_3^-). Inhibe gastrina. Neutraliza ácido duodenal.
Motilina	-	Células Mo (duodeno/yeyuno)	Picos cada 90 min: induce **complejo migratorio interdigestivo** (motilidad interdigestiva). Regula ciclos de limpieza intestinal.
GIP	Péptido inhibidor gástrico	Células K (duodeno/yeyuno)	↑ Secreción de insulina (hiperglucemia). Inhibe secreción gástrica. ↑ Secreción intestinal. **Acción incretina**. Efecto antiulcerogénico.
GLP-1	Glucagón-like péptido-1	Células L (íleon/cólon)	↑ Secreción de insulina (glucosa-dependiente). ↓ Absorción de glucosa. **Acción incretina**. Promueve saciedad.
Somatostatina (SIH)	Péptido paracrino	Células D (estómago, páncreas, intestino)	Inhibe gastrina, CCK, secretina y motilina. ↓ Motilidad gástrica e intestinal. Inhibe secreción de HCl y hormonas pancreáticas.
VIP	Péptido intestinal vasoactivo	Células endocrinas del TD	Vasodilatación intestinal. Relajación músculo liso. Regula secreción de agua/electrolitos.
Sustancia P	Neuropéptido	Neuronas del SNE (excitadoras)	↑ Peristaltismo. ↑ Secreción salival. Participa en dolor e inflamación.
Neuropéptido Y	Neuropépti	Neuronas del	Inhibe motilidad y secreción gastrointestinal. Regula

Motilidad del aparato digestivo.

Es el traslado del bolo alimenticio a lo largo del tubo digestivo, del tránsito intestinal. Las funciones motoras digestivas son: BUSCAR IMÁGEN TRANSITO INTESTINAL

- Transporte de alimentos a un ritmo adecuado para la absorción.
- Fragmentación de los alimentos
- Mezclado con las secreciones digestivas
- Exposición de la mezcla resultante a la superficie de absorción.

La boca con los movimientos masticatorios realiza una digestión de tipo mecánico. Esta fase participan la lengua, los dientes y los músculos masticadores. Asimismo cuenta con una función secretora. Todos los órganos tienen función motora y excretora.

La masticación

La masticación es el conjunto de movimientos musculares semivoluntarios realizados por los dientes, maxilares, lengua y mejillas(maseteros). Es de inicio voluntario pero su continuación es un movimiento reflejo, va el estímulo por una vía aferente y vuelve por una eferente, el estímulo es el alimento. Desencadenan lo que se conoce como reflejo de masticación. Se inhiben los maseteros al ingresar el alimento, que se estiran y que causan un reflejo miotático que contrae el masetero y sube la mandíbula, y así continuamente. BUSCAR IMAGEN. Su función es formar el bolo alimenticio para no dañar el resto de estructuras, facilitando su deglución. Se inicia la digestión puesto que en la secreción salivar hay alguna encima,
Termina con la deglución.

La deglución

La deglución es el paso del aliento de la cavidad oral al estómago, evitando que entre en vías respiratorias. Se divide en tres fases: oral, faríngea y esofágica. El reflejo de deglución es de inicio voluntario pero de continuación inconsciente. La fase oral es voluntaria, la lengua empuja el bolo hacia el paladar superior, donde los mecanoreceptores desencadenan el reflejo faríngeo y esofágico. Se inhibe la respiración. En la fase faríngea I se cierra la glotis y se eleva la faringe. En la fase faríngea II se relaja el esfínter esofágico superior EES, se abre. En la fase esofágica se cierra el EES y el bolo se mueve por el esófago gracias a las ondas peristálticas, primarias y secundarias. El reflejo de la deglución se controla gracias a los nervios trigémino y facial, que llevan la información hasta el tronco encéfalo, hasta el bulbo raquídeo, que es el centro de la deglución. Parte del bulbo la respuesta motora a través del trigémino y el facial a los músculos efectores, la glotis y el EES.

Esófago

El esófago termina en el cardias, de musculatura lisa y comienza en el EES, de musculatura estriada. Normalmente están en contracción tónica, osea, cerrados. Evitan que entre aire y el inferior evita que se salga la secreción del estómago. La parte superior del esófago también tiene musculatura lisa. La parte de arriba es de inervación frénica y la de abajo de inervación vagal. Tras cerrarse el EES comienza la onda peristáltica en el esófago, que arrastra el bolo alimenticio al estómago. Por tanto se abre el esfínter esofágico inferior también, antes de que pase el bolo.

La onda peristáltica comienza con el estímulo del paso del bolo, que produce distensión del esófago, por tanto estímulo de sobre todo mecanorreceptores. Esto forma dos reflejos:

- Hacia la parte bucal del bolo o reflejo corto, que produce que en esa zona se contraigan las fibras circulares. Secretan sus neuronas motoras excitatorias de los plexos acetilcolina o sustancia P que contraen los músculos.
- Hacia la parte de arriba o reflejo largo, las neuronas inhibitorias relajan con NO y ATP la musculatura. Estos movimientos hacen descender el bolo

En condiciones normales solo se da esa onda peristáltica, la primaria. En ocasiones cuando no funciona se da la peristalsis secundaria de la misma manera. La orden de apertura del EEI viene del reflejo largo vago vagal, que lo abre.

Alteraciones:

- Disfagia: Dolor en la deglución.
- Acalasia: Dilatación del esófago porque el EEI no se relaja adecuadamente, no abre bien.
- Calasia: El EEI no cierra bien, es el paso anterior al reflujo.
- Espasmos esofágicos difusos: pueden ser dolorosos.

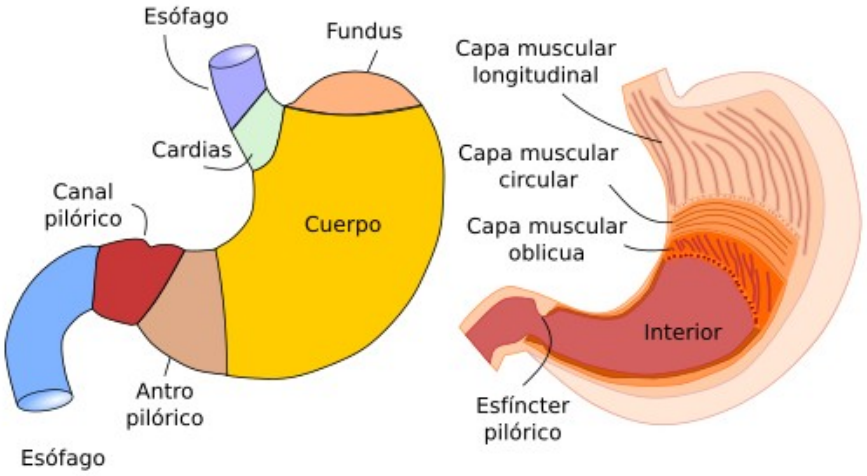
El estómago

En circunstancias normales el píloro tiene una contracción tónica, pero permite el paso. Hay 3 regiones anatómicas, pero desde el punto de vista fisiológico se distinguen la región oral y la región caudal. Llama la atención que hay una tercera capa de musculatura lisa oblicua, y a medida que nos acercamos al antro la musculatura aumenta su grosor. La región oral es muy distensible y tiene poco movimiento. La región caudal tiene muchísimos movimientos de contracción de la pared. La inervación como siempre está mediada por el sistema autónomo simpático y parasimpático.

La motilidad interdigestiva es el complejo motor migratorio interdigestivo gástrico CMMI-G, son unos movimientos que comienzan a ocurrir dos horas tras haber ingerido y son cíclicos cada 90 minutos, de los cuales solo hay movimientos 5 minutos, por obra de la motilina.
Se describen 3 fases.:

1. Apenas hay contracción.60 minutos.
2. Hay contracciones irregulares. 30 minutos
3. Contracciones importantes. 5-10 minutos.

Su finalidad es limpiar el estómago. Asimismo el píloro se abre para hacer efectiva la limpieza. A estas contracciones, que a veces oímos, se llaman contracciones del hambre.

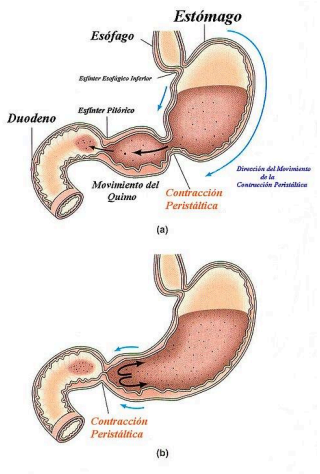


La motilidad digestiva se divide en tres fases:

1. Fase de llenado y almacenamiento.
   Relajación receptiva: El fundus se relaja previamente a recibir en alimento, el estímulo de esa dilatación es o bien la deglución o bien el paso del bolo a través del essófago, esto estimula al nervio vago que a través de un reflejo vago vagal dilata el estómago para recibir alimentos. La llegada de alimentos no produce presión.
   Relajación adaptativa: Su estímulo es la distensión y provoca reflejos cortos mientéricos o intrínsecos, participa el reflejo vago vagal.
   Relajación por retroalimentación: Su estímulo son los alimentos en el duodeno, provoca reflejos cortos mientéricos y liberación de CCK.
   Para que se relaje una fibra muscular se tienen que activar las motoneuronas, que secretan inhibidores como el NO, ATP y PIP.

2. Fase de mezclado
   Ocurren las ondas lentas gástricas, que aparecen por estímulo de distensión de la pared del estómago, por lo tanto es de origen miógeno, lo que quiere decir que el estímulo no viene del sistema nervioso central sino que viene de la propia célula muscular. Se genera mediante las células intersticiales de Cajal, ese marcapasos gástrico que se encuentra entre el fundus y el cuerpo. Genera el patrón de ondas, 3-5 veces/minuto a velocidad de 1-2 cm/seg. Es una onda muy grande que repolariza y vuelve a despolarizar, la onda lenta supera el umbral dos veces, que se traducen en dos anillos de contracción. Tiene como características que baja el potencial umbral del estómago. La onda llega al píloro y como no puede pasar porque este está cerrado la onda vuelve en lo que se conoce como retropulsión del alimento, se conoce como bomba pilórica de contracción y retropulsión. MANDAR A CHAT GPT. El píloro solo deja pasar alimentos que estén muy triturados, partículas de menos de 2 mm.

3. Vaciado gástrico:
   Pasadas unas 3 horas el estómago empieza el proceso de vaciado a través del píloro. Se vacían partículas de menos de 2mm, de 3 a 5 ml al mismo tiempo. Es un vaciado graduado, el duodeno no puede asimilar más de 5ml a la vez. Es la bomba pilórica la que los impulsa junto con la retropulsión y la apertura parcial del píloro. La velocidad depende de muchos factores como el tipo de alimento.

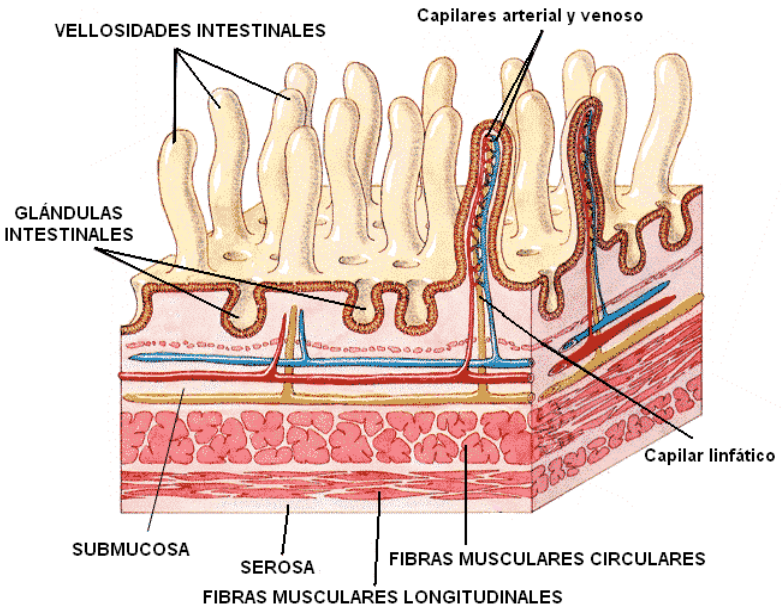


Este vaciado es controlado tanto por el estómago como por el duodeno. Intervienen factores gástricos como el volúmen gástrico(a más volúmen más vaciado), características del contenido, consistencia, composición, osmolaridad, acidez y tipos de alimentos, las grasas por ejemplo son las que más tardan en pasar, al igual que los ácidos y la osmolaridad.
Las células G de gastrina son las que detectan estás características y controlan los movimientos del estómago. La gastrina promueve la motilidad pero retrasa el vaciado.
Los factores duodenales son los siguientes: La distensión por la llegada de alimento inhibe la llegada de contenido desde el estómago. Los quimiorreceptores activan las células S y las células I que liberan secretina y CCK que inhiben el vaciado.
El vómito es un movimiento anómalo de retropropulsión provocado por el reflejo del vómito que lleva el contenido del duodeno y estómago a la boca. Estímulos como un olor desagradable, embarazo, alteraciones del sistema del equilibrio, toma de tóxicos, presión craneal, etc.
Se cierra la glotis tras una inspiración, se abre los esfínteres(esofágicos y puede que píloro) y movimiento de retropulsión provocado por un empuje abdominal.

Intestino delgado

*Una vez el alimento sale del estómago se le pasa a denominar quimo
Comienza en el píloro, sus partes son duodeno(20 cm), la parte más compleja y con más actividad, recibe secreciones pancreáticas y biliares, el yeyuno y el íleón, que termina en el colon en la válvula ileocecal.

Las paredes, para aumentar su superficie tienen vellosidades intestinales, que a su vez tienen microvellosidades. Tienen una fina capa de músculo que está en la capa mucosa.



Tiene las funciones de:

- Mezclar el quimo con las secreciones.
- Propulsión para empujar el quimo del duodeno al colon(2-4 horas).
- Acercar el quimo a la mucosa para la digestión y absorción.
- Vaciamiento ileocecal
- Movimientos de limpieza

En el periodo interdigestivo tiene el complejo mayor migratorio interdigestivo CMMI, tiene las mismas características que en el estómago. Está controlado por motilina.

Patrón digestivo o postprandial:

1. Movimientos de segmentación: Son movimientos de mezcla con las distintas secreciones, son movimientos en los que sólo participa la capa muscular circular, con la peculiaridad de que las capas contiguas se contraen y se relajan intermitentemente. Son reguladas por las células de Cajal, que generan este movimiento de ondas lentas. Se dice que en el duodeno y principio del yeyuno se encuentran otros marcapasos. Puede ser un reflejo corto mientérico intrínseco o largo gastro entérico (la distensión del estómago pone en movimiento el del intestino) Las células de Cajal marcan la secuencia de 12/m (en estómago) y 8/m (en colon).
2. Movimientos peristálticos: Similares a los del esófago.
3. Movimientos de la mucosa: Contracciones de las vellosidades: En este caso, la mucosa está formada por enterocitos. La vellosidad se mueve de arriba hacia abajo (movimiento de ordeño) para desplazar el contenido intestinal, mezclándolo y favoreciendo el contacto del quimo con los enterocitos. Cada vellosidad contiene un vaso arterial, uno venoso y un vaso linfático (quilífero), que transporta los quilomicrones.
4. Actividad propulsora vigorosa: No se produce de forma constante, sino cuando la mucosa detecta algo anómalo, como toxinas o una acidez elevada. En respuesta, se genera una contracción sostenida seguida de una propulsión intensa y prolongada, con el objetivo de eliminar ese contenido del tracto intestinal.

La regulación de la motilidad intestinal puede ser de origen nervioso o hormonal.

- Nerviosa: La realiza el sistema nervioso entérico a través de los denominados reflejos cortos. También pueden intervenir reflejos largos, en los que participa un ganglio extrínseco, como en el reflejo gastroentérico.
- Hormonal:
    - Hormonas que aumentan la motilidad:
        - Motilina, que actúa específicamente en el complejo motor migratorio intestinal.
        - Gastrina y colecistoquinina (CCK).
    - Hormonas que disminuyen la motilidad:
        - Somatostatina, entre otros inhibidores.

Al igual que en el estómago, el intestino delgado debe vaciar su contenido (quimo) al siguiente segmento: el intestino grueso, a través de la válvula ileocecal, que normalmente se encuentra en un estado tónico (cerrado).

El quimo pasa del íleon al ciego, y luego asciende por el colon ascendente. La válvula ileocecal regula este vaciado, permitiendo el paso solo cuando es necesario, y previniendo el reflujo del contenido colónico (incluida la flora intestinal) hacia el intestino delgado.

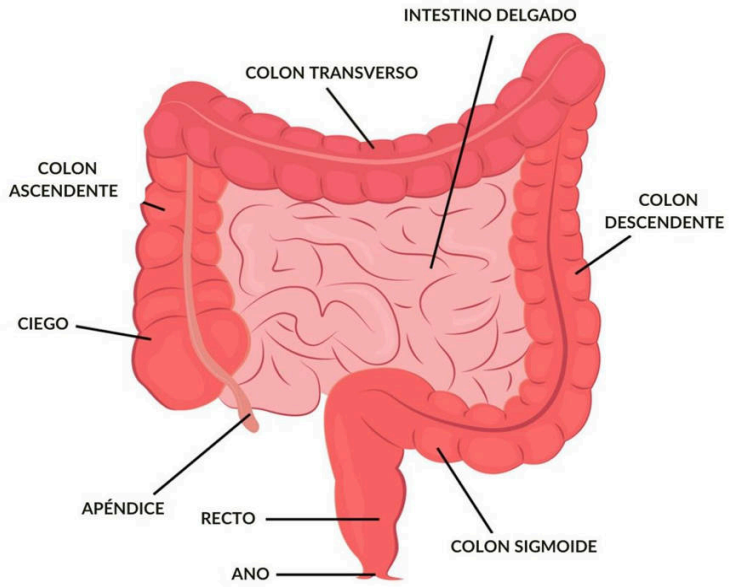
El vaciado depende principalmente del tipo de quimo y de la presión y distensión en el íleon, lo cual estimula la apertura de la válvula. En cambio, cuando hay acumulación en el ciego, la válvula se cierra para evitar el paso retrógrado.

El reflejo gastroileal es el responsable específico de controlar esta válvula, favoreciendo el paso del contenido cuando el estómago se llena o se activa.

Intestino grueso

El intestino grueso se divide anatómicamente en dos grandes porciones: una proximal y otra distal. La parte proximal presenta una gran actividad motora, ya que su pared es muy distensible, lo que facilita el movimiento del contenido. En cambio, la porción distal tiene una motilidad más reducida, aunque su pared posee una notable capacidad de dilatación. A medida que el contenido avanza a lo largo del intestino grueso, su consistencia va cambiando progresivamente, desde un estado más líquido hasta volverse una masa más densa, gracias a la absorción de agua.

El recorrido incluye varias regiones: el ciego, el colon ascendente, transverso, descendente, el colon sigmoideo y, finalmente, el recto. En el extremo final se encuentran dos esfínteres clave: el esfínter anal interno, de control involuntario, y el externo, que sí es voluntario.



Una característica distintiva del intestino grueso son los abultamientos llamados haustras. Estas se deben a la disposición del músculo longitudinal, que no forma una capa continua como en otras partes del tubo digestivo, sino que se organiza en tres bandas o cintillas llamadas tenias cólicas. Estas cintillas están en un estado de contracción parcial permanente, lo que provoca que el intestino se "pliegue" en haustras. Aunque parezcan estructuras estáticas, en realidad están en constante cambio: se abren y se cierran continuamente, reflejando la actividad contráctil de la pared intestinal. La pérdida de estas haustras puede ser indicio de una patología.

En cuanto a los movimientos del intestino grueso, se pueden identificar varios tipos, cada uno con una función específica:

- Contracciones segmentarias o haustrales:
  Estas contracciones se producen por el cierre de la musculatura circular en distintas porciones del colon. Su función no es propulsar el contenido, sino mezclarlo y favorecer la absorción de agua y electrolitos. Gracias a ellas, el contenido intestinal se mantiene en contacto con la mucosa, lo que optimiza el proceso de absorción.

- Movimientos peristálticos (anterógrados y retrógrados):
  Aunque son menos intensos que en el intestino delgado, también están presentes en el colon. Sirven para desplazar el contenido a lo largo del intestino grueso. Su dirección puede ser hacia adelante o hacia atrás, lo cual es útil para regular el tránsito en función de la consistencia del contenido, que se vuelve cada vez más sólido.

- Movimientos en masa:
  Estos son movimientos más potentes y sostenidos, que se dan principalmente en el colon descendente y sigmoideo. Ocurren entre una y tres veces al día, duran más de 20 segundos y movilizan grandes cantidades de contenido hacia el recto. Son esenciales para abrir el esfínter

anal interno y activar el reflejo de defecación, preparando al organismo para la expulsión de las heces.

La motilidad del intestino grueso está regulada por varios reflejos nerviosos, que se activan ante estímulos específicos en distintas partes del tubo digestivo. Entre los más importantes se encuentran:

Reflejo gastrocólico: se activa cuando el estómago se distiende tras una comida. Esta distensión envía señales que estimulan movimientos en masa en el colon, facilitando el avance del contenido hacia el recto.

Reflejo duodenocólico: similar al anterior, pero en este caso el estímulo es la distensión del duodeno. También provoca movimientos en masa, contribuyendo a mantener el tránsito intestinal coordinado.

Reflejo de defecación: se desencadena cuando el recto se distiende por la llegada del contenido. Esto genera una respuesta involuntaria que provoca la apertura del esfínter anal interno. Si las condiciones son adecuadas, el esfínter anal externo se relaja voluntariamente, permitiendo la defecación.

Cabe destacar que solo el reflejo gastrocólico y el duodenocólico provocan movimientos en masa. El reflejo de defecación, en cambio, actúa directamente sobre la parte final del intestino, facilitando la expulsión del contenido una vez que ha llegado al recto.

Motilidad gastrointestinal

El recto constituye la parte final del tubo digestivo. Una de sus características anatómicas es la presencia de un ángulo rectoanal, que tiende a desaparecer durante la defecación y cuya existencia contribuye a la retención del contenido fecal en condiciones normales.
En esta región se encuentran dos esfínteres importantes:

- El esfínter anal interno, que es una prolongación de la musculatura lisa del intestino y, por lo tanto, está bajo el control del sistema nervioso autónomo. En este caso, el sistema parasimpático lo relaja, mientras que el simpático lo contrae.
- El esfínter anal externo, compuesto por músculo estriado, está controlado voluntariamente por el sistema nervioso somático, específicamente a través de nervios somáticos que se originan en las ramas anteriores de la médula espinal.

En cuanto a su función, el recto participa principalmente en dos procesos:

- Almacenamiento de las heces hasta que se inicie el proceso de evacuación.
- Evacuación del contenido fecal, una vez que se activan los mecanismos adecuados.

Es importante distinguir entre el reflejo de defecación y el mecanismo de defecación, ya que no son lo mismo.

- Reflejo de defecación:
  Es una respuesta automática que se desencadena cuando el recto se llena y se produce su distensión por la presencia de materia fecal. Este estímulo activa reflejos cortos y largos, cuyo objetivo principal es lograr la relajación del esfínter anal interno. Las neuronas sensitivas llevan la señal a la médula espinal, generando la apertura parcial del esfínter interno, lo que produce la sensación de necesidad de defecar.

- Mecanismo de defecación:
  Va más allá del reflejo y combina respuestas involuntarias (reflejas) con acciones voluntarias. Una vez que la médula recibe la información del reflejo, se activa la participación consciente, y se envía la orden para relajar el esfínter anal externo. Además, pueden intervenir otras acciones voluntarias como la contracción del abdomen, relajación del suelo pélvico, y presión intraabdominal, que facilitan el paso de las heces hacia el exterior.

Secreciones del tubo digestivo

Secreción salival

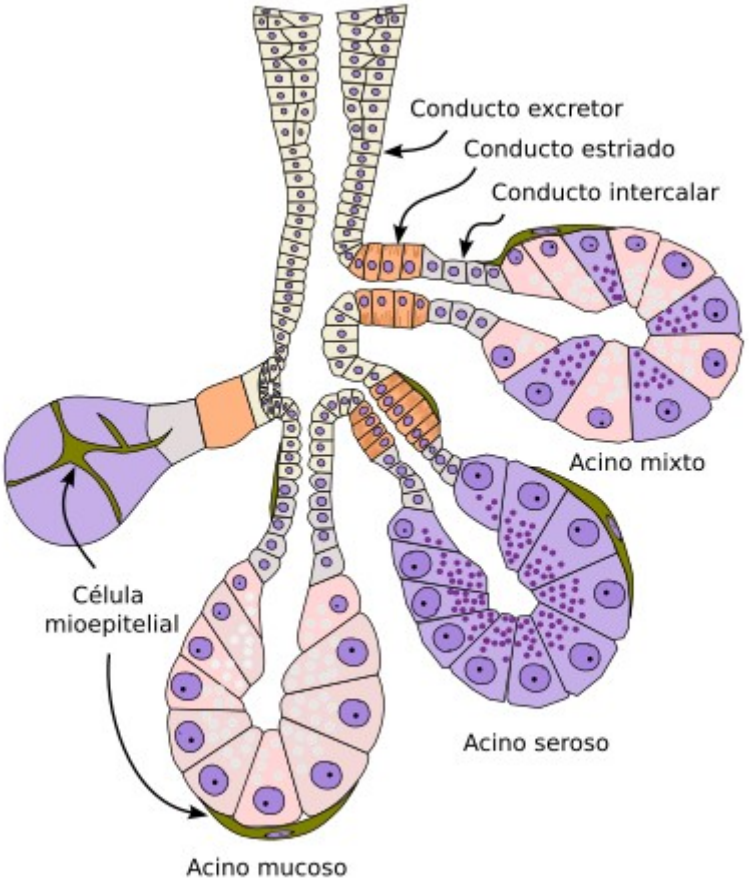
Lubrica y envuelve al alimento, contribuye a formar el bolo alimenticio. Favorece el proceso de masticación y deglución. Esta secreción aporta más beneficios, diluye los alimentos, estimula las papilas gustativas favoreciendo distinguir los sabores, favorece la limpieza de la cavidad bucal arrastrando bacterias y alimentos, en ocasiones es capaz de neutralizar los ácidos, también facilita el habla(oradores necesitan tomar agua).
Desde el punto de vista digestivo, participa con dos enzimas presentes en la saliva, la α amilasa salival o p-tialina y la lipasa bucal. La más importante es la α amilasa, que digiere los hidratos de carbono. Los segmenta en disacáridos y polisacáridos. También tiene función inmunitaria, teniendo presente IgA y lisozimas, que son bactericidas.

Encontramos glándulas salivales menores o orales, están por toda la cavidad bucal, bajo la lengua, mejillas, paladar duro, paladar blando…
También tenemos glándulas mayores, van en parejas y son las parótidas, submaxilares y sublinguales. La submaxilar en condiciones normales produce el 70%.
La saliva estimulada es la que se produce cuando tenemos algo en la boca, siendo la parótida la que más produce.

Las glándulas tienen foto de racimo de uvas, tiene estructura túbulo acinar. El acino vierte los productos en los tubos. Las células acinares pueden ser de tipo seroso si producen agua iones o enzimas o mucosas si producen mocos.
Hay tres tipos de acinos:

- Seroso: Como la parótida.
- Mucoso:
- Mixto: El resto.

Las células mioepiteliales rodean a las células acinares, al recibir una señal nerviosa se exprimen expulsando el contenido.
El sistema nervioso vegetativo simpático y parasimpático inerva las glándulas.

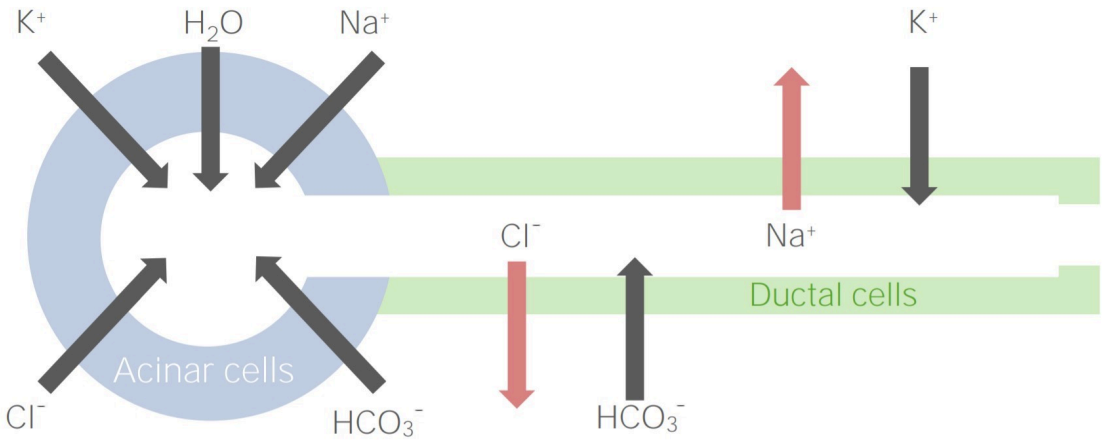


Características y composición de la saliva:
Tiene un pH alcalino(6,5-7,5). El 99% de su composición son agua y electrolitos(Sodio, cloro, bicarbonato y potasio). Potasio y bicarbonato se encuentran a más concentración, el resto a menos, que en plasma.
La osmolaridad va a variar en función del sodio que tengamos, lo que significa que no toda la saliva será igual en todos los momentos. En situación basal es hipotónica y rica en potasio, en situación estimulada tiene mucho más sodio y cloro, es menos hipotónica. El pH de la estimulada puede acercarse a 8.
Tiene un componente de moco y también enzimas.

La producción es muy variable, de media 1ml/minuto, oscila en el rango de 0,3-5 ml/minuto. Cuando menos se secreta es por la noche.

La producción tiene dos partes. La saliva acinar o saliva primaria es isotónica, pero a medida que pasa por el conducto excretor se reabsorben unos iones y se secretan otros, también llamada saliva ductal o secreción secundaria. que se convierte en hipotónica. Se reabsorben sodio y cloro y pasan a la luz del conducto potasio y bicarbonato.(Para alcalinizar).

El epitelio de los acinos es de baja resistencia, sus uniones estrechas son débiles y permiten el paso de agua e iones. Por tanto el sodio y el agua pasan paracelularmente sin ningún problema. Además el agua cuenta con una acuaporina especial en la membrana apical que es la acuoporina-5. Esta saliva acinar tiene la función de secreción dentro del acino de sodio cloro y agua.
La saliva primaria es modificada a través de canales y transportadores, dando como resultado final absorción de sodio y cloro y secreción de potasio y bicarbonato. En la salivación máxima no da tiempo a reabsorber tanto.



La regulación es exclusivamente nerviosa, parasimpático en estado normal y el simpático en estado de estrés. El control es reflejo por los dos sistemas. No actúan de forma antagonista, su estímulo son mecanorreceptores y quimiorreceptores. Los estímulos van a los núcleos salivales superior e inferior en el tronco encéfalo.
Encontramos dos tipos de reflejos:

- Incondicionados: Presencia de alimentos en la boca. Son la mayor fuente de saliva.
- Condicionados: Pensamos y olemos comida. En ese caso el hipotálamo conecta con los núcleos salivales.

El principal controlador de la saliva durante la estimulación es el parasimpático, es muy fluida y rica en agua, iones y enzima. El simpático estimula una saliva de menor cantidad y principalmente mucosa.

Secreción gástrica

Tenemos ambos tipos de secreciones, la que se vierte a la luz es el jugo gástrico, la secreción exocrina; mientras que las que se vierten al torrente sanguíneo para regular las secreciones son endocrinas. Las células secretoras se agrupan en glándulas, distribuidas de forma distinta en función de la zona del estómago:

Las células epiteliales no tienen vellosidades sino pliegues hacia dentro, llamados criptas gástricas. La cripta es la zona en la que las glándulas gástricas afloran al epitelio. Tienen un cuello donde hay células mucosas que producen bicarbonato y moco. Las células parietales producen ácido clorhídrico y factor intrínseco. Las células principales producen pepsinógeno. También tenemos células endocrinas, G(gastrina), D(somatostatina) y células enterocromafines(histamina).

Se distribuyen de forma distinta según donde esté. Se habla de dos tipos:

- Glándulas oxínticas o fúndicas: Moco, HCl, factor intrínseco, pepsinógeno, histamina, somatostatina. Predominan en el estómago.
- Glándulas pilóricas: Gastrina, somatostatina y pepsinógeno.

Tipo de Glándula	**Localización**	**Tipos de Células**	**Secreción Principal**	**Función**
Glándulas Fúndicas	Cuerpo y fondo gástrico	Células parietales	HCl + Factor intrínseco	Acidificación y absorción de B12
		Células principales	Pepsinógeno (se activa a pepsina por HCl) + Lipasa gástrica	Digestión de proteínas (tras activación ácida) y grasas
		Células mucosas del cuello	Moco + bicarbonato	Protección mucosa
		Células enterocromafines (ECL)	Histamina	Estimula células parietales (vía H2)
Glándulas Pilóricas	Antro gástrico	Células G	Gastrina	Estimula secreción de HCl (directa/indirecta)
		Células D	Somatostatina	Inhibe HCl y gastrina
		Células mucosas	Moco alcalino espeso	Neutralización local
Glándulas Cardiales	Cardias	Células mucosas	Moco alcalino	Protección contra reflujo

Las concentraciones pueden variar entre una situación basal y una durante una comida.

Parámetro	Secreción Gástrica Basal (Normal, en ayuno)	Secreción Gástrica Estimulada (Durante comida)
Volumen	Bajo (~10-30 mL/h)	Alto (~100-300 mL/h o más)
pH	~2-3	~1-2
Protones (H^+)	Moderada concentración	Alta concentración
Cloro (Cl^-)	Alta concentración	Muy alta concentración
Sodio (Na^+)	Alta (cuando el H^+ es bajo)	Baja (disminuye a medida que aumenta el H^+)
Potasio (K^+)	Similar en ambas (~10 mEq/L)	Similar (~10-15 mEq/L), ligeramente más alto
Osmolaridad	Aproximadamente isoosmótica (~280-300 mOsm/L)	Isoosmótica (~280-300 mOsm/L)

Moco gástrico

El moco gástrico está formado por moco y bicarbonato. El moco gástrico es una barrera esencial que protege el epitelio del estómago del ambiente ácido y enzimático del lumen gástrico. Es producido principalmente por las células mucosas superficiales, que cubren la mucosa del estómago, y por las células del cuello glandular, más profundas. Su componente estructural principal son las mucinas, unas glicoproteínas de alto peso molecular que pueden formar tanto monómeros como tetrámeros. Las mucinas tetrámeras, como la MUC5AC, generan una red densa y gelificada que se adhiere a la superficie epitelial, formando una barrera física que retarda la difusión del ácido y de enzimas como la pepsina.

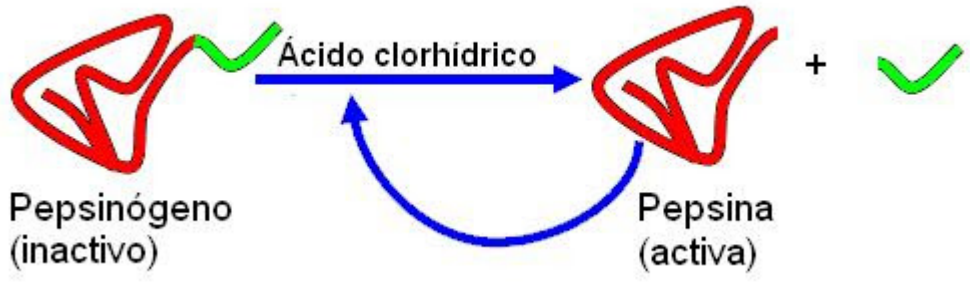
Sin embargo, esta capa de moco no es homogénea: en las capas más profundas, cercanas al epitelio, el moco es más denso y estructurado, gracias a los tetrámeros. En cambio, hacia las capas más superficiales, el moco se vuelve más líquido, y esto se debe en parte a la acción de la pepsina, que degrada las mucinas complejas rompiéndolas en monómeros, lo que reduce la viscosidad. Este gradiente de densidad permite, por un lado, proteger de forma eficaz la mucosa, y por otro, facilitar la eliminación del moco viejo o dañado hacia el lumen.

La capa mucosa está en constante renovación: las células mucosas se reproducen rápidamente, y el moco se secreta y repone de forma continua. Esto es clave para mantener la integridad de la barrera, sobre todo frente a agresiones como alimentos calientes, ácidos, fármacos o bacterias. Si esta renovación se ve alterada, o si el equilibrio entre secreción de moco y agresión gástrica se rompe, se favorece el desarrollo de lesiones como las úlceras gástricas.

Pepsinógeno

La secreción de pepsinógeno ocurre en las células principales del estómago, donde se libera en dos formas: pepsinógeno I (en el cuerpo del estómago) y pepsinógeno II (en el antro). Ambos son inactivos.

Cuando el pH en el estómago desciende a valores bajos (alrededor de 2), el pepsinógeno se activa por autocondensación, convirtiéndose en pepsina. La pepsina es una proteasa que descompone las proteínas alimentarias en péptidos más pequeños, facilitando la digestión.



Ácido clorhídrico

Se forma en las células parietales, que llaman la atención por tener multitud de mitocondrias. También poseen una bomba K +/H + apical, que consume energía. También posee anhidrasa carbónica en el citoplasma, un intercambiador aniónico Cl-/HCO3- basal, y una bomba sodio potasio basal. El HCl no se almacena: se forma directamente en la célula a través de una bomba H^+/K^+-ATPasa, que intercambia protones (H^+) hacia el lumen gástrico por potasio (K^+) hacia el interior celular. Los iones cloro (Cl^-) salen en paralelo, uniéndose con los H^+ y formando el ácido.

La marea alcalina postprandial es el aumento temporal del pH sanguíneo que se produce después de comer. Esto ocurre porque las células parietales, al secretar HCl en el estómago, liberan bicarbonato (HCO_3^-) a la sangre. Este bicarbonato eleva momentáneamente la alcalinidad en el torrente sanguíneo. Posteriormente, el páncreas utiliza ese bicarbonato para neutralizar el ácido en el intestino.

El medicamento omeprazol tiene como objetivo disminuir la cantidad de HCl secretado para reducir la acidez, actúa en la bomba.

Regulación de la secreción de ácido:

- Estimulación.
  Por un lado el sistema vegetativo a través del nervio vago, mediante la acetilcolina. Asimismo también lo hacen la gastrina y la histamina. La célula parietal tiene receptores para ellos, para la acetilcolina receptor muscarínico tipo 3, para la histamina(que es paracrina, se secrets en células enterocromafines de la cripta, afecta solo a las de al lado) se recibe en los receptores H2. La gastrina actúa en los receptores CDKE. Además la Ach estimula la gastrina y la histamina, siendo esta una estimulación indirecta.

- Inhibición
  Factores hormonales: Somatostatina y secretina. La señal para la liberación de estas hormonas es la presencia de un ph muy ácido en el estómago(más de lo normal). La somatostatina está producida en las células…. Puede actuar directamente en la célula parietal de forma directa o de forma indirecta, pues inhibe la secreción de gastrina y de histamina. *Esto mientras hay alimento en el estómago. Cuando el quimo se secreta al duodeno se queda en el estómago un pH muy bajo también. La secretina se secreta en las células S(del duodeno) cuando ahi llega el quimo, inhibiendo también de forma directa e indirecta. Las hormonas son liberadas a la sangre que llega al estómago. El sistema endocrino se caracteriza por tener una acción más

lenta que el nervioso. También se puede regular de forma nerviosa a través del sistema nervioso entérico que produce un reflejo enterogástrico, que en definitiva es el inhibidor más rápido y potente

↑ / ↓	Elemento	Origen / Acción	Receptor / Mecanismo	Notas
↑	ACh (vago)	SN vegetativo	M3 en célula parietal	Estimula gastrina e histamina (indirecto)
↑	Gastrina	Hormona gástrica	CCK-B (CDKE)	Estimula directamente
↑	Histamina	Células enterocromafines (paracrina)	H2	Acción local
↓	Somatostatina	pH ácido; directa e indirecta	Célula parietal	Inhibe gastrina e histamina
↓	Secretina	Células S (duodeno)	Directa e indirecta	Acción endocrina (más lenta)
↓	Reflejo enterogástrico	SN entérico	Reflejo nervioso	Inhibidor más rápido y potente

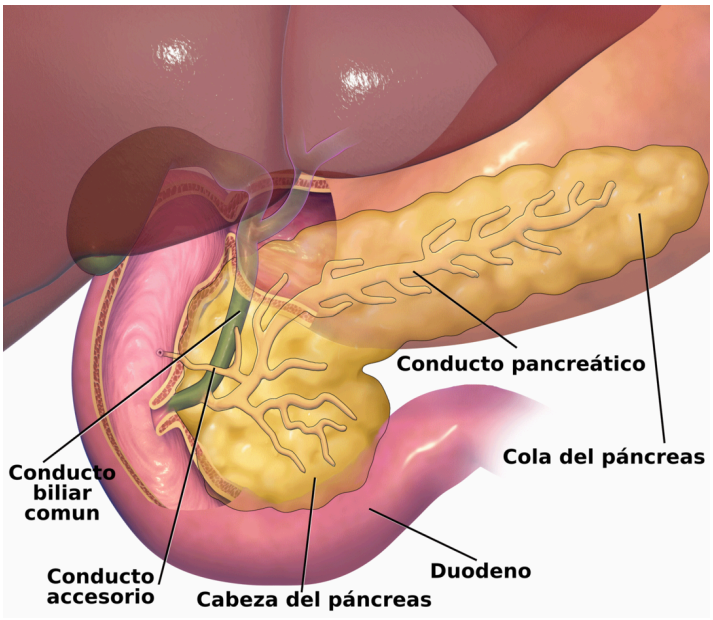
Regulación de la secreción de pepsinógeno:
Tiene un estímulo vagal a través de acetilcolina que estimula a la célula principal. La acidez estimula dicho nervio, aumentando la secreción de pepsinógeno. La gastrina y la secretina y la CCK también estimulan la secreción de pepsinógeno.
La somatostatina, cuando el pH es excesivamente bajo, tiene una acción inhibitoria sobre la secreción.

Fases de la secreción gástrica:

1. Fase cefálica: El estímulo es los reflejos condicionados o incondicionados(al igual que en la saliva). Se realiza mediante el nervio vago, activado por estos reflejos. En esta fase se produce entre el 10 y el 20% de la secreción gástrica.
2. Fase gástrica: Los estímulos son la distensión de las paredes del estómago a través de los mecanorreceptores y los quimiorreceptores,que estimulan al sistema entérico, cuyos reflejos refuerzan a los reflejos vago vagales. Son los responsables del aumento de la acetilcolina. El resto de las secreciones prácticamente se realizan aquí.
3. Fase intestinal: Es predominantemente inhibitoria. El estímulo es el alimento en el duodeno. Si es ácido aumenta la secretina, si es graso aumenta la CCK. Estas hormonas van a sangre a inhibir la célula parietal(también inhiben la producción de gastrina). Además el reflejo enterogástrico va hacia atrás para inhibir la secreción.

Secreción pancreática exocrina.

Con el alimento en duodeno comienza la secreción pancreática exocrina.



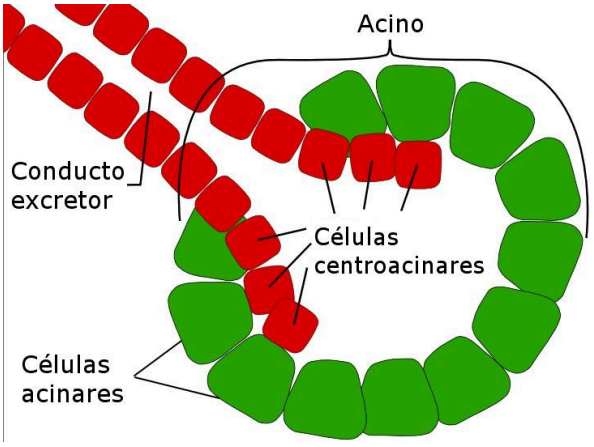
El duodeno recibe secreciones pancreáticas y biliares. El conducto pancreático y el colédoco(viene del hígado) se juntan y vierten sus secreciones juntos en el esfínter de Oddi.

El páncreas se divide en:

- Componente exocrino: Acino pancreático(mayor del 80%). Sus secreciones son recogidas por el tubo pancreático y vertidas en el duodeno.
- Componente endocrino: Islotes de langerhans. Producen insulina y glucagón.

Las glándulas del componente exocrino están dispuestas de forma acinar. Podemos distinguir 3 tipos de células:

- Células acinares: Al fondo del acino. Produce el componente enzimático del jugo.
- Células ductales: Del conducto, se mete en el acino y da otra célula. Modifican el jugo.
- Célula centroacinar: Produce el componente hidroeléctrico.



La glándula está inervada por el SNA simpático(inhibe la producción) y parasimpático(estimula la producción).

Composición

- 1-1,5 litros al día.
- pH 7,5-8,2, el lugar más alcalino de nuestro cuerpo.
- Agua y moco.
- Iones: Existe una alta concentración de ion bicarbonato en el jugo pancreático, la cual depende directamente del ritmo de producción de este. El sodio y el potasio se encuentran en concentraciones similares a las del plasma, al igual que el cloro y el propio bicarbonato. Sin embargo, la composición del jugo se modifica a medida que atraviesa los conductos, en función de la cantidad y la velocidad de secreción.
  Las células del epitelio ductal utilizan un intercambiador cloro-bicarbonato que permite secretar bicarbonato hacia la luz del conducto a cambio de cloro. La actividad de este mecanismo se incrementa conforme aumenta la secreción, aunque solo hasta alcanzar un límite fisiológico. Esta función tiene un efecto opuesto al de las glándulas gástricas: mientras estas generan una "marea alcalina", el páncreas produce una "marea ácida" que contribuye a neutralizar el contenido ácido del estómago.
  El cambio en la composición iónica durante este proceso genera un gradiente osmótico que permite la entrada de agua hacia los túbulos, lo cual incrementa el volumen del jugo pancreático. Gracias a este mecanismo, el líquido secretado mantiene una osmolaridad similar a la del plasma, es decir, se conserva isoosmolar. Este equilibrio es esencial para facilitar el transporte y la acción de las enzimas pancreáticas en el intestino delgado.
- Enzimas:
  - Proteolíticas(hay muchos tipos). Proteínas. Se secretan inactivas(al igual que en el estómago), se activarán en la luz del duodeno para la protección de las propias células que las sintetizan.
  - Amilasa α pancreática. Hidratos de carbono.
  - Lipasa. Grasas.
  - Fosfolipasa A2. Grasas.
  - Hidrolasa de ésteres de colesterol. Grasas.
  - Ribonucleasa, desoxirribonucleasas. Moléculas de ADN y ARN.
- Proteínas: Inhibidor de la tripsina. Sirve para la protección del páncreas.

Tipo	Nombre	Sustrato / Función	Notas
Enzima	Proteolíticas (varios tipos)	Proteínas	Inactivas al secretarse, se activan en el duodeno.
Enzima	Amilasa alfa pancreática	Hidratos de carbono	—
Enzima	Lipasa	Grasas	—
Enzima	Fosfolipasa A2	Grasas	—
Enzima	Hidrolasa de ésteres de colesterol	Grasas	—
Enzima	Ribonucleasa / Desoxirribonucleasa	ADN y ARN	—
Proteína	Inhibidor de la tripsina	Protección del páncreas	Previene activación de enzimas dentro del páncreas.

Mecanismo de secreción de agua y bicarbonato

Se produce por las células centroacinares. Mediante un transportador el cloro pasa a la célula y el bicarbonato a la secreción. A su vez mediante el intercambiador sodio protón, entra sodio y sale un protón. Como resultado tenemos la creación de la marea ácida. Al mismo tiempo se produce un juego osmolar que atrae agua al conducto, pues las células ductales del páncreas son permeables al agua(a diferencia de las salivales).

Mecanismo de secreción de enzimas proteolíticas

Se secretan de forma inactiva para que no digieran el propio páncreas. Esta activación se produce en cascada. El epitelio digestivo en el intestino, los enterocitos, tienen microvellosidades, en las que se encuentran las enzimas enteropeptidasa o enteroquinasa, que son las responsables del proceso de activación. La enteroquinasa hidroliza las moléculas de tripsinógeno, del que sale la tripsina(activa). El resto de enzimas proteolíticas como el quimotripsinógeno, proelastasa y procarboxipeptidasa se activan por acción de la tripsina.

Regulación de la secreción pancreática

- Mecanismos neuronales: Puede haber distintos estímulos en función de las fases. Ejercido fundamentalmente por el nervio vago(su inervación es puramente vegetativa), predomina a través de él la inervación parasimpática, mediante el neurotransmisor acetilcolina, recibido por los receptores muscarínicos N3.
    - En la boca:
    - Estómago: Distensión del estómago.

  Su estímulo es continuo. La acetilcolina va a aumentar el componente enzimático del jugo gástrico, estimulando a su vez las células G que producen gastrina. La gastrina vía sangre llega al páncreas y también estimula el componente enzimático, pues el páncreas tiene receptores CCK B.
- Mecanismos hormonales: Las dos principales hormonas de la secreción pancreática son la secretina y la colecistoquinina. La secretina se libera cuando el quimo ácido llega al duodeno, de manera que las células S generan secretina, cuya diana es la célula ductal. (Produce bicarbonato para neutralizar el ácido quimo). La colecistoquinina tiene como estímulo la presencia en duodeno de péptidos y grasas, se secreta también vía sangre, la célula diana es la célula acinar, que genera enzimas digestivas. También tienen efecto para la contracción de la vesícula biliar y relajar el esfínter de Oddi.

Integración de la secreción

- Fase cefálica y gástrica: Se producen los reflejos condicionados y no condicionados. Representa el 20% de la secreción. El estímulo para la fase gástrica es la distensión. Van a generar estímulos vago vagales(se inician en el vago y vuelven por el vago). Durante estas fases predomina el control nervioso mediado por vago.
- Fase intestinal: Produce el 80% de la secreción. Los estímulos son la acidez en el duodeno(vía secretina), presencia de péptidos y grasas en el duodeno(colecistoquinina) y distensión(reflejo vago vagal, componente nervioso mínimo). Se detiene mediante un retrocontrol negativo mediado por somatostatina.

Pancreatitis

- Aguda: Proceso inflamatorio. Se desequilibra el componente enzimático, activándose espontáneamente la tripsina. Esto lleva a una autodigestión del páncreas, lo que libera amilasa en plasma, el cuál es su método de detección. Su causa principal es el alcoholismo crónico.

Secreción biliar

La función principal es la formación y secreción de bilis, aunque controla el metabolismo energético.

Función	Descripción	Ejemplo / Importancia
Metabolismo de nutrientes	Regula glucosa (glucogenólisis, gluconeogénesis), sintetiza lípidos y proteínas plasmáticas (albúmina, factores de coagulación).	Mantiene la energía estable, importante en ayuno, ejercicio y enfermedad.
Desintoxicación	Metaboliza y elimina medicamentos, alcohol, hormonas, toxinas. Transforma amoníaco en urea. Procesa bilirrubina.	Evita daño corporal por tóxicos. Alteraciones causan ictericia o encefalopatía.
Producción de bilis	Forma bilis (agua, sales biliares, colesterol) necesaria para emulsificar y absorber grasas en intestino delgado.	Digestión y absorción de grasas y vitaminas liposolubles.
Síntesis de proteínas de coagulación	Produce factores I, II, V, VII, IX, X, XI. Muchos dependen de la vitamina K.	Prevención de hemorragias; alteraciones se ven en cirrosis o hepatitis grave.
Función inmunológica	Células de Kupffer fagocitan bacterias y partículas extrañas del sistema portal (intestino).	Protección frente a infecciones intestinales o sepsis.
Almacenamiento	Acumula glucógeno (energía rápida), hierro (ferritina), cobre y vitaminas A, D, E, K, B12.	Asegura reservas de energía y nutrientes esenciales.

COSAS DE JUAN

Hígado y detoxificación de sustancias:

Se suelen llamar las sustancias externas tóxicas se llaman xenobióticos. Son liposolubles y se almacenan en el organismo. El proceso de biotransformación a sustancias menos tóxicas se da en 3 fases:

1. Oxidación: Se genera una molécula intermedia. Intervienen unas enzimas de la familia del citocromo P450.
2. Conjugación: Esa molécula se conjuga con otra molécula de cara a aumentar su solubilidad, para ser expulsadas por el riñón. Se pueden conjugar con ac.glucurónico por ejemplo. El resultado es una molécula hidrosoluble(la molécula puede ser muy grande y no poder salir del hepatocito).
3. Transporte fuera del hepatocito(no la tienen todas las moléculas, depende de lo grandes que sean).

Secreción biliar
Cada hepatocito va secretando su secreto a los canalículos biliares, a los que van confluyendo hasta llegar a los conductos hepáticos, los cuales confluyen en un único conducto hepático común. Hay una vesícula anexa, la vesícula biliar. El conducto cístico que sale de esta se une también al conducto hepático común, que pasa a ser colédoco. Pasa junto con el conducto pancreático a través del esfinter de Oddi al duodeno.

Funciones:
- Digestivas:
    - Facilitar la digestión y absorción de grasas.
    - Tiene un pH alcalino para hacer frente a la acidez del quimo.
- Secreción: De las sustancias que ha detoxificado(para pasar a ir a las heces).

Composición de la bilis
Conforme va atravesando los conductos hepáticos se va modificando. La bilis primaria es la secretada por el hepatocito.
Hay una secreción y producción continúa de bilis(aunque este el esfínter cerrado).
- Bilis hepática: No tiene enzimas. En su lugar tiene sales biliares, colesterol(lo expulsa), fosfolípidos y pigmentos de la bilirrubina. Va a ir adquiriendo bicarbonato conforme avanza con los tubos. Se produce entre 0.5-1 L y estos son sus componentes:
    - Ácidos biliares primarios: Producidos por el hepatocito a partir de colesterol. Cólico y quenodesoxicólico. Son liposolubles, por lo que aparecen conjugados como la taurina y la glicina, formando las sales biliares(en el mismo hepatocito).
    - Ácidos biliares secundarios: Las bacterias duodenales pueden desconjugar estas sales primarias, pudiendo volver a tener los primarios. Además en el intestino puede ser que haya otro tipo de bacterias que puedan metabolizar estos ácidos biliares primarios y producir ácidos biliares secundarios: Desoxicólico y litocólico(es incapaz de ser absorbido, es excretado por las heces).

      La función de los ácidos biliares es facilitar el acceso de la lipasa, lo que hace que se queden ácidos grasos sueltos. Emulsionan grasas para la digestión(acción detergente). Asimismo solubilizan las grasas de la digestión formando micelas, gracias a la capacidad anfipática de los ácidos grasos, ideales para su transporte y absorción, pues mantienen los lípidos en solución y los transporta al borde del cepillo de los enterocitos. Facilitan el acceso de la lipasa, lo que hace que se queden ácidos grasos sueltos.
      Colocan las vitaminas liposolubles en el centro de la micela.

      Las sales biliares son recicladas, se reabsorben en el propio enterocito. Se le conoce como circulación enterohepática de sales biliares. Los ácidos conjugados lo hacen mediante un cotransportador sodio-sales biliares, mediante el cual son reabsorbidos. Los no conjugados mediante difusión simple. Una vez reabsorbidos van al hígado mediante sangre. El 95% de las sales biliares son recicladas. El hepatocito recibe estos y genera la síntesis de novo de ácidos biliares primarios que no se han podido reabsorber.

- Bilis excretora: Expulsa sustancias vía heces.

Vesícula biliar

- Almacena bilis(hasta 60mL)
- Realiza un proceso de concentración de sales. Reabsorbe agua y electrolitos(principalmente sodio y cloro).
- Acidifica la bilis, produciendo una bilis vesicular de características distintas. Su componente principal es el orgánico(fundamentalmente ácidos biliares). Transportadores sodio/protón y antiporte cloro/bicarbonato. Por el desequilibrio osmótico reabsorbe agua. Salen mas protones que entran bicarbonatos, motivo por el cual se acidifica, lo que causa que la materia orgánica no participe.
- Secreción controlada por la colecistocinina CCK. Puede contraer la vesícula y relajar el esfínter.

Regulación de la secreción

El mayor regulador de la producción de sales es la propia concentración de estas, por la CCK. Asimismo tiene regulación vagal.

- Secreción biliar
- Vaciamiento vesicular

Proceso	Estímulo	Molécula principal	Órgano/efecto
Secreción de bilis	Ácidos biliares reabsorbidos	Ácidos biliares	Hígado: aumenta la producción de bilis
	Ácido en el duodeno	Secretina	Hígado: secreta bilis más rica en HCO_3^-
	Estímulo vagal (digestión)	Acetilcolina	Estimula secreción hepatobiliar leve
Almacenamiento biliar	Ayuno	—	Vesícula almacena bilis concentrada
Vaciado vesicular	Grasa/proteína en el intestino	CCK	Vesícula se contrae, libera bilis
	Estímulo vagal (nervio vago)	Acetilcolina	Refuerza la contracción vesicular
Paso al duodeno	Presencia de CCK	CCK	Relaja esfínter de Oddi

Alteraciones de la secreción biliar

- Ictericia: Acumulación de bilirrubina en sangre. Coloración amarilla de piel y mucosa.
- Cálculos biliares: Precipitación de las sales que forman piedras por desequilibrio en la composición biliar.
- Colestasis: Obstrucción o disminución del flujo biliar.

Secreciones del intestino

- Glándulas de Brunner: Se localizan solamente en la mucosa del duodeno. Son estructuras glándulas típicas.
- Submucosa: Se encarga de la secreción de moco o mucina, en alto contenido en bicarbonato.
- Los pliegues forman vellosidades, que tienen asociadas criptas. Estas vellosidades van cambiando a lo largo de todo el intestino delgado. Las células que tenemos en la vellosidad son:
    - Enterocito: Célula funcional del intestino.
    - Células caliciformes: Aportará moco.
- La cripta tiene las siguientes secreciones:
    - Enterocitos: Indiferenciados, son los que se van a encargar del jugo intestinal. Es de naturaleza acuosa y rica en electrolítos, especialmente bicarbonato, similar al líquido extracelular.
    - Caliciforme: Moco
    - Células endocrinas(duodeno y principalmente yeyuno)
    - Células de Panet: Segregan lisozimas con función defensiva.
    - Células madre capaces de transformarse en cualquiera de las anteriores.

Funciones del intestino delgado:

Función secretora:

1. Hormonas y sustancias paracrinas.
2. Jugo intestinal
    a. Componente hidroeléctrico alcalino:
    b. Componente orgánico: Moco. Aporta lubricación y protección.

Neutraliza el quimo ácido.
Protege la mucosa.
Absorción de nutrientes. Asciende por la cripta y es el medio utilizado por todos los principios básicos de la digestión, los nutrientes se disuelven en él para ser fácilmente absorbidos.
Función inmunológica. La lisozima ataca las paredes bacterianas. Además se secreta IgA.

El moco es formado por las glándulas de Brunner en le duodeno y en el resto del intestino por las células caliciformes. Es la primera protección contra la acidez del quimo para facilitar el tránsito.
Los estímulos son la distensión y la acidez. Es regulado por el nervio vago y por la secretina y la CCK. Es inhibido por el simpático.
El líquido alcalino tiene un pH de 7.5-8 y son secretados de él 1.5-2 litros al día. Se forma en las criptas lieberkuhn. Contiene agua y electrolitos(fundamentalmente bicarbonato). CONTINUAR CON PPT.

Regulación de la secreción
Secreción de moco:

- Nerviosa: Reflejos entéricos locales(presencia de alimento en el duodeno, distensión e irritación). Reflejos vagales.
- Hormonal: Secretina y CCK.

Secreción líquida:

- Reflejos entéricos locales
- Hormonal: Secretina

Secreciones del intestino grueso.
Su componente principal es el moco, rico en bicarbonato. La secreción de bicarbonato va ligada a la absorción de agua e iones. También contiene K +.

Ubicación	Transportador	Función
Apical	ENaC	Reabsorbe Na^+; regulado por aldosterona.
	Cl^-/HCO_3^- Exchanger	Secreta HCO_3^-; intercambia por Cl^-.
	CFTR	Secreta Cl^-; clave en hidratación; afectado en FQ.
	Aquaporinas	Paso pasivo de agua según gradiente osmótico.
Basolateral	Na^+/K^+ ATPasa	Mantiene gradiente Na^+; esencial para ENaC.
	Canales de K^+	Salida de K^+; mantiene potencial de membrana.
	Cl^-/HCO_3^- Exchanger o NKCC1	Introduce Cl^- para secreción apical.
	NHE1	Regula pH; intercambia Na^+ por H^+.

El enterocito del intestino grueso realiza las siguientes funciones:

Funciones del moco:

- Lubricar
- Proteger
- Dar consistencia a las heces
- Mantenimiento de equilibrio hidroeléctrico.
- Neutralización de sustancias ácidas.
- Interacción con la flora intestinal.

Principios de la digestión

La digestión es el proceso mediante el cual se descomponen las moléculas grandes presentes en los alimentos (como proteínas, polisacáridos y lípidos) en unidades más pequeñas —aminoácidos, monosacáridos y ácidos grasos— que pueden ser absorbidas por las células del intestino delgado, especialmente por los enterocitos. Este proceso ocurre principalmente por hidrólisis, es decir, mediante la ruptura de enlaces moleculares con la intervención de una molécula de agua. Las enzimas digestivas son las encargadas de catalizar estas reacciones de hidrólisis, actuando de manera específica sobre cada tipo de nutriente.

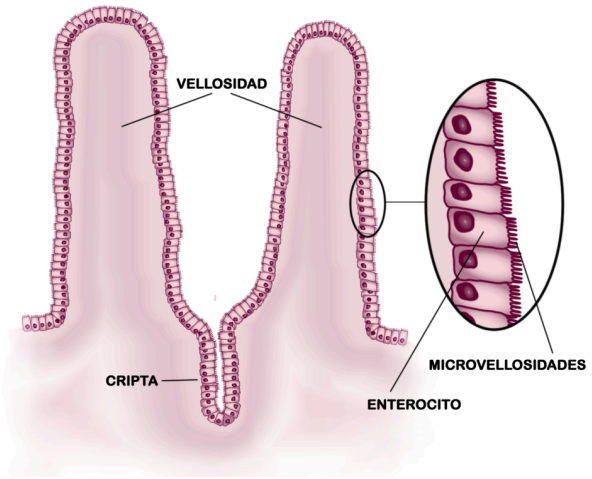
Una vez digeridas, las moléculas resultantes deben atravesar el epitelio intestinal para llegar a los capilares sanguíneos o linfáticos, desde donde podrán ser transportadas al resto del cuerpo.

Para maximizar la eficiencia en la absorción de nutrientes, el intestino delgado cuenta con una arquitectura especializada que incrementa enormemente su superficie de contacto con los alimentos. Esta estructura se organiza en tres niveles:

- Pliegues circulares: son grandes ondulaciones de la mucosa intestinal que multiplican por tres la superficie de absorción disponible.

- Vellosidades: sobre cada pliegue se encuentran estas proyecciones digitiformes que incrementan aún más la superficie, en este caso por un factor de diez. Cada vellosidad está irrigada por una red de capilares sanguíneos, que transportan aminoácidos y azúcares hacia la circulación general, y por vasos quilíferos (linfáticos), por donde se absorben los lípidos.

- Microvellosidades: los enterocitos, que recubren las vellosidades, tienen en su membrana apical unas extensiones llamadas microvellosidades. Estas estructuras, también conocidas como el "borde en cepillo", aumentan la superficie por un factor de veinte y contienen numerosas enzimas responsables de completar la digestión de ciertos nutrientes.



Para que los productos de la digestión lleguen a la sangre o la linfa, deben atravesar las membranas apical (que da a la luz intestinal) y basolateral (que da al espacio intersticial) del enterocito. Este paso está mediado por diversos transportadores de membrana.

Una estructura clave en la membrana basolateral es la bomba sodio-potasio (Na^+/K^+ ATPasa). Esta bomba mantiene un gradiente de sodio bajo en el interior celular al expulsar sodio hacia el exterior, lo que permite la entrada de otros nutrientes mediante transporte activo secundario. Gracias a este mecanismo, la absorción de muchos aminoácidos y de los monosacáridos glucosa y galactosa es posible.

Digestión de carbohidratos

Los carbohidratos en la dieta deben ser transformados en monosacáridos para ser absorbidos. El principal hidrato de carbono que ingerimos es el almidón, aunque también consumimos glucógeno, disacáridos como lactosa, sacarosa y maltosa, y celulosa (aunque esta última no se digiere).

El almidón presenta enlaces α-1,4 y α-1,6, mientras que la celulosa contiene enlaces β-1,4. La diferencia en los tipos de enlace hace que el ser humano no pueda digerir la celulosa, ya que carece de la enzima celulasa. Por ello, la celulosa se comporta como fibra alimentaria, que no se absorbe pero facilita el tránsito intestinal al arrastrar agua.

Fases de la digestión de carbohidratos:

1. En la boca, la amilasa salival comienza a degradar el almidón en oligosacáridos.

2. En el intestino delgado, la amilasa pancreática, mucho más potente que la salival, continúa esta degradación hasta producir disacáridos y pequeños polímeros.

3. Finalmente, en el borde en cepillo del enterocito actúan varias disacaridasas, enzimas ancladas a la membrana apical:
   - Lactasa: degrada lactosa en glucosa y galactosa.
   - Sacarasa: convierte sacarosa en glucosa y fructosa.
   - Maltasa: rompe maltosa en dos glucosas.
   - α-dextrinasa: actúa sobre ramificaciones del almidón.

   Estas enzimas están fijas al enterocito para evitar que las bacterias del intestino aprovechen los productos de la digestión antes de que sean absorbidos por el cuerpo humano.

Al final del proceso, los tres monosacáridos principales disponibles para absorción son:
- Glucosa
- Galactosa
- Fructosa

La glucosa y la galactosa se absorben mediante un cotransportador con sodio (SGLT1), en un proceso de transporte activo secundario impulsado por el gradiente de sodio mantenido por la bomba Na^+/K^+.
La fructosa, en cambio, se absorbe por difusión facilitada mediante un transportador específico (GLUT5), sin requerir gasto energético.
Ambas 3 pasan a los capilares sanguíneos por el transporte facilitado por proteína de canal GLUT 2.

Digestión de proteínas

Las proteínas ingeridas sufren una transformación progresiva:
Proteínas → Péptidos grandes → Tripéptidos, dipéptidos y aminoácidos

Enzimas implicadas en la degradación:
- Pepsina gástrica
  - Actúa en el estómago, favorecida por el pH ácido.
  - Inicia la digestión proteica (aproximadamente un 10–15%).
  - Es la única enzima capaz de digerir colágeno, lo que le da una importancia especial.

- Proteasas pancreáticas (activadas en el intestino)
  - Endopeptidasas: tripsina, quimiotripsina, elastasa. → Rompen enlaces peptídicos en el interior de la cadena.
  - Exopeptidasas: carboxipeptidasa.→ Rompe el enlace del aminoácido en el extremo carboxilo terminal.

- Peptidasas del borde en cepillo del enterocito
  - Oligopeptidasas y aminopeptidasas: actúan sobre tripéptidos y dipéptidos en la superficie del enterocito.

- Peptidasas intracelulares
    - Terminan la degradación dentro del enterocito, generando aminoácidos libres.

Fases de la digestión proteica:

1. Digestión gástrica: inicia en el estómago con la pepsina.
2. Digestión luminal intestinal: las proteasas pancreáticas fragmentan los péptidos grandes.
3. Digestión en el borde en cepillo: los dipéptidos y tripéptidos se procesan en la membrana del enterocito.
4. Digestión intracelular: finaliza dentro del enterocito, formando aminoácidos libres.

Absorción de productos de la digestión:

- Aminoácidos
    - Entran mediante cotransporte activo con sodio (Na^+).
    - Salen hacia la sangre por difusión facilitada en la membrana basal.

- Dipeptidos y tripéptidos
    - Entran mediante cotransporte activo con H^+.
    - El intercambiador Na^+/H^+ expulsa protones y mantiene el gradiente necesario.

- Oligopéptidos y proteínas completas
    - Se absorben por transcitosis.
    - Pueden provocar reacciones alérgicas si no son reconocidos por el sistema inmune.

Trastornos relacionados con el gluten:

- Enfermedad celíaca
    - Trastorno autoinmune con base genética.
    - Se generan anticuerpos contra la mucosa intestinal, provocando su atrofia.

- Sensibilidad al gluten no celíaca
    - Síntomas similares a la celiaquía.
    - No se detectan anticuerpos ni atrofia intestinal.
    - Causa desconocida.

- Alergia al trigo
    - Afecta a otras proteínas del trigo, no solo al gluten.
    - Las personas afectadas pueden consumir centeno o cebada.

Digestión de lípidos
La mayoría de los lípidos de la dieta son triglicéridos, compuestos por una molécula de glicerol unida a tres ácidos grasos. También se ingieren otros tipos de grasas exógenas como fosfolípidos, ésteres de colesterol, colesterol libre y vitaminas liposolubles.

Enzimas que digieren los lípidos:
- Lipasa salival
- Lipasa gástrica
- Lipasa pancreática → es la más importante
- Fosfolipasa A
- Hidrolasa de colesterol

Es fundamental la acción de las sales biliares durante todo el proceso.

Fases de la digestión lipídica:

1. Emulsificación
Es un paso previo necesario a la hidrólisis. Consiste en dividir las grandes gotas de grasa en gotas más pequeñas, facilitando así el acceso de las enzimas digestivas. Este proceso comienza en el estómago, donde el movimiento facilita el acceso de la lipasa salival y gástrica. Sin embargo, la emulsificación más efectiva se da gracias a las sales biliares.

2. Hidrólisis
Comienza en el estómago mediante la acción de la lipasa salival y gástrica, ambas activas en un pH básico. Posteriormente continúa con la intervención de las enzimas pancreáticas. Como resultado se obtienen: Ácidos grasos libres, monoglicéridos, colesterol y lisolecitina.

3. Solubilización
Los productos de la digestión se incorporan a micelas gracias a las sales biliares, lo que evita su reesterificación prematura y facilita su transporte hacia la membrana del enterocito.

La mayoría de los lípidos se absorben por difusión simple a través de la membrana celular, ya que no necesitan transportador. Algunos ácidos grasos de cadena corta, generados por la digestión bacteriana, pueden entrar sin necesidad de micelas.

Una vez dentro de la célula, los lípidos se reesterifican formando una gota de grasa. Esta gota queda recubierta por fosfolípidos y se une a una apoproteína, formando quilomicrones o VLDL. Estas partículas lipídicas salen de la célula a través de los vasos quilíferos ubicados en las vellosidades intestinales.

Trastornos relacionados con la digestión de lípidos:
- Esteatorrea: Presencia de grasa en las heces, debido a una digestión o absorción incompleta.

Las vitaminas liposolubles también se absorben por difusión simple, al igual que los demás lípidos.

Absorción de agua y electrolitos
El agua y los electrolitos no necesitan un proceso de digestión previo, se absorben directamente. En la luz intestinal se encuentran aproximadamente 9 litros de agua, de los cuales se reabsorben unos 8,9 litros. La mayor parte de esta absorción ocurre en el intestino delgado, aunque el colon también tiene un papel importante.

El agua sigue a los iones: primero se absorben los solutos y luego el agua los acompaña. Si el contenido intestinal fuera muy osmolar, en lugar de absorberse el agua, se produciría una secreción hacia la luz. El paso del agua es pasivo, siguiendo el gradiente osmótico para mantener la isoosmolaridad entre los compartimentos. El agua sigue principalmente al sodio.
El agua puede atravesar el epitelio por dos vías:

- Paracelular (entre células)
- Transcelular (a través de células) mediante acuaporinas

Esta absorción se realiza fundamentalmente en el yeyuno e íleon, aunque también en el duodeno. En el colon, las uniones estrechas entre células son muy fuertes, por lo que las acuaporinas adquieren un papel predominante.

Absorción de sodio:

- En el yeyuno:
    - Cotransporte con principios inmediatos
    - Intercambiador sodio-protón → El cloro se absorbe de forma pasiva por vía paracelular, arrastrado por la diferencia de cargas.

- En el íleon:
    - Cotransporte con cloro
    - Intercambiador sodio-protón
    - Intercambiador cloro-bicarbonato (el bicarbonato se secreta), para neutralizar los ácidos producidos por la fermentación bacteriana.

- En el colon:
    - El agua se reabsorbe por acuaporinas
    - Existe el canal ENaC, sensible a la aldosterona→ En presencia de aldosterona, aumenta la expresión de ENaC y se incrementa la absorción de sodio.

Absorción de calcio y hierro:
Son los únicos minerales cuya absorción está completamente regulada.

El calcio tiene una concentración mucho mayor en la luz intestinal que en el interior de la célula, por lo que entra por diferencia de concentración a través del canal TRPV5. Una vez dentro, se une a la proteína calbindina, que lo transporta de forma segura por el citoplasma. En el polo basal, el calcio se libera mediante un intercambiador sodio-calcio y una bomba ATPasa de calcio. También existe una vía de absorción paracelular.

La entrada de calcio por vía transcelular está regulada por su concentración. Cuando esta disminuye, se libera parathormona (PTH) desde las glándulas paratiroides. La PTH activa la vitamina D en el riñón (mediante hidroxilación), lo que aumenta: La expresión del canal de entrada TRPV5, la síntesis de calbindina, la actividad del cotransportador y la bomba de salida en la membrana basal.

Las vitaminas hidrosolubles se absorben por difusión pasiva si su concentración es alta. Si no, utilizan transportadores específicos.
Una excepción es la vitamina B12, que se absorbe exclusivamente mediante un transportador específico.