

TEMA 19

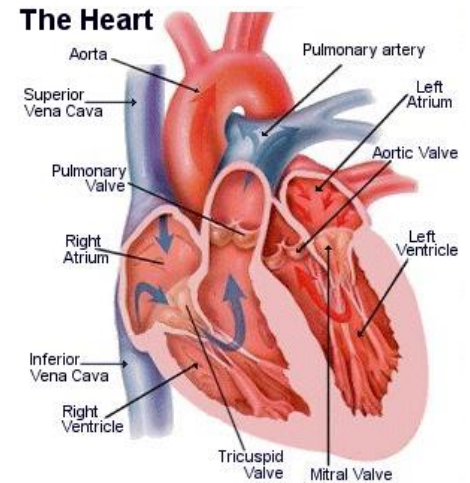
“INTRODUCCIÓN A LA FISIOLOGÍA CARDIOVASCULAR”

1. Introducción

CIRCULACIÓN DE LA SANGRE

- *Bomba + conductos de transporte + fluido*
- Corazón + vasos sanguíneos + sangre

La función de la sangre es **distribuir** por todo el organismo el oxígeno y nutrientes y **retirar** los productos catabólicos. El corazón es un músculo hueco con forma de cono invertido. Consta de 4 cavidades: aurículas y ventrículos.



Realmente el corazón consta de dos bombas y cada una tiene su propio sistema circulatorio que en condiciones normales no se mezclan. Por tanto diferenciamos 2 circulaciones:

- ❖ **Pulmonar:** sangre que es bombeada del ventrículo derecho hacia los pulmones y de los pulmones a la aurícula izquierda. La sangre se oxigena completamente al pasar por los pulmones, pero va perdiendo esa oxigenación al pasar por los órganos.
- ❖ **Sistémica:** sangre que es bombeada del VI hacia todos los órganos y tejidos del cuerpo (excepto los pulmones) y luego de vuelta a la AD.

DISTRIBUCIÓN DEL VOLUMEN

La sangre no se distribuye de manera equitativa en venas y arterias, la distribución es **asimétrica**. Las venas contienen el 64% de la sangre total. Esto se explica por la gran cantidad de sangre venosa del sistema portal, que como ya sabemos se forma por la unión de la A. mesentérica inferior, superior, A. esplénica y otras colaterales como la gástrica izquierda; la vena porta resultante se dirige al hígado. De hecho, el sistema portal suministra el 70% de toda la sangre que le llega al hígado (el 30% restante de la arteria hepática).

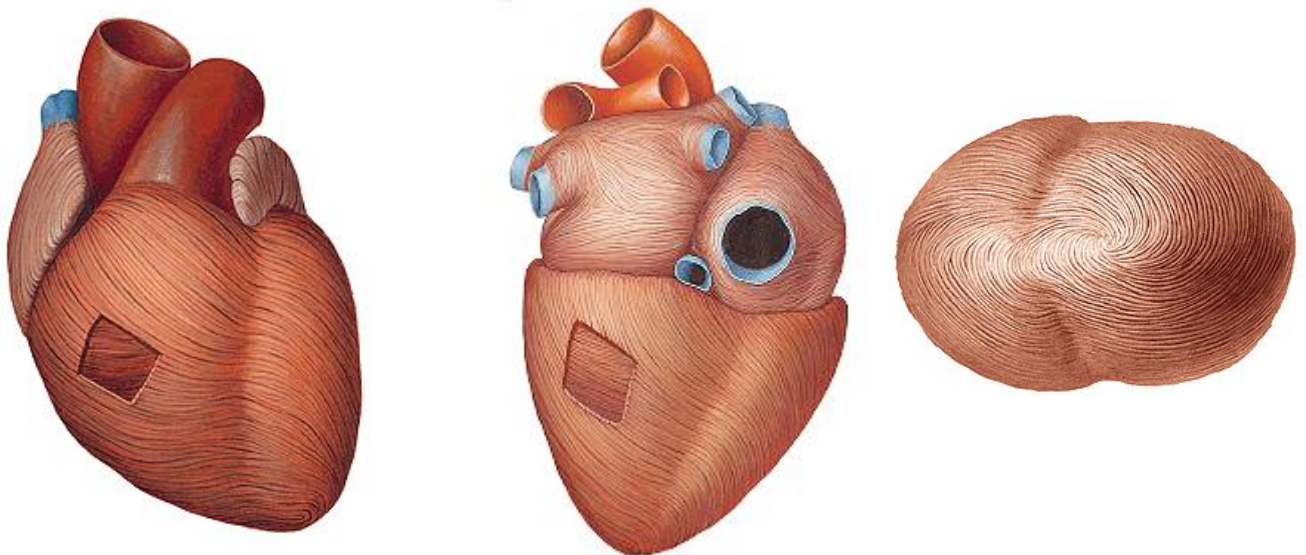
Concluimos con que la venas actúan como reservorio de sangre.



CORAZÓN

- Aurículas: almacenan sangre del territorio venoso sistémico (AD) y pulmonar (AI).
- La sangre llega a la AD a través de 3 venas. Cava superior, cava inferior y el seno coronario.

- Los ventrículos poseen la fuerza necesaria para bombear la sangre a través de la arteria pulmonar (VD) y de la aorta (VI). Sus paredes son más gruesas que las de las A.
- El tejido muscular es mas abundante en el ventrículo izquierdo, que debe de ejercer el trabajo para suministrar la sangre a todo el organismo; un poco menos de tejido muscular al ventrículo derecho pues se limita a suministrar solo a la circulación pulmonar.
- Válvula tricúspide: aurícula-ventrículo dcho.
- Válvula mitral: aurícula-ventrículo izq.
- Válvulas sigmoideas: válvula pulmonar (desde el ventrículo derecho hacia el interior de las arterias pulmonares) y aórtica (se abre desde el ventrículo izquierdo al interior de la aorta).
- Hay que **destacar** que las fibras de la pared ventricular tienen una disposición en espiral, de abajo a arriba, siguiendo la dirección de la contracción del los ventrículos, de abajo a arriba. En las 3 imágenes de abajo se aprecia dicha espiral.



2. El corazón como músculo

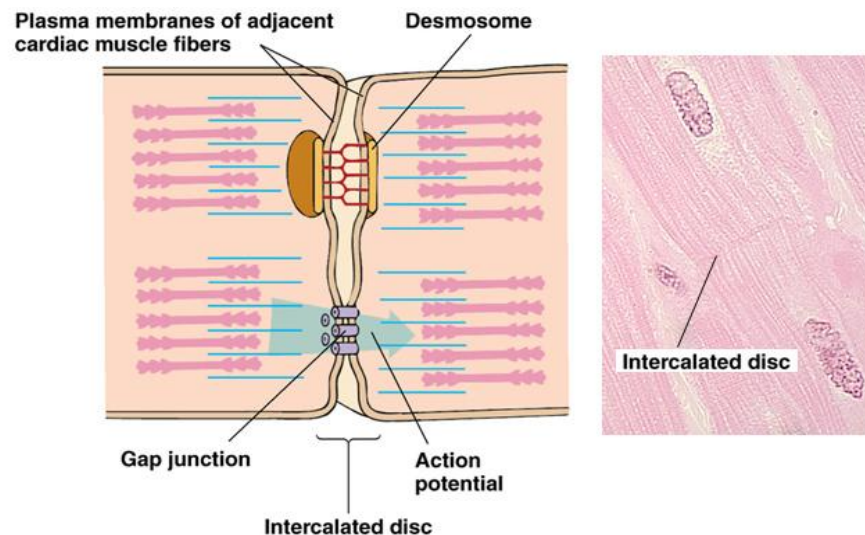
En el miocardio coexisten dos tipos de células:

- **Contráctiles:** son las celulares de trabajo, los **miocitos**. Representan el 99% de las células del corazón.
- **Autoexcitables:** las llamadas células de **conducción** y representan el 1%. Los nódulos sinoauricular y atrioventricular, la red de Purkinje y posteriores ramificaciones.

Aunque el corazón es fundamentalmente tejido muscular (miocardio), también presenta tejido conectivo, que forma el esqueleto fibroso cardíaco, que separa las A de los V e impide la conducción de los impulsos cardíacos desde las A los V si no es a través del nódulo AV. Las células del **anillo fibroso** son las que separan las A de los V de forma que aísla eléctricamente A de V.

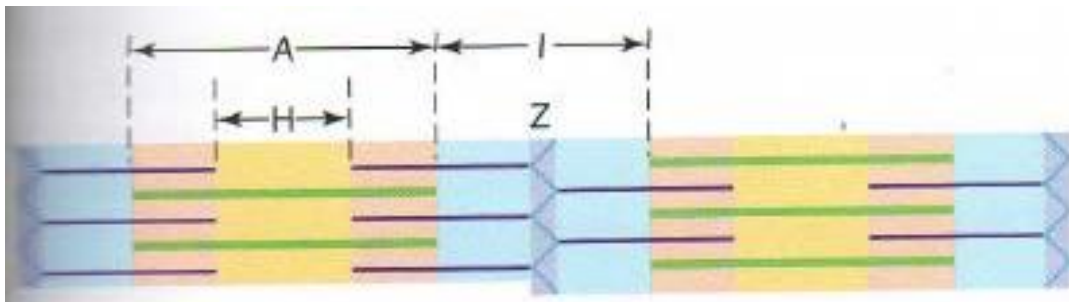
ANATOMÍA MICROSCÓPICA DEL CORAZÓN

👁 El **sincitio funcional**: es el sistema por el que las células están conectadas. Las células del miocardio se disponen en capas concéntricas a las cavidades. Son células estriadas, como las del músculo esquelético, pero mucho más cortas. Los extremos de las células contactan mediante unas estructuras llamadas “discos intercalares” que unen unas con otras y a los que a su vez se unen las miofibrillas, mediante “uniones estrechas”. **A causa de esta disposición absolutamente todas las células musculares cardíacas se contraen durante un solo latido.**

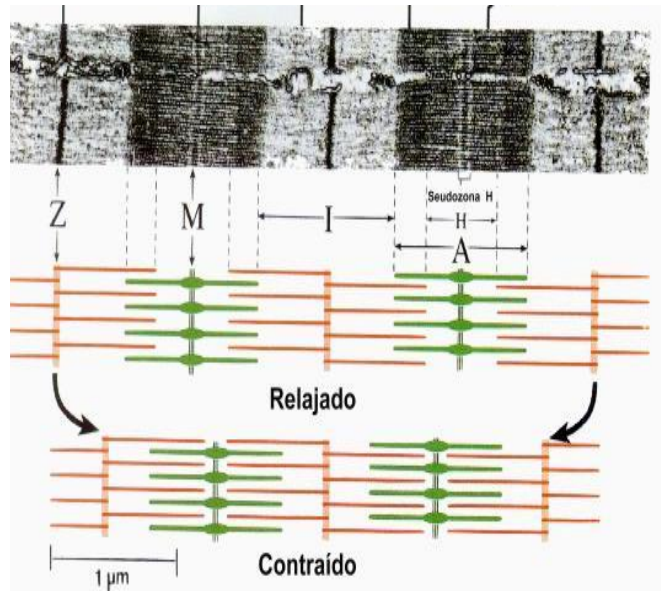


ESTRUCTURA DEL MÚSCULO CARDÍACO

(se explica también en el tema 9)

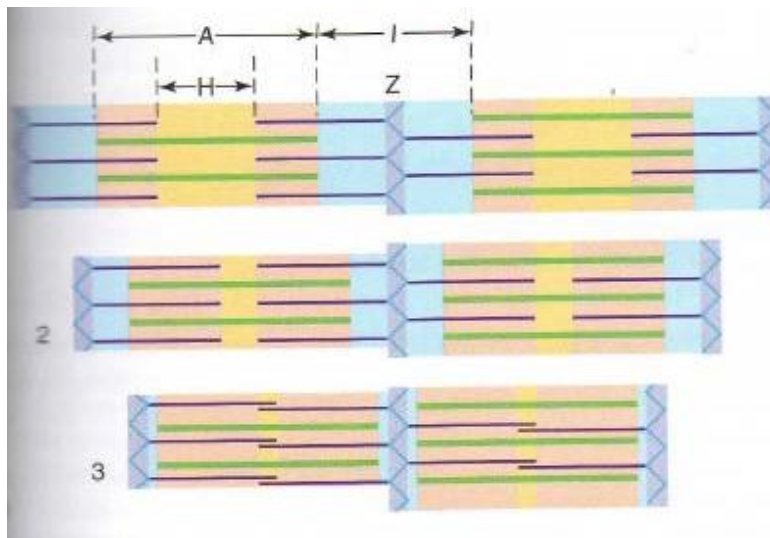


- Las líneas Z subdividen las miofibrillas y delimitan la unidad funcional de las células musculares: el sarcómero.
- A cada lado de las líneas Z se colocan los filamentos finos de actina, y en el centro del sarcómero se disponen los filamentos gruesos de miosina.
- A cada lado de las líneas Z encontramos una zona que sólo tiene filamentos finos (más clara, bandas I).
- Las bandas A (+ oscuras) contienen filamentos gruesos y los extremos de los finos.
- En la banda A, distinguimos la banda H (un poco + clara porque solo tiene filamentos gruesos).
- En el centro de la banda H los filamentos gruesos se unen dando lugar a la línea M.



En la imagen de abajo quizás veáis todo esto mejor.

- Durante la contracción cardíaca la longitud de los filamentos de actina y miosina no se modifica, aunque la longitud del sarcómero se acorta.
- Durante la contracción se forman enlaces cruzados entre las cabezas pesadas de la miosina y el filamento de actina.
- Cuando el músculo se relaja los filamentos de miosina se separan de la actina.



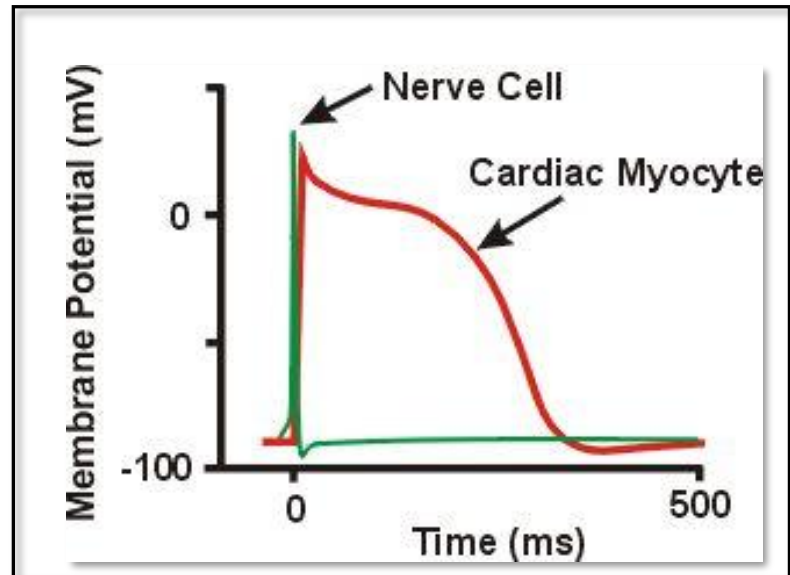
3. Acoplamiento excitación-contracción cardíaca

Es el proceso que asocia la despolarización de la membrana con el acortamiento de la célula cardíaca (contracción). La célula cardíaca empieza a contraerse unos milisegundos después del comienzo del potencial de acción y la respuesta contráctil persiste después de que el potencial de acción haya finalizado. De esto extraemos dos ideas importantes:

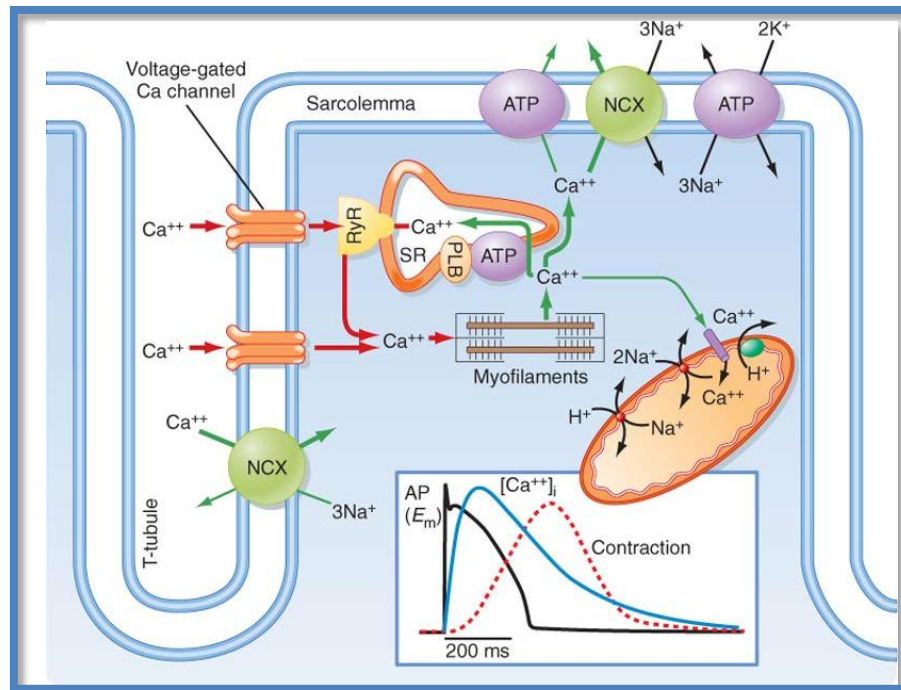
- ★ La duración de la contracción viene determinada por la duración del potencial de acción.

- ★ En las células cardíacas, el **proceso de repolarización es más lento**, lo que explica que la duración del potencial de acción cardíaco sea más prolongado que el de las células nerviosas o musculares esqueléticas.

→ Observamos como en las células cardíacas, el proceso de repolarización es más lento: entre 150-300ms más lento. La causa es un potencial de acción con meseta, lo que supone que el periodo refractario absoluto se prolongue mucho más tiempo. Además este periodo refractario absoluto comienza muy rápido para evitar trastornos de sobreexcitación.



Anteriormente se ha dicho que la causa de que el proceso de repolarización de las células cardíacas sea más largo es la generación de un potencial con meseta. La causa de la meseta es la **activación de canales lentos de Ca** que entran lentamente al interior celular. Al entrar Ca al interior celular, este induce la liberación de Ca desde el Retículo Sarcoplásmico (RS) hacia el citosol. Esto es distinto a lo que sucede en el músculo esquelético, donde la liberación de Ca desde el RS no depende de la entrada de Ca desde el exterior celular. En el músculo cardíaco es un **acoplamiento electroquímico** (implica la liberación de Ca inducida por Ca) y en el músculo esquelético es un **acoplamiento electromecánico** (interacción entre DHPR y RYR en el RS). Por último destacar que la cantidad de Ca que entra al interior de la célula muscular cardíaca es escasa en comparación a la gran cantidad de Ca que se libera desde el RS.



En esta imagen vemos lo comentado anteriormente:

1. El potencial de acción produce la activación de canales de Ca lentos que introducen una “pequeña” cantidad de Ca en el interior de la célula muscular cardíaca.
2. Parte del Ca que entra actúa directamente sobre la Troponina C, y otra estimula a los receptores de rianodina RyR (un canal de liberación de Ca desde el RS al citosol) de modo que se libera Ca desde el RS al citosol. Este mecanismo se dice que es *calcio-dependiente*.
3. CONTRACCIÓN

4. Mecanismo de la contracción cardíaca

Al igual que en el músculo esquelético, la contracción muscular esta regulada por los filamentos finos, de forma que un incremento de la concentración de Ca intracelular potencia la interacción entre actina y miosina. Cuando disminuye la concentración de Ca citosólico la miosina queda bloqueada por la Tropomiosina.

1. Cuando aumenta la [Ca] citosólica durante el potencial de acción, la unión de Ca a la Troponina C determina un cambio en la forma del complejo Troponina/Tropomiosina.
2. La Tropomiosina se desliza dentro del surco del filamento de actina y deja libres los sitios para la unión de miosina a la actina.

***Recordatorio del tema 9: En reposo la actina está recubierta por el complejo TnI- tropomiosina, lo que impide que los puntos activos de la actina puedan formar enlaces cruzados con la cabeza de miosina. Además la cabeza de la miosina está unida a ATP.

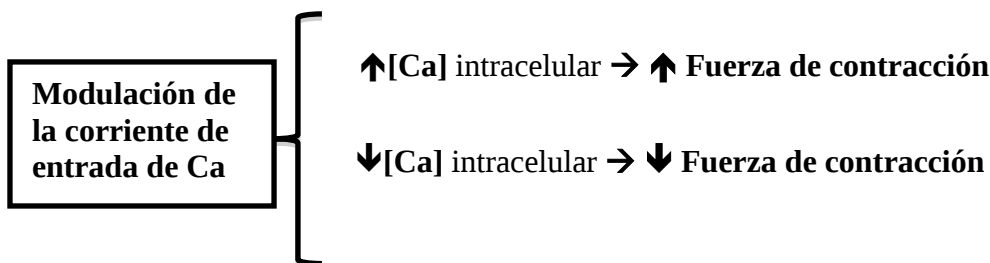
- Durante la sístole el ATP de la miosina se hidroliza a ADP+P .
- La concentración de Ca aumenta y se une a la TnC produciendo un cambio conformacional que deja libres las zonas de unión de la actina y

se pueden formar así puentes cruzados y se produce el deslizamiento de los filamentos de actina entre los de miosina.

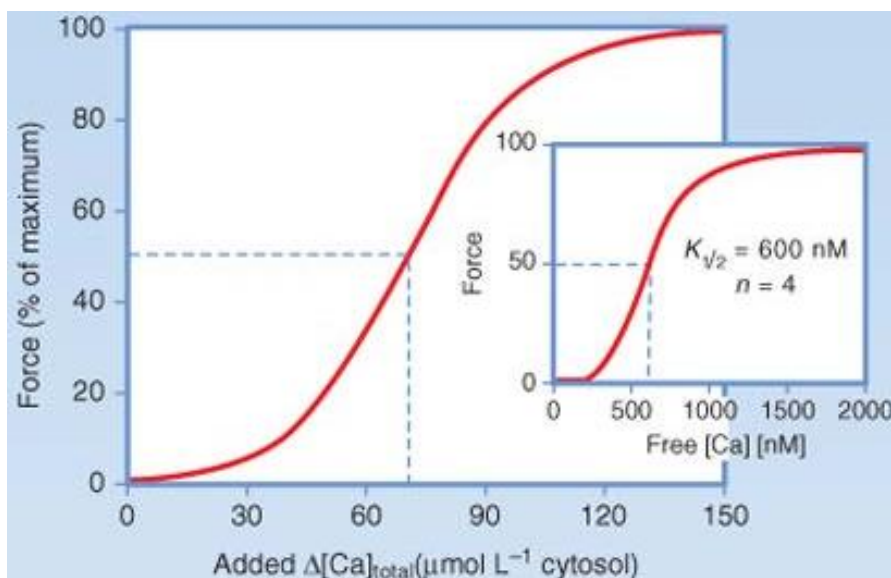
- Después el ADP es expulsado y una nueva molécula de ATP se incorpora a la miosina y se reinicia el proceso.

5. Regulación de la fuerza de contracción cardíaca

Debido a que el corazón es un sincitio eléctrico, en el que todas las células musculares se contraen durante un solo latido, no es posible aumentar la fuerza de contracción reclutando más células (como ocurriría en el músculo esquelético). El corazón tiene otras estrategias para modificar la fuerza de contracción: modulando la entrada de Ca:



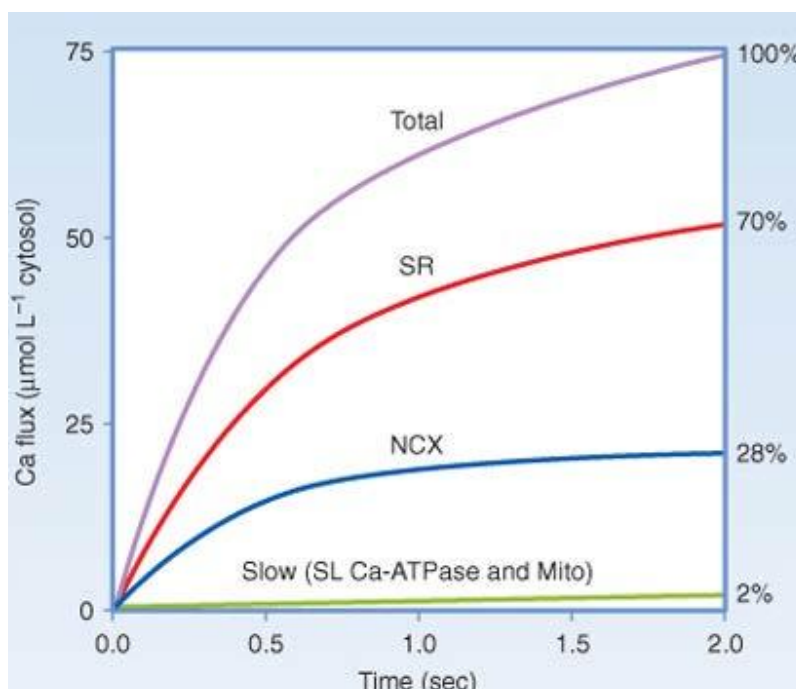
- El aumento transitorio de la concentración de Ca intracelular se debe a una **estimulación simpática**.
 - Situaciones de miedo o excitación.
 - Activación de los **receptores β-adrenérgicos** del corazón por la noradrenalina o por la adrenalina,
 - este activa a una proteína G o a la adenilato ciclasa,
 - esta produce el aumento de AMPc,
 - el AMPc produce la fosforilación de canales operados por voltaje de Ca y como consecuencia entra más cantidad y más rápido de Ca,
 - lo que se traduce como una mayor contractilidad o fuerza de contracción,
 - a esto se le llama **efecto inotrópico positivo (inotropismo positivo)**.



VIP→ El aumento de la fuerza de contracción cardíaca se debe al aumento de la [Ca] citosólica. Este aumento de la [Ca] es por la liberación de Ca desde el RS al citosol. La curva es sigmoidea porque existen **proteínas tamponadoras (parvoalbúmina y Troponina C)** que contrarrestan el aumento de [Ca]. Por ello la salida de Ca desde el RS se apoya con una entrada de Ca desde el exterior celular.

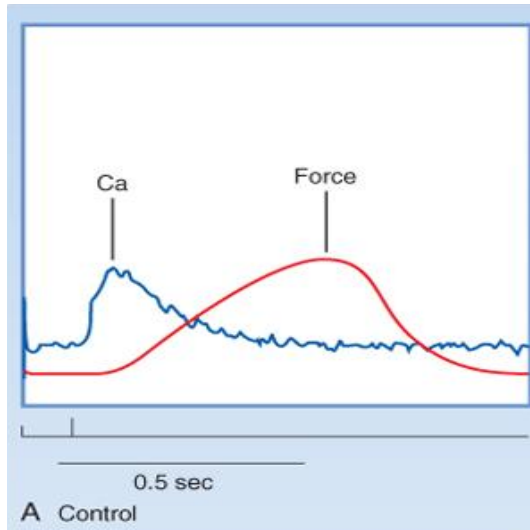
→ La fuerza de contracción semimáxima de los músculos cardíacos necesita un aumento de la [Ca] libre citosólica de unos 600nM.

- La relajación del músculo cardíaco se debe a la extracción de Ca del citoplasma de la célula muscular cardíaca gracias a 3 sistemas: **bomba de Ca del RS (SERCA)**, de **transporte inverso 3Na-1Ca** y de la **bomba de Ca del sarcolema**. Es decir, un mecanismo reduce la [Ca] citosólica por medio de la captación de Ca del RS; y otros 2 mecanismos reducen la [Ca] citosólica por medio de la extracción de Ca de la célula al medio extracelular:
 - El **principal** causante de la reducción del Ca citosólica es la **bomba de Ca del RS por la SERCA**. Es responsable del 70% de la reducción de Ca en la relajación. En este mecanismo el Ca entra de nuevo al Retículo Sarcoplásmico (RS).
 - El transporte de Ca al **exterior celular** principalmente lo realiza el sistema de transporte inverso 3Na-1Ca, en el que sale 1 Ca al exterior en contra de un gran gradiente electroquímico (ya que la [Ca] extracelular es muy alta). Dicho transporte se consigue gracias a la energía que previamente proporciona la entrada de 3 Na (se consigue energía porque el Na entra a favor de un gran gradiente). De este modo, la célula expulsa parte del Ca.
 - El segundo mecanismo por el cual la célula disminuye la [Ca] citosólico enviándolo al exterior celular es la bomba de Ca del sarcolema. Esta bomba utiliza energía del ATP para sacar el Ca.



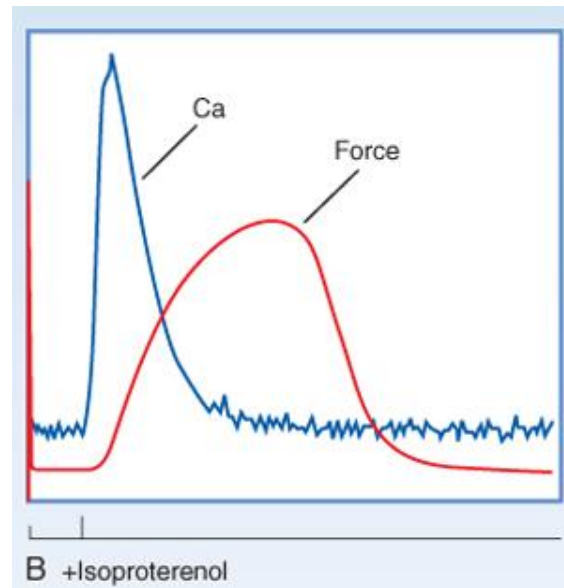
→ En esta gráfica vemos reflejado la velocidad y el porcentaje de Ca que se extrae del citosol.

- El 70% del secuestro de Ca corresponde a la acción de la bomba de Ca del RS (SERCA).
- El 28% por el transportador inverso de 3Na-1Ca (NCX)
- >2% a la salida de Ca con gasto de ATP



→ Como ya hemos dicho, la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos del corazón, produce un aumento de la fuerza de contracción.

→ Efecto del **isoproterenol**, un agonista de los receptores beta-adrenérgicos aumenta la amplitud del aumento transitorio de Ca citosólico y en consecuencia, un aumento de la intensidad de la fuerza de contracción generada.

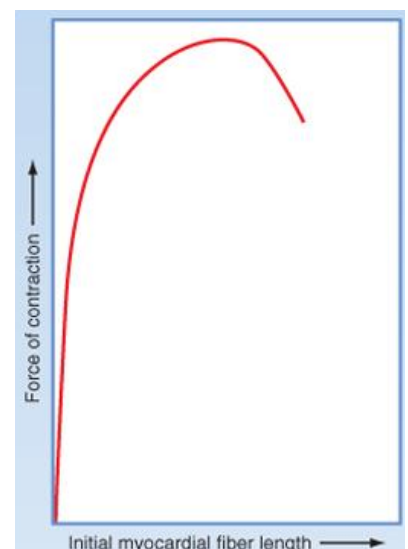


6. Ley de Frank-Starling

El estiramiento del corazón aumenta la fuerza de contracción. El corazón se estira cuando aumenta el retorno venoso (situaciones de ejercicio, o cuando la frecuencia cardíaca es lenta). La **ley de Frank-Starling** refleja esta capacidad del corazón para aumentar la fuerza de contracción cuando se estira.

Dos causas principales de este aumento de la fuerza de contracción debido a la distensión o estiramiento de la musculatura cardíaca:

1. El estiramiento reduce el espacio entre los filamentos gruesos y finos, y esto se asocia con la capacidad de que más moléculas de actina se asocien con las de miosina. La proteína elástica **titina** se relaciona con el aumento de la fuerza dependiente de la longitud, porque se liga tanto a la actina como a la miosina, y puede acercar los filamentos de ambos tipos cuando el músculo se estira.



2. **Incremento de la sensibilidad al Ca.** El estiramiento del músculo produce un aumento de la sensibilidad al Ca y el nivel de interacciones entre la miosina y la actina aumentan. Esto quiere decir que el músculo estirado necesita una concentración más baja de Ca para producir la fuerza semimáxima de contracción en comparación con el músculo cardíaco control o no estirado. Además, el músculo cardíaco precontraído necesita una concentración de Ca mayor para conseguir la fuerza de contracción semimáxima. Se cree que la explicación de esto es la reducción del espacio entre la actina y la miosina a causa del estiramiento, proceso por el cual podría estar implicada la **titina**, aunque no se conoce el por qué exactamente.

